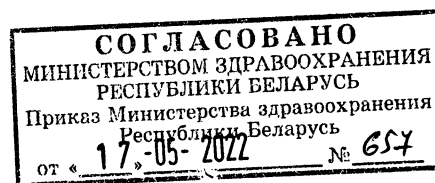


7 4 0 3 - 2 0 1 9

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

ТАСИГНА
(TASIGNA®)



Торговое название

Тасигна

Общая характеристика

МНН: нилотиниб (nilotinib)

Основные физико-химические свойства

Капсулы 50 мг: непрозрачные капсулы, состоящие из красной крышки с радиальной маркировкой «NVR» над «ABL» черными чернилами, и светло-желтого корпуса, содержимое капсул – порошок белого или желтоватого цвета.

Капсулы 150 мг: красные непрозрачные капсулы с черными, расположенными по оси надписями «NVR» и «BCR», содержимое капсул – порошок белого или желтоватого цвета.

Капсулы 200 мг: светло-желтые непрозрачные капсулы с красными, расположенными по оси надписями «NVR» и «TKI», содержимое капсул – порошок белого или желтоватого цвета.

Состав

1 капсула 50 мг содержит 55,150 мг нилотиниба гидрохлорида моногидрата, что соответствует 50 мг нилотиниба безводного основания.

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кросповидон, полоксамер, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат; *оболочка капсулы:* желатин, титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), чернила черные.

1 капсула 150 мг содержит 165,45 мг нилотиниба гидрохлорида моногидрата, что соответствует 150 мг нилотиниба безводного основания;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кросповидон, полоксамер 188, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат; *оболочка капсулы:* желатин, титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), печатные чернила черные.

1 капсула 200 мг содержит 220,6 мг нилотиниба гидрохлорида моногидрата, что соответствует 200 мг нилотиниба безводного основания;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кросповидон, полоксамер 188, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат; *оболочка капсулы:* желатин, титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172), печатные чернила красные.

Лекарственная форма

Капсулы твердые.

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические средства. Ингибиторы протеинкиназы. Код АТХ: L01EA03.

Показания

- Лечение взрослых и детей в возрасте старше 2-х лет с впервые диагностированным хроническим миелолейкозом, положительным по филадельфийской хромосоме (Ph+ ХМЛ) в хронической фазе.

- Лечение Ph⁺ ХМЛ в хронической фазе (ХМЛ-ХФ) и в фазе акселерации (ХМЛ-ФА) у взрослых пациентов с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии, включающей иматиниб.
- Лечение Ph⁺ ХМЛ в хронической фазе (ХМЛ-ХФ) у детей в возрасте старше 2-х лет с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии, включающей иматиниб.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к нилотинибу и другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы

Терапию должен назначать врач, имеющий опыт лечения пациентов с ХМЛ.

Способ применения

Препарат Тасигна следует применять дважды в сутки, с интервалом примерно 12 часов; препарат не следует принимать во время еды. Капсулы проглатывают целыми, запивая водой. Нельзя есть, по крайней мере, за 2 часа до приема дозы и, по меньшей мере, в течение 1 часа после приема препарата.

Для пациентов, которые не могут проглотить капсулу, содержимое каждой капсулы можно высыпать в одну чайную ложку яблочного пюре и сразу принять. Не следует использовать более одной чайной ложки яблочного пюре. Другие пищевые продукты, кроме яблочного пюре, не должны быть использованы.

Если прием дозы пропущен, не следует применять дополнительную дозу, но продолжать обычное применение следующих доз препарата.

Режим дозирования

Лечение продолжают до тех пор, пока есть ответ на терапию или пока не разовьется неприемлемая непереносимость.

Если есть клинические показания, Тасигна может назначаться в комбинации с препаратами гемопоэтического фактора роста, такими как эритропоэтин или G-CSF, а также с гидроксимочевинной или анагелидом.

У пациентов с Ph⁺ ХМЛ необходимо контролировать ответ на терапию Тасигной как рутинно, так и при любых изменениях терапии, для выявления субоптимального ответа, потери ответа на лечение, ненадлежащего соблюдения терапии пациентом или возможных лекарственных взаимодействий. Результаты мониторинга должны определять соответствующее лечение.

Дозирование у взрослых пациентов с хроническим миелолейкозом, положительным по филадельфийской хромосоме

Рекомендуемая доза Тасигны составляет:

- 300 мг 2 раза в сутки у пациентов с впервые диагностированным Ph⁺ ХМЛ в хронической фазе.
- 400 мг 2 раза в сутки у пациентов с Ph⁺ ХМЛ в хронической фазе или фазе акселерации при наличии резистентности или непереносимости к предыдущей терапии.

Дозирование у педиатрических пациентов с впервые диагностированным Ph⁺ ХМЛ-ХФ или с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии

Подбор дозы у пациентов детского возраста осуществляется индивидуально на основании площади поверхности тела (мг/м²). Рекомендованная доза нилотиниба составляет 230 мг/м² два раза в день с округлением до ближайшей дозы, кратной 50 мг (до максимальной

7403 - 2019

однократной дозы 400 мг) (см. Таблица 1). Возможно комбинирование твердых капсул Тасигна различных дозировок для получения желаемой дозы препарата.

Лечение продолжают до тех пор, пока есть ответ на терапию или пока не разовьется неприемлемая непереносимость.

Отсутствует опыт лечения пациентов детского возраста младше 2 лет.

Таблица 1 Схема дозирования нилотиниба у детей из расчета 230 мг/м² два раза в сутки

| Площадь поверхности тела (ППТ) | Доза в мг (два раза в сутки) |
|--------------------------------|------------------------------|
| До 0,32 м ² | 50 мг |
| 0,33–0,54 м ² | 100 мг |
| 0,55–0,76 м ² | 150 мг |
| 0,77–0,97 м ² | 200 мг |
| 0,98–1,19 м ² | 250 мг |
| 1,20–1,41 м ² | 300 мг |
| 1,42–1,63 м ² | 350 мг |
| ≥ 1,64 м ² | 400 мг |

Дозирование у взрослых пациентов со впервые диагностированным Rh+ ХМЛ-ХФ, которые достигли устойчивого глубокого молекулярного ответа (МО 4,5)

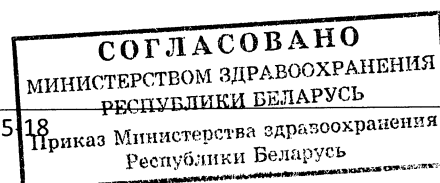
Можно рассматривать прекращение лечения у соответствующих критериям пациентов с Rh+ ХМЛ-ХФ, которые получали лечение препаратом Тасигна в дозе 300 мг два раза в день в течение не менее трех лет, если глубокий молекулярный ответ устойчиво сохранялся в течение не менее одного года, непосредственно предшествующего прекращению терапии. Отмена препарата Тасигна должна быть инициирована врачом, имеющим опыт лечения пациентов с ХМЛ (см. раздел Меры предосторожности).

У пациентов, соответствующих критериям прекращения лечения препаратом Тасигна, следует контролировать уровни транскриптов BCR-ABL и выполнять полный анализ крови с лейкоцитарной формулой ежемесячно в течение одного года, а затем каждые 6 недель в течение второго года, и каждые 12 недель в дальнейшем. Мониторинг уровней транскрипта BCR-ABL должен выполняться с помощью количественного диагностического теста, который был утвержден для измерения уровней молекулярного ответа по Международной шкале (IS) с чувствительностью не менее МО4.5.

Для пациентов, которые теряют МО4.0, но не БМО во время фазы без лечения, уровни транскрипции BCR-ABL следует контролировать каждые 2 недели, пока уровни BCR-ABL не возвратятся в диапазон между МО4.0 и МО4.5. Пациенты, которые поддерживают уровни BCR-ABL между БМО и МО4.0 в течение как минимум 4 последовательных измерений, могут вернуться к первоначальному графику мониторинга.

Пациенты, утратившие БМО, должны повторно начать лечение в течение 4 недель, когда, как известно, не произошла потеря ремиссии. Лечение препаратом Тасигна должно быть повторно начато в дозе по 300 мг два раза в день, или в сниженной дозе 400 мг один раз в день, если этому пациенту доза была снижена до прекращения лечения. У пациентов, которым повторно начато лечение препаратом Тасигна, следует контролировать уровни транскриптов BCR-ABL ежемесячно до восстановления БМО (см. раздел Меры предосторожности).

Дозирование у взрослых пациентов с Rh+ ХМЛ-ХФ, которые достигли устойчивого глубокого молекулярного ответа (МО 4,5) при лечении препаратом Тасигна после предварительной терапии иматинибом



7403 - 2019

Можно рассматривать прекращение лечения у соответствующих критериям пациентов с Rh+ ХМЛ-ХФ, которые получали лечение препаратом Тасигна в течение не менее трех лет, если глубокий молекулярный ответ устойчиво сохранялся в течение не менее одного года, непосредственно предшествующего прекращению терапии.

Отмена препарата Тасигна должна быть инициирована врачом, имеющим опыт лечения пациентов с ХМЛ (см. раздел Меры предосторожности).

У пациентов, соответствующих критериям прекращения лечения препаратом Тасигна, следует контролировать уровни транскриптов BCR-ABL и выполнять полный анализ крови с лейкоцитарной формулой ежемесячно в течение одного года, затем каждые 6 недель в течение второго года, и каждые 12 недель в дальнейшем. Мониторинг уровней транскрипта BCR-ABL должен выполняться с помощью количественного диагностического теста, который должен быть проверен для измерения уровней молекулярного ответа по Международной шкале (IS) с чувствительностью не менее MO4.5.

Пациенты, утратившие MO 4,0 (подтверждено двумя последовательными измерениями с интервалом не менее 4 недель, демонстрирующими утрату MO 4,0) или утратившие БМО, должны повторно начать лечение в течение 4 недель, пока, как известно, не произошла потеря ремиссии.

Лечение препаратом Тасигна должно быть повторно начато в дозе 300 мг или 400 мг два раза в день. У пациентов, которым повторно начато лечение препаратом Тасигна, следует контролировать уровни транскриптов BCR-ABL ежемесячно до достижения предыдущего большого молекулярного ответа или восстановления MO 4,0 (см. раздел Меры предосторожности).

Рекомендации по наблюдению и коррекции дозы

Перед началом терапии Тасигной рекомендуется сделать ЭКГ, которую следует повторить через 7 дней и при наличии клинических показаний. До начала применения Тасигны необходима коррекция гипокалиемии и гипомagneмии, а уровни калия и магния в крови следует периодически контролировать в течение курса терапии, особенно у пациентов с риском возникновения таких нарушений электролитного баланса.

Имеются сообщения о повышении уровня общего холестерина в сыворотке крови во время терапии Тасигной (см. Меры предосторожности). Следует определять липидный профиль до начала лечения Тасигной, через 3 и 6 месяцев после начала лечения и не реже 1 раза в год при длительной терапии.

Имеются сообщения о повышении уровня глюкозы крови при лечении Тасигной (см. Меры предосторожности). Уровень глюкозы крови следует оценивать до начала терапии Тасигной и контролировать во время лечения.

В связи с возможным возникновением синдрома лизиса опухоли, перед началом терапии рекомендуется коррекция клинически значимой дегидратации и лечение высокого уровня мочевой кислоты.

Может возникнуть необходимость во временном прекращении применения Тасигны и/или в уменьшении дозы препарата при проявлениях гематологической токсичности.

Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении

| | | |
|---|---|---|
| <p>Взрослые пациенты с впервые диагностированным ХМЛ в хронической фазе при дозе 300 мг дважды в сутки. и</p> | <p>АКН* <1 x 10⁹/л и/или количество тромбоцитов <50 x 10⁹/л</p> | <p>1. Прекратить применение препарата Тасигна и контролировать формулу крови. 2. Возобновить применение препарата в течение 2</p> |
|---|---|---|

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

7403 - 2019

| | | |
|--|---|---|
| <p>ХМЛ в хронической фазе при наличии резистентности или непереносимости, при дозе 400 мг дважды в сутки.</p> | | <p>недель в прежней дозе при условии, что АКН $>1 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $> 50 \times 10^9/\text{л}$.</p> <p>3. Если количество клеток крови остается низким, может потребоваться снижение дозы до 400 мг один раз в сутки.</p> |
| <p>Взрослые пациенты с ХМЛ в фазе акселерации с наличием резистентности или непереносимости, при дозе 400 мг дважды в сутки.</p> | <p>АКН* $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или количество тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$</p> | <p>1. Прекратить применение препарата Тасигна и контролировать формулу крови.</p> <p>2. Возобновить применение препарата в течение 2 недель в прежней дозе при условии, что АКН $>1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количество тромбоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$.</p> <p>3. Если количество клеток крови остается низким, может потребоваться снижение дозы до 400 мг один раз в сутки.</p> |

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

7403 - 2019

| | | |
|---|---|--|
| <p>Пациенты детского возраста с впервые диагностированным ХМЛ в хронической фазе, получающие дозу 230 мг/м² два раза в день, и с ХМЛ в хронической фазе при наличии резистентности или непереносимости получающие дозу 230 мг/м² 2 раза в сутки</p> | <p>АКН* < 1,0×10⁹/л и/или количество тромбоцитов < 50×10⁹/л</p> | <p>Прекратить применение препарата Тасигна и контролировать формулу крови. Возобновить применение препарата в течение 2 недель в прежней дозе при условии, что АКН > 1,5×10⁹/л и/или количество тромбоцитов > 75×10⁹/л. Если количество клеток крови остается низким, может потребоваться снижение дозы до 230 мг/м² один раз в сутки. Если явление возникает после снижения дозы, необходимо рассмотреть возможность отмены лечения.</p> |
| <p>СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p> | | |

* АКН = абсолютное количество нейтрофилов.

В случае развития клинически значимой, умеренной тяжести или тяжелой негематологической токсичности, прием препарата следует приостановить, при этом необходимо проводить соответствующий мониторинг состояния и лечение пациентов. Если прежняя доза составляла 300 мг два раза в сутки у взрослых с впервые диагностированным ХМЛ-ХФ, или 400 мг два раза в сутки у взрослых пациентов с ХМЛ-ХФ или ХМЛ-ФА с резистентностью или непереносимостью иматиниба, или 230 мг/м² два раза в сутки у пациентов детского возраста, то прием препарата может быть возобновлен в дозе 400 мг один раз в сутки у взрослых и 230 мг/м² один раз в сутки у детей после исчезновения токсических явлений. Если целесообразно с клинической точки зрения, следует попробовать снова увеличить дозу у взрослых пациентов до 300 мг (впервые диагностированный Ph+ ХМЛ-ХФ) или до 400 мг (Ph+ ХМЛ-ХФ или ХМЛ-ФА с резистентностью или непереносимостью лечения) дважды в сутки или до 230 мг/м² дважды в сутки у пациентов детского возраста.

Повышенный уровень сывороточной липазы

У взрослых пациентов при повышении уровня липазы до уровня, соответствующего 3- 4 степени тяжести нежелательных явлений, следует снизить дозу до 400 мг один раз в сутки или прекратить применение препарата. У пациентов детского возраста необходимо приостановить применение препарата до снижения показателей ниже степени тяжести 1 для нежелательных явлений. В последующем, если предшествующая доза составляла 230 мг/м² два раза в сутки, то лечение может быть возобновлено с дозы 230 мг/м² один раз в сутки. Если предшествующая доза составляла 230 мг/м² один раз в сутки, то лечение следует прекратить. Уровень сывороточной липазы следует контролировать ежемесячно или по клиническим показаниям.

Повышенный уровень билирубина и печеночных трансаминаз

У взрослых пациентов при повышении уровня билирубина или печеночных трансаминаз до уровня, соответствующего 3- 4 степени тяжести нежелательных явлений, следует

снизить дозу до 400 мг один раз в сутки или прекратить применение препарата. При повышении уровня билирубина до 2 степени тяжести нежелательных явлений и выше или повышении уровня трансаминаз до 3 степени тяжести нежелательных явлений и выше у педиатрических пациентов необходимо приостановить применение препарата до снижения показателей до степени тяжести 1 и ниже. В последующем, если предшествующая доза составляла 230 мг/м² два раза в сутки, то лечение может быть возобновлено с дозы 230 мг/м² один раз в сутки. Если предшествующая доза составляла 230 мг/м² один раз в сутки и снижение показателей до уровня ниже 1 степени тяжести требует более 28 дней, то лечение следует прекратить. Уровень билирубина и печеночных трансаминаз следует контролировать ежемесячно или по клиническим показаниям.

Дети и подростки (до 18 лет)

Была установлена эффективность и безопасность применения препарата Тасигна у детей в возрасте от 2 до 18 лет с Ph+ ХМЛ в хронической фазе. Отсутствует опыт применения у детей младше 2 лет, а также у детей с Ph+ ХМЛ фазе акселерации или в фазе бластного криза.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет и старше)

Возраст примерно 12% и 30% участников клинических исследований (впервые диагностированный Ph+ ХМЛ-ХФ и Ph+ ХМЛ-ХФ и ХМЛ-ФА с резистентностью или непереносимостью к лечению) составлял 65 лет и больше. Существенных различий в отношении эффективности и безопасности у пациентов в возрасте ≥ 65 лет по сравнению со взрослыми пациентами в возрасте от 18 до 65 лет не наблюдалось.

Пациенты с нарушением функции почек

Клинических исследований с участием пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Из клинических исследований исключали пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови, более чем в 1,5 раза превышавшей верхнюю границу нормы.

Поскольку нилотиниб и его метаболиты не выводятся почками, нет оснований ожидать снижения общего клиренса у пациентов с нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику нилотиниба незначительно. Считается, что необходимость в коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени отсутствует, однако лечение таких пациентов следует проводить с осторожностью.

Заболевания сердца

Из клинических исследований исключали пациентов с неконтролируемыми или тяжелыми заболеваниями сердца, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически значимую брадикардию. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с серьезными заболеваниями сердца.

Нежелательные реакции

Описанный ниже профиль безопасности нилотиниба основан на данных о пациентах со впервые диагностированным Ph+ ХМЛ-ХФ в рандомизированном, открытом, с активным контролем испытании III фазы, и о пациентах с резистентностью или непереносимостью с Ph+ ХМЛ-ХФ ХМЛ-ФА, которые соответствуют основным утвержденным показаниям. Также предоставлена информация о безопасности из двух исследований прекращения лечения препаратом Тасигна и исследования III фазы пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе с субоптимальным ответом на иматиниб.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

7403 - 2019

Впервые диагностированный Rh+ ХМЛ-ХФ

Данные, представленные ниже, отражают применение Тасигны в рандомизированном исследовании III фазы у пациентов с впервые диагностированной Rh+ ХМЛ в хронической фазе при терапии в рекомендуемой дозе 300 мг дважды в день (n = 279). Средняя продолжительность лечения составила 60,5 месяцев (диапазон 0,1 – 70,8 месяцев).

Очень частыми негематологическими нежелательными реакциями на препарат (НР) ($\geq 10\%$) были сыпь, зуд, головная боль, тошнота, утомляемость, алоpecia, миалгия и боль в верхней части живота. Большинство из этих НР были легкими или умеренными по тяжести (степень 1 или 2). Запор, диарея, сухость кожи, мышечные спазмы, артралгия, боль в животе, периферические отеки, тошнота, астения, диспепсия и боль в конечностях наблюдались менее часто ($\leq 10\%$ и $>5\%$), были легкими или умеренными по тяжести, контролируемы и в большинстве случаев не требовали снижения дозы. Плевральные и перикардальные выпоты наблюдались у 2% и менее 1% пациентов, соответственно, применявших Тасигну в дозе 300 мг 2 раза в сутки. Сообщения о желудочно-кишечных кровотечениях, независимо от причинно-следственной связи, получены у 3% пациентов.

Изменение от начального уровня средней продолжительности усредненного по времени интервала QTcF в равновесном состоянии при использовании нилотиниба в рекомендуемой дозе 300 мг дважды в сутки составляло 6 мс. В группах применения нилотиниба в дозе 400 мг дважды в сутки и 400 мг 1 раз в сутки изменение от начального уровня средней продолжительности усредненного по времени интервала QTcF в равновесном состоянии составляло, соответственно, 6 мс и 3 мс. Ни у одного из пациентов всех групп лечения абсолютная продолжительность QTcF не превышала 500 мс, а также не наблюдалось тахикардии типа «пируэт» (torsade de pointes). Удлинение QTcF от начального уровня, превышающее 60 мс, зафиксировано у 5 пациентов (один из группы лечения 300 мг дважды в сутки и четыре из группы лечения 400 мг дважды в сутки).

Ни в одной из групп в ходе лечения не было пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $<45\%$, не было также пациентов со снижением ФВЛЖ на 15% или более от исходной величины.

Не было сообщений о случаях внезапной смерти. В группе применения нилотиниба в дозе 300 мг дважды в сутки гематологические НР включают проявления миелосупрессии: тромбоцитопению (18%), нейтропению (15%) и анемию (7%).

Биохимические НР включали увеличение АЛТ (24%), гипербилирубинемия (16%), увеличение АСТ (12%), увеличение липазы (11%), повышение уровня билирубина в крови (10%), гипергликемию (4%), гиперхолестеринемия (3%) и гипертриглицеринемия ($<1\%$). 10% пациентов прекратили лечение из-за побочных реакций.

Rh+ ХМЛ-ХФ и ХМЛ-ФА при наличии резистентности или непереносимости к предшествующей терапии, включающей иматиниб

Данные, представленные ниже, отражают применение Тасигны в открытом мультицентровом исследовании у 458 пациентов с Rh+ ХМЛ-ХФ (n=321) и ХМЛ-ФА (n=137) при наличии резистентности или непереносимости к минимум одной предшествующей терапии, включая иматиниб, при лечении в рекомендуемой дозе 400 мг дважды в день.

Наиболее частыми ($>10\%$ в объединенной популяции пациентов с ХМЛ-ХФ и ХМЛ-ФА) негематологическими НР были сыпь, зуд, тошнота, утомляемость, головная боль, рвота, миалгия, запор и диарея. Большинство этих НР были легкими или умеренными по тяжести. Алоpecia, мышечные спазмы, уменьшение аппетита, артралгия, боль в костях, боли в животе, периферические отеки, астения, боль в верхних отделах живота, сухость кожи и эритема наблюдались менее часто ($\leq 10\%$ и $>5\%$) и были легкими и средними по тяжести (степень 1 или 2).

| | |
|--|----|
| <p align="center">СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p> | 26 |
|--|----|

Менее чем у 1% пациентов, применявших Тасигну, развивались плевральные и перикардальные выпоты, а также задержка жидкости. Застойная сердечная недостаточность наблюдалась менее чем у 1% пациентов. Сообщения о желудочно-кишечных кровотечениях и о кровоизлияниях в ЦНС получены у 1% и <1% пациентов, соответственно.

Интервал QTcF, превышающий 500 мс, зафиксирован у 4 пациентов (<1%). Случаев желудочковой тахикардии типа «пируэт» (временной или стойкой) не наблюдалось.

Гематологические НР включают проявления миелосупрессии: тромбоцитопения (31%), нейтропения (17%) и анемия (14%). Прекращение лечения из-за побочных реакций, отмечено у 16% пациентов в хронической фазе (ХФ) и у 10% пациентов в фазе акселерации (ФА).

Пациенты с Rh+ ХМЛ-ХФ, не достигнувшие при лечении иматинибом молекулярного ответа, со снижением большим или равным 4,5 log

Приведенные ниже данные получены в рандомизированном, открытом исследовании III фазы, в котором взрослым пациентам обоих полов с диагностированным Rh+ ХМЛ-ХФ после двух лет терапии иматинибом была проведена терапия препаратом Тасигна в дозе 400 мг дважды в день, по сравнению с иматинибом 400 мг или 600 мг один раз в день, в течение 48 месяцев. Пациенты, рандомизированные в группу иматиниба, получали такую же дозу иматиниба, как и до рандомизации. Средняя продолжительность экспозиции составила 47,2 месяцев в группе приема Тасигна, 37,0 месяцев и 26,7 месяцев в группе приема иматиниба в когортах в дозах по 400 мг и 600 мг, соответственно.

О побочных реакциях на лекарства сообщили не менее 20% пациентов в группе приема препарата Тасигна, по сравнению с группой иматиниба чаще отмечены головная боль, сыпь и зуд. Большая доля пациентов в группе приема Тасигна сообщила о побочных реакциях, приводящих к прекращению лечения, и о побочных реакциях, требующих коррекции дозы или прерывания лечения, по сравнению с таковыми в группе иматиниба. О повышении билирубина и трансаминаз обычно сообщалось после лечения препаратом Тасигна.

До конечного 48-месячного срока, во время курса лечения наблюдались три смертельных исхода (два в группе Тасигна и один в группе иматиниба). Трое пациентов умерли более чем через 28 суток после прекращения применения препарата в рамках исследования (один в группе Тасигна и два в группе иматиниба).

Продолжительность интервалов QTc > 450 мс наблюдалась у 4 пациентов, получавших препарат Тасигна, на 8 день терапии. Ни у одного из пациентов продолжительность интервалов QTc не превышала 480 мс. Удлинение интервала QTc от начального уровня более чем на 30 мс было зарегистрировано у 8 пациентов (7,9%). Ни у одного пациента не было удлинения интервала QTc, превышающего 60 мс.

Нежелательные реакции на препарат, сообщения о которых были наиболее частыми

Негематологические нежелательные реакции на препарат (исключая отклонения от нормы лабораторных показателей), сообщения о которых были, по крайней мере, у 5% пациентов в каждом клиническом исследовании Тасигны, представлены ниже. Они упорядочены по частоте, начиная с наиболее частых, с использованием следующих правил: очень часто ($\geq 1/10$) или часто ($\geq 1/100, \leq 1/10$). Учитывалась наибольшая частота для любой из групп применения Тасигны в двух исследованиях.

Со стороны метаболизма и питания: часто – снижение аппетита, включая анорексию.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль.

Со стороны ЖКТ: очень часто – тошнота, запор, диарея, рвота, боль в верхних отделах живота; часто – боль в животе, диспепсия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – сыпь, зуд, алопеция, сухость кожи; часто – эритема.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто – миалгия, артралгия; часто – мышечные спазмы, боли в костях, боли в конечностях.

Общее состояние и нарушения, связанные со способом применения: очень часто – утомляемость, часто – астения, периферические отеки.

Дополнительные данные, полученные в ходе клинических исследований

Сообщения о следующих побочных реакциях возникали у пациентов, применявших Тасигну в рекомендуемых дозах в ходе клинических исследований, с частотой менее 5% (часто - $\geq 1/100$ и $<1/10$; нечасто - $\geq 1/1000$ и $<1/100$; частота отдельных явлений указана как неизвестная). Нежелательные реакции на препарат, перечисленные в подгруппе «Изменение лабораторных показателей», включают очень частые реакции ($>1/10$), не перечисленные выше. Эти нежелательные реакции указаны, исходя из их клинической значимости, и расположены в порядке убывания серьезности в рамках каждой категории, согласно данным двух вышеуказанных клинических исследований.

Инфекции и инвазии: часто – фолликулит, инфекции верхних дыхательных путей (включая фарингит, назофарингит, ринит); нечасто – пневмония, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, герпетическая вирусная инфекция, кандидоз (включая кандидоз полости рта), гастроэнтерит; неизвестная частота – сепсис, подкожный абсцесс, анальный абсцесс, фурункулез, дерматофития стоп, реактивация гепатита В.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: часто – папиллома кожи; неизвестная частота – папиллома полости рта, парапротеинемия.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто – лейкопения, эозинофилия, фебрильная нейтропения, лимфопения, панцитопения; неизвестная частота – тромбоцитопения, лейкоцитоз.

Со стороны иммунной системы: неизвестная частота – гиперчувствительность.

Со стороны эндокринной системы: нечасто – гипертироз, гипотироз; неизвестная частота – вторичный гиперпаратироз, тиреоидит.

Со стороны метаболизма и питания: очень часто – гипофосфатемия (включая снижение концентрации фосфора в крови); часто – электролитный дисбаланс (в том числе гипомагниемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, гиперфосфатемия), сахарный диабет, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия; нечасто – подагра, дегидратация, повышение аппетита, дислипидемия; неизвестная частота – гиперурикемия, гипогликемия.

Со стороны психики: часто – депрессия, бессонница, тревожность; неизвестная частота – дезориентация, спутанность сознания, амнезия, дисфория.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, периферическая нейропатия, гипестезия, парестезия; нечасто – внутричерепное кровоизлияние, ишемический инсульт (инфаркт мозга), транзиторная ишемическая атака, мигрень, потеря сознания (включая синкопе), тремор, спутанность сознания, гиперестезия; неизвестная частота – цереброваскулярные нарушения, стеноз базилярной артерии, отек мозга, неврит зрительного нерва, летаргия, дизестезия, синдром беспокойных ног.

Со стороны органа зрения: часто – кровоизлияние в глаз, периорбитальный отек, зуд в глазах, конъюнктивит, сухость глаз (включая ксерофтальмию); нечасто – ухудшение зрения, нечеткость зрения, снижение остроты зрения, отек век, фотопсия, гиперемия (склеры, конъюнктивы, глаза), раздражение глаз, конъюнктивальное кровоизлияние; неизвестная частота – отек диска зрительного нерва, диплопия, фотофобия, отек глаза, блефарит, боль в глазах, хориоретинопатия, аллергический конъюнктивит, заболевания поверхности глаза.

Со стороны органа слуха и лабиринта: часто – вертиго; неизвестная частота – ухудшение слуха, боль в ушах, звон в ушах.

Со стороны сердца: часто – стенокардия, аритмия (включая атриовентрикулярную блокаду, трепетание сердца, экстрасистолы, фибрилляцию предсердий, тахикардию, брадикардию), palpitation, удлинение QT по данным ЭКГ; нечасто – сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ИБС, шум в сердце, перикардальный выпот, цианоз; неизвестная частота – нарушение функции желудочков, перикардит, снижение фракции выброса.

Со стороны сосудистой системы: часто – гипертензия, приливы; нечасто – гипертонический криз, окклюзионная болезнь периферических артерий, перемежающаяся хромота, стеноз артерий конечностей, гематома, артериосклероз; неизвестная частота – геморрагический шок, гипотензия, тромбоз, стеноз периферических артерий.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: часто – одышка, одышка при физической нагрузке, носовое кровотечение, кашель, дисфония; нечасто – отек легких, плевральный выпот, интерстициальное заболевание легких, плевральная боль, плеврит, фаринголарингеальная боль, раздражение горла; неизвестная частота – легочная гипертензия, свистящее дыхание, орофарингеальная боль.

Со стороны ЖКТ: часто – панкреатит, дискомфорт в животе, вздутие живота, диарея, дисгезия, метеоризм; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение, мелена, язва полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, стоматит, боль в пищеводе, сухость во рту, гастрит, чувствительность зубов; неизвестная частота – перфорация язвы желудка и кишечника, ретроперитонеальное кровотечение, рвота кровью, язва желудка, язвенный эзофагит, частичная кишечная непроходимость, энтероколит, геморрой, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ректальное кровотечение, гингивит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – гипербилирубинемия (включая повышение уровня билирубина в крови); часто – нарушение функции печени, нечасто – гепатотоксичность, токсический гепатит, желтуха; неизвестная частота – холестаза, гепатомегалия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – ночная потливость, экзема, крапивница, гипергидроз, контузия, акне, дерматит (включая аллергический, эксфолиативный и угреподобный); нечасто – эксфолиативная сыпь, медикаментозная сыпь, боль кожи, экхимоз, отек лица; неизвестная частота – псориаз, мультиформная эритема, узловатая эритема, язва кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, петехии, фоточувствительность, образование пузырей, дермальная киста, гиперплазия сальных желез, атрофия кожи, изменение цвета кожи, шелушение кожи, гиперпигментация кожи, гипертрофия кожи, гиперкератоз.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – скелетно-мышечная боль в грудной клетке, скелетно-мышечная боль, боль в спине, боль в шее, боль в боку, мышечная слабость; нечасто – мышечно-скелетная скованность, отечность суставов; неизвестная частота – артрит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – поллакиурия; нечасто – дизурия, неотложные позывы к мочеиспусканию, ноктурия; неизвестная частота – почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, хроматурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – боль в молочных железах, гинекомастия, эректильная дисфункция; неизвестная частота – уплотнение в молочной железе, меноррагия, отечность сосков.

Общее состояние и нарушения, связанные со способом применения: часто – пирексия, боль в грудной клетке (включая некардиальную боль в груди), боль, дискомфорт в грудной клетке, общее недомогание; нечасто – отек лица, гравитационный отек, гриппоподобные заболевания, озноб, ощущение изменения температуры тела (включая чувство жара и чувство холода); неизвестная частота – локализованный отек.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение

7403 - 2019

уровня липазы, повышение содержания фракции липидов (включая липопротеиды очень низкой и высокой плотности), увеличение общего холестерина, увеличение триглицеридов в крови; часто – снижение уровня гемоглобина, снижение числа тромбоцитов, повышение уровня амилазы в крови, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня инсулина в крови, уменьшение массы тела, увеличение массы тела, снижение уровня глобулинов; нечасто – повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови, повышение уровня мочевины в крови, снижение глюкозы в крови, снижение числа нейтрофилов; неизвестная частота – повышение уровня тропонина, повышение уровня несвязанного билирубина в крови, снижение уровня инсулина в крови, снижение уровня С-пептида, повышение содержания гормонов паращитовидной железы в крови, повышение уровня калия в крови, снижение числа лейкоцитов.

Изменение лабораторных показателей

Клинически значимые или выраженные отклонения от нормы лабораторных показателей общего и биохимического анализа крови указаны в таблице ниже.

| | Впервые диагностированный Ph+ ХМЛ-ХФ | | | Ph+ ХМЛ с резистентностью или непереносимостью | |
|--|--|---|--|--|------------------|
| | ТАСИГН А 300 мг дважды в сутки N = 279 % | ТАСИГНА 400 мг дважды в сутки N = 277 % | Гливек 400 мг один раз в сутки N = 280 % | ХМЛ-ХФ N = 321 % | ХМЛ-ФА N = 137 % |
| Показатели общего анализа крови | | | | | |
| Миелосупрессия: | | | | | |
| - Нейтропения | 12 | 11 | 22 | 31 | 42 |
| - Тромбоцитопения | 10 | 12 | 9 | 30 | 42 |
| - Анемия | 4 | 5 | 6 | 11 | 27 |
| Биохимические показатели | | | | | |
| - Повышение креатинина | 0 | 0 | <1 | 1 | <1 |
| - Повышение липазы | 9 | 10 | 4 | 18 | 18 |
| - Повышение АСТ | 1 | 3 | 1 | 3 | 2 |
| - Повышение АЛТ | 4 | 9 | 3 | 4 | 4 |
| - Гипофосфатемия | 8 | 10 | 10 | 17 | 15 |
| - Повышение общего билирубина | 4 | 9 | <1 | 7 | 9 |
| - Повышение глюкозы | 7 | 7 | <1 | 12 | 6 |
| - Повышение общего холестерина | 0 | 1 | 0 | * | * |
| - Повышение триглицеридов | 0 | <1 | 0 | * | * |

* Показатель не определялся.

Постмаркетинговые исследования

Частота неизвестна – синдром лизиса опухоли.

7403 - 2019

Частота неизвестна: случаи лицевого паралича были зарегистрированы у пациентов, получавших терапию нилотинибом.

Прекращение лечения у пациентов с Ph+ ХМЛ-ХФ, которые достигли устойчивого глубокого молекулярного ответа

После прекращения лечения препаратом Тасигна в рамках попытки ремиссии без медикаментозного лечения, симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата (например, миалгия, боль в конечностях, артралгия, боль в костях, боль в спине или костно-мышечная боль) могут наблюдаться у пациентов более часто, чем до прекращения лечения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Случаи внезапной смерти

Нечастые (от 0,1 до 1%) случаи внезапной смерти были зарегистрированы в клинических испытаниях Тасигна у пациентов с ХМЛ в хронической или в фазе акселерации при наличии резистентности или непереносимости к иматинибу, с наличием в анамнезе заболевания сердца или высоким кардиоваскулярным риском (см. раздел «Меры предосторожности»).

Реактивация гепатита В

О реактивации гепатита В сообщалось в связи с BCR-ABL тирозинкиназными ингибиторами. Некоторые случаи привели к острой печеночной недостаточности или молниеносному гепатиту, приводящему к пересадке печени или к летальному исходу (см. раздел «Меры предосторожности»).

Пациенты детского возраста

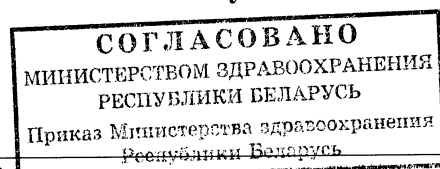
Безопасность нилотиниба у пациентов детского возраста (от 2 до < 18 лет) с Ph+ ХМЛ в хронической фазе (n = 69) изучалась в рамках двух исследований. Среди пациентов детского возраста частота, тип и степень тяжести наблюдавшихся нежелательных реакций в целом соответствовали таковым в популяции взрослых пациентов, за исключением изменений лабораторных показателей таких как гипербилирубинемия (степень тяжести 3-4: 13,0 %) и повышение трансаминаз (АСТ степень тяжести 3-4: 1,4 %, АЛТ степень тяжести 3-4: 8,7 %), которые регистрировались с более высокой частотой, чем у взрослых пациентов. В период лечения следует проводить контроль уровней билирубина и печеночных трансаминаз (См. раздел Дозы и способ применения и Меры предосторожности).

Задержка роста в педиатрической популяции

В промежуточном анализе педиатрического исследования с медианным воздействием 33 месяца в каждой когорте (впервые диагностированный Ph+ ХМЛ-ХФ Ph+ ХМЛ-ХФ при наличии резистентности или непереносимости терапии) задержка роста была зафиксирована в 12,1% случаев. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг роста педиатрических пациентов в период лечения их нилотинибом.

Информирование о нежелательных явлениях

Информирование о подозрениях на нежелательные явления имеет важное значение. Это позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать о любых случаях подозреваемых нежелательных явлений через национальную систему сбора информации и/или используя контактные данные, указанные в конце данной инструкции.



7403 - 2019

Передозировка

Получены отдельные сообщения о случаях преднамеренной передозировки нилотиниба, когда неуточненное количество капсул Тасигны принимали в сочетании с алкоголем и другими лекарственными препаратами. Реакции, которые наблюдались в этих случаях, включали нейтропению, рвоту и сонливость. Об изменениях на ЭКГ или проявлениях гепатотоксичности не сообщалось. По сообщениям, исходами таких случаев было выздоровление.

В случае передозировки следует обследовать пациента и назначить соответствующее симптоматическое лечение.

Фертильность, беременность и грудное вскармливание***Беременность***

Тасигна может нанести вред плоду при применении беременной женщиной. Данные о применении нилотиниба у беременных женщин отсутствуют. При исследовании репродуктивной токсичности на животных (крысы, кролики) обнаружено, что нилотиниб вызывает эмбриотоксичность и / или фетотоксичность (вследствие пренатального воздействия нилотиниба) в дозе равной таковой у человека, которая достигается при приеме максимальной рекомендуемой дозы 400 мг дважды в день.

Применение Тасигны во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, не рекомендуется. Если в случае необходимости препарат все же используют во время беременности или беременность наступает во время применения лекарственного средства, женщина должна быть проинформирована о возможном риске для плода. Если беременность запланирована во время фазы свободной ремиссии, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной необходимости ре-инициации продолжения лечения Тасигной во время беременности (см. разделы «Способ применения» и «Меры предосторожности»).

Данные исследований на животных

Нилотиниб не инициировал тератогенность, но проявлял эмбрио- и фетотоксические свойства при использовании доз, которые были токсичны для материнского организма. Регистрировали увеличение постимплантационной смертности как при исследовании репродуктивной токсичности на самках и самцах, так и при изучении эмбриотоксичности на беременных самках. При проведении исследований по влиянию нилотиниба на эмбриотоксичность регистрировали эмбриональную смертность и влияние на плод (в основном уменьшение массы тела плодов и висцеральную и скелетную вариабельность) у крыс и увеличение количества резорбций и скелетную вариабельность у кроликов. Доза нилотиниба, установленная для самок экспериментальных животных как NOAEL (без нежелательных эффектов), была меньше или равна используемой для человека 800 мг / сутки.

Пероральное введение нилотиниба самкам крыс с 6 суток беременности до 21-22 суток после родов при изучении пре- и постнатального развития потомства вызывало токсические эффекты на материнский организм (уменьшение потребления пищи и, связанное с этим, снижение массы тела) и удлинению продолжительности беременности при использовании дозы 60 мг/кг. Введение препарата в данной дозе самкам приводило к уменьшению массы тела крысят и изменению ряда физических параметров развития (более раннее по срокам разворачивание ушной раковины, прорезывание зубов и открытие глаз). Дозой NOAEL в данном исследовании для самок и их потомства была доза 20 мг/кг, которую вводили в организм матери.

Грудное вскармливание***Резюме риска***

Неизвестно, выделяется ли нилотиниб в грудное молоко человека. Исследования на животных показали, что препарат экскретируется в молоко. Женщинам не следует

кормить грудью в период лечения Тасигной и в течение 2 недель после последней дозы, поскольку нельзя исключить риск для ребенка.

Мужчины и женщины репродуктивного возраста

Контрацепция

Женщины

Женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать использование эффективного метода контрацепции (методы, которые приводят к менее 1% беременности) в период лечения Тасигной и в течение 2 недель после прекращения лечения Тасигной.

Фертильность

Влияние нилотиниба на фертильность у мужчин и женщин неизвестно. В исследованиях на животных не выявлено влияния на число/подвижность сперматозоидов и на фертильность самцов и самок крыс при использовании самой высокой исследуемой дозы, примерно в 5 раз превышающей дозу, рекомендуемую у человека.

Меры предосторожности

Миелосупрессия

Лечение с применением Тасигны часто сопровождается тромбоцитопенией, нейтропенией и анемией (3-4 степень согласно общим критериям токсичности Национального института рака [NCI CTC]). Частота таких случаев выше у пациентов с ХМЛ при наличии резистентности или непереносимости к иматинибу, в частности, у пациентов с ХМЛ-ФА. Развернутый анализ крови следует выполнять каждые две недели в течение первых 2 месяцев и затем ежемесячно или по клиническим показаниям. В большинстве случаев миелосупрессия является обратимой и регулируется временным прекращением применения препарата Тасигна или снижением дозы.

Удлинение интервала QT

Полученные в исследованиях *in vitro* данные свидетельствуют о том, что нилотиниб может продлить фазу реполяризации желудочков сердца (интервал QT). В исследовании фазы III с участием пациентов с впервые диагностированной Ph+ ХМЛ-ХФ изменение среднего значения, усредненного по времени интервала QTcF в стадии равновесия, которое наблюдалось в группе нилотиниба по 300 мг дважды в сутки, составило 6 мс от исходного. В рекомендованной дозе 300 мг дважды в сутки ни у одного из пациентов не зафиксировано абсолютного значения QTcF, превышающего 480 мс, а также явлений тахикардии типа «пируэт».

В исследовании фазы II у пациентов с ХМЛ в хронической фазе и в фазе акселерации с резистентностью или непереносимостью иматиниба, при применении нилотиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки изменение среднего значения, усредненного по времени интервала QTcF в равновесном состоянии, составляло, соответственно, 5 мс и 8 мс от исходного. Значение QTcF, превышающее 500 мс, зафиксировано у 4 пациентов (<1% пациентов).

В исследовании с участием здоровых добровольцев при экспозиции, сопоставимой с экспозицией у пациентов, усредненное по времени среднее значение изменения QTcF за вычетом плацебо, составило 7 мс от исходного уровня (ДИ \pm 4 мс.). Ни у одного участника длина QTcF не превышала 450 мс. Кроме того, при проведении исследования не зафиксировано случаев клинически значимой аритмии. В частности, не наблюдалось эпизодов тахикардии типа «пируэт» (временной или стойкой).

Возможно значительное удлинение интервала QT в случаях, когда препарат Тасигна применяются неправильно – вместе с пищей и/или с сильными ингибиторами CYP3A4 и/или с лекарственными препаратами с известной способностью пролонгировать QT. Поэтому следует избегать применения препарата вместе с пищей и одновременного применения с сильными ингибиторами CYP3A4 и/или с лекарственными средствами с известной способностью пролонгировать QT. Наличие гипокалиемии и гипомagneмии может

7403 - 2019

дополнительно усиливать этот эффект. Удлинение интервала QT может подвергать пациентов риску летального исхода.

Тасигну следует применять с осторожностью у пациентов с пролонгированным QT или с высоким риском возникновения удлинения QT, а именно:

- с синдромом удлинения QT;
- с неконтролируемыми или тяжелыми заболеваниями сердца, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически значимую брадикардию.
- принимающих противоаритмические лекарственные препараты или другие вещества, удлиняющие интервал QT.

Внезапная смерть

В ходе клинических исследований получено сообщение о редких случаях (от 0,1 до 1%) внезапной смерти пациентов с ХМЛ в хронической фазе или в фазе акселерации при наличии резистентности или непереносимости к иматинибу, применявших Тасигну и имевших в анамнезе заболевания сердца или существенные факторы риска развития сердечных заболеваний. Часто отмечались сопутствующие заболевания, в том числе злокачественные новообразования, требующие одновременного медикаментозного лечения. Нарушения реполяризации желудочков также могли быть способствующими факторами. Основываясь на постмаркетинговых данных экспозиции препарата в пациенто-годах, установленный показатель частоты спонтанных сообщений «внезапная смерть» составляет 0,02% на пациенто-год. Не было сообщений о случаях внезапной смерти в ходе исследования фазы III при впервые диагностированной Ph+ ХМЛ-ХФ.

Сердечно-сосудистые события

Сообщения о сердечно-сосудистых событиях поступали в ходе рандомизированного исследования фазы III применения нилотиниба у пациентов с вновь диагностированным ХМЛ, а также наблюдались в постмаркетинговых сообщениях. В клиническом исследовании при медианной продолжительности терапии, равной 60,5 месяцев, тяжелые и очень тяжелые сердечно-сосудистые события включали заболевание периферических артерий (1,4% и 1,1% при 300 мг и 400 мг 2 раза в день, соответственно), ИБС (2,2% и 6,1% при 300 мг и 400 мг 2 раза в день, соответственно) и ишемические цереброваскулярные события (1,1% и 2,2% при 300 мг и 400 мг 2 раза в день, соответственно). При возникновении острых симптомов или проявлений сердечно-сосудистых событий, пациенту следует немедленно обратиться к медицинскому специалисту. В ходе лечения Тасигной следует оценивать состояние сердечно-сосудистой системы пациентов, контролировать факторы сердечно-сосудистого риска и активно управлять ими в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями (см. Способ применения и дозы, негематологическая токсичность).

Задержка жидкости

Тяжелые формы задержки жидкости, такие как плевральный выпот, отек легких и перикардальный выпот, наблюдались нечасто (0,1% - 1%) в исследовании III фазы у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ. Подобные явления отмечались в постмаркетинговых сообщениях. Неожиданное быстрое увеличение веса следует тщательно исследовать. При появлении признаков тяжелой задержки жидкости в ходе лечения нилотинибом необходимо установить причину задержки жидкости и лечить пациента соответствующим образом (см. Способ применения и дозы/Рекомендации по наблюдению и коррекции дозы).

Реактивация вирусного гепатита В

Возможна реактивация вирусного гепатита В у пациентов, являющихся хроническими носителями данного вируса, после прохождения пациентами курса лечения ингибиторами тирозинкиназы BCR-ABL, такими как нилотиниб. В некоторых случаях при применении препаратов из группы ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы реактивация гепатита В

7403 - 2019

вызывала острую печеночную недостаточность или фульминантный гепатит, которые в свою очередь приводили к необходимости трансплантации печени или к летальному исходу.

Пациенты должны быть обследованы на наличие гепатита В до начала терапии нилотинибом. Пациентов, которые уже принимают препарат нилотиниб, следует проверить на наличие гепатита В для определения хронического вирусоносительства. Перед началом терапии пациентам с серопозитивным статусом гепатита В (включая пациентов в активной фазе заболевания) и пациентам с позитивными результатами тестирования на гепатит В во время терапии нилотинибом необходима консультация специалиста в области заболеваний печени и имеющего опыт лечения гепатита В. У носителей вируса гепатита В, которым требуется лечение нилотинибом, необходимо тщательно контролировать появление жалоб и симптомов активного гепатита В на протяжении всего лечения и в течение нескольких месяцев после прекращения терапии.

Особый контроль пациентов с Ph+ ХМЛ-ХФ, которые достигли устойчивого глубокого молекулярного ответа

Критерии прекращения лечения

Можно рассматривать возможность прекращения лечения у соответствующих критериям пациентов, у которых подтверждены типичные BCR-ABL транскрипты, e13a2/b2a2 или e14a2/b3a2. Пациенты должны иметь типичные BCR-ABL транскрипты, чтобы иметь возможность количественного анализа BCR-ABL уровней, оценки глубины молекулярного ответа, и определения возможной потери молекулярной ремиссии после прекращения лечения препаратом Тасигна.

Контроль пациентов, прекративших лечение

Контроль уровней BCR-ABL транскриптов у пациентов, соответствующих критериям для прекращения лечения, следует осуществлять с помощью количественных диагностических методов, валидированных для количественного определения уровней молекулярного ответа с чувствительностью не менее MO 4,5. Уровни BCR-ABL транскриптов следует оценивать до и в период прекращения лечения (см. раздел Способ применения и дозы).

Утрата большого молекулярного ответа (БМО) или подтвержденная утрата MO 4,0 (двумя последовательными измерениями с интервалом не менее 4 недель, демонстрирующими утрату MO 4,0), влечет за собой начало повторного лечения в течение 4 недель, пока, как известно, не произошла потеря ремиссии (см. раздел Способ применения и дозы). Для пациентов, которые не смогли достичь БМО после трехмесячного начала лечения, необходимо провести тестирование мутации BCR-ABL киназы.

Лабораторные исследования и мониторинг

В исследовании III фазы у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ у 1,1% пациентов, получавших 400 мг нилотиниба 2 раза в день, наблюдалось повышение уровня общего холестерина до 3 и 4 уровня степени тяжести нежелательных явлений, однако такой степени повышения уровня холестерина не было в группе пациентов, принимавших 300 мг нилотиниба 2 раза в день. Рекомендуется определение липидного профиля до начала лечения Тасигной, через 3 и 6 месяцев после начала лечения и не реже 1 раза в год при длительной терапии. Если требуется применение ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы (гиполипидемическая терапия), пожалуйста, до начала лечения внимательно изучите раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», так как некоторые ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы также метаболизируются CYP3A4.

Гликемия

В исследовании III фазы у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ регистрировали повышение уровня глюкозы до 3- 4 уровня степени тяжести нежелательных явлений у

7403 - 2019

6,9% пациентов, получавших 400 мг нилотиниба 2 раза в день и у 7,2% пациентов, получавших 300 мг нилотиниба 2 раза в день. Рекомендуется проверка уровней глюкозы до начала лечения Тасигной, а по клиническим показаниям также контроль во время лечения (см. Способ применения и дозы). Если результаты анализа указывают на необходимость терапии, врачи должны следовать местным стандартам лечения и практическим руководствам.

Взаимодействие с лекарственными средствами

Следует избегать назначения Тасигны вместе с сильными ингибиторами CYP3A4 и препаратами, которые могут удлинять интервал QT, такими как антиаритмические средства. Если требуется лечение с применением одного из этих средств, рекомендуется, по возможности, прервать терапию Тасигны. Если временное прерывание применения Тасигны невозможно, показано тщательное наблюдение за состоянием пациента для выявления удлинения интервала QT.

Одновременное применение Тасигны с препаратами, являющимися мощными индукторами CYP3A4, может привести к клинически значимому снижению экспозиции нилотиниба. Таким образом, для одновременного применения у пациентов, применяющих Тасигну, следует выбирать альтернативные терапевтические средства с менее выраженной способностью индуцировать CYP3A4.

Влияние пищи

Пища повышает биодоступность нилотиниба. Препарат Тасигна нельзя принимать вместе с пищей. Препарат следует применять через 2 часа после еды. Не следует принимать пищу, по крайней мере, в течение одного часа после приема дозы.

Для пациентов, которые не могут проглотить капсулу, содержимое каждой капсулы можно высыпать в одну чайную ложку яблочного пюре и сразу принять.

Не следует использовать более одной чайной ложки яблочного пюре. Другие пищевые продукты, кроме яблочного пюре, не должны быть использованы.

Употребления грейпфрутового сока и других пищевых продуктов с известной способностью ингибировать CYP3A4 следует избегать в любое время.

Нарушение функции печени

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику нилотиниба незначительно. Применение разовой дозы нилотиниба привело к увеличению AUC, соответственно, на 35%, 35% и 19% у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению с контрольной группой пациентов с нормальной функцией печени. Прогнозируемая в равновесном состоянии C_{max} нилотиниба показала повышение на 29%, 18% и 22%, соответственно. Из клинических исследований исключали пациентов с уровнем АЛТ и/или АСТ, который более чем в 2,5 раза (или более чем в 5 раз при наличии заболевания) превышает верхнюю границу нормы, и/или с уровнем общего билирубина, более чем в 1,5 раза превышающим верхнюю границу нормы.

Метаболизм нилотиниба происходит, преимущественно, в печени. Рекомендуется с осторожностью применять препарат у пациентов с печеночной недостаточностью.

Сывороточная липаза

Наблюдалось повышение уровня сывороточной липазы. Рекомендуется с осторожностью применять препарат у пациентов с панкреатитом в анамнезе. В случаях, когда повышение уровня липазы сопровождается абдоминальными симптомами, следует прекратить применение препарата и провести соответствующие диагностические мероприятия для исключения панкреатита.

Тотальная гастрэктомия

Биодоступность нилотиниба может быть снижена у пациентов, перенесших тотальную гастрэктомию. Следует рассмотреть вопрос о более частом наблюдении за состоянием таких пациентов.

Синдром лизиса опухоли

7403 - 2019

Сообщалось о случаях синдрома лизиса опухоли у пациентов, принимавших Тасигну. Рекомендации по мониторингу см. в разделе «Способ применения и дозы».

Лактоза

Поскольку капсулы содержат лактозу, Тасигна не рекомендуется пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, тяжелый дефицит лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Особые группы пациентовДети

Долгосрочные эффекты длительного приема нилотиниба у педиатрических пациентов неизвестны. В исследованиях были зарегистрированы сообщения о случаях задержки роста у педиатрических пациентов, получавших нилотиниб. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг роста педиатрических пациентов в период лечения их нилотинибом.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами

Исследования влияния нилотиниба на способность управлять автотранспортом и механизмами не проводились. Пациентам, чувствующим головокружение, ухудшение зрения или другие нежелательные реакции, влияющие на способность безопасно управлять автотранспортными средствами или механизмами, следует воздержаться от этих видов деятельности на время, пока такие явления продолжаются.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействийПрепараты, которые могут повышать концентрацию нилотиниба в сыворотке крови

Нилотиниб метаболизируется в печени ферментом CYP3A4, который, как ожидается, является основным фактором окислительного метаболизма. Нилотиниб также является субстратом для эфлюксного насоса многих препаратов, P-гликопротеина (Pgp). Таким образом, на абсорбцию и последующее выведение системно абсорбированного нилотиниба могут влиять препараты, ингибирующие CYP3A4 и/или Pgp.

В исследовании фазы I нилотиниб назначали в комбинации с иматинибом (субстрат и модератор Pgp и CYP3A4), при этом оба препарата оказывали слабое ингибирующее действие на CYP3A4 и/или Pgp. При одновременном применении обоих препаратов, AUC иматиниба увеличивалось на 18-39%, а AUC нилотиниба – на 18-40%. Биодоступность нилотиниба у здоровых лиц повышалась в 3 раза при одновременном применении с сильным ингибитором CYP3A4 кетоконазолом. Таким образом, следует избегать совместного лечения с применением сильных ингибиторов CYP3A4 (включая кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин, но не ограничиваясь только ими). Также можно ожидать повышения экспозиции нилотиниба и при его одновременном применении с умеренными ингибиторами CYP3A4. Следует рассмотреть возможность применения альтернативного сопутствующего лечения с минимальным ингибирующим действием на CYP3A4 или с отсутствием такого действия.

Препараты, которые могут снижать концентрацию нилотиниба в сыворотке крови

У здоровых лиц при применении индуктора CYP3A4 рифампицина в дозе 600 мг в сутки в течение 12 дней, системная экспозиция (AUC) нилотиниба была снижена примерно на 80%. Индукторы активности CYP3A4 могут повышать метаболизм нилотиниба, снижая, таким образом, его плазменные концентрации. Одновременное применение индукторов CYP3A4 (например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой) может уменьшить экспозицию нилотиниба. В случаях, когда пациентам показаны

7403 - 2019

индукторы CYP3A4, следует рассмотреть возможность применения альтернативных средств с менее выраженной способностью индуцировать ферменты.

Нилотинибу свойственна pH-зависимая растворимость: при повышении pH растворимость снижается. У здоровых лиц при применении эзомепразола по 40 мг в сутки в течение 5 дней, желудочный pH был значительно повышенным, но абсорбция нилотиниба снизилась лишь умеренно (снижение на 27% C_{max} и на 34% $AUC_{0-\infty}$). В случае необходимости Тасигну можно применять одновременно с эзомепразолом или с другими ингибиторами протонной помпы.

У здоровых лиц при применении фамотидина через 10 часов после и за 2 часа до однократного приема Тасигны в дозе 400 мг не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики нилотиниба. Таким образом, при необходимости совместного приема препарата с H_2 -блокатором, последний может назначаться приблизительно за 10 часов до либо приблизительно через 2 часа после приема дозы Тасигны.

Прием антацида (гидроксид алюминия/магния/симетикон) за 2 часа до или через 2 часа после однократного приема Тасигны в дозе 400 мг также не влияет на фармакокинетику нилотиниба. Таким образом, при необходимости, антацид может назначаться приблизительно за 2 часа до или приблизительно через 2 часа после приема Тасигны.

Препараты, на системную концентрацию которых может влиять нилотиниб

In vitro нилотиниб является конкурентным ингибитором CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и UGT1A1, с наиболее низким значением K_i для CYP2C9 ($K_i = 0,13$ мкМ). Исследования индукции энзимов показывают, что нилотиниб можно рассматривать как индуктор *in vitro* активности CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. В исследовании лекарственных взаимодействий между препаратами с участием здоровых добровольцев при применении однократных доз 25 мг варфарина (который является чувствительным субстратом для CYP2C9) и 800 мг нилотиниба по результатам измерения протромбинового времени (ПВ) и международного нормализованного отношения (МНО) каких-либо изменений фармакокинетических параметров или фармакодинамики варфарина выявлено не было. Данных в отношении условий, достигаемых при равновесном состоянии, получено не было. Результаты этого исследования указывают на то, что при применении варфарина в дозе 25 мг клинически значимое взаимодействие между нилотинибом и варфарином маловероятно. Ввиду отсутствия данных в отношении равновесного состояния, после начала терапии нилотинибом, как минимум, в течение первых 2 недель рекомендуется контролировать показатели фармакодинамического действия варфарина (МНО или ПВ).

У больных ХМЛ назначение нилотиниба по 400 мг 2 раза в день в течение 12 дней увеличило системную экспозицию перорального мидазолама (субстрата CYP3A4) в 2,6 раза. Нилотиниб является умеренным ингибитором CYP3A4. В результате при совместном применении с нилотинибом может возрасти системная экспозиция других лекарственных средств, метаболизируемых преимущественно CYP3A4 (например, некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы). Совместное применение с нилотинибом может потребовать соответствующее наблюдение и корректировку дозы препаратов, которые являются субстратами CYP3A4 и имеют узкий терапевтический диапазон (напр., альфентанила, циклоспорина, дигидроэрготамина, эрготамина, фентанила, сиролимуса и такролимуса).

Антиаритмические препараты и другие лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QT

Следует избегать одновременного применения антиаритмических препаратов (включая амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол), а также других лекарственных средств, способных вызывать удлинение интервала QT (включая хлорохин, галофантрин, кларитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил и пимозид, но не ограничиваясь только ими). См. Меры предосторожности.

Другие взаимодействия, которые могут влиять на концентрации в сыворотке крови

В случае применения вместе с пищей, абсорбция нилотиниба повышается, приводя к более высокой концентрации в сыворотке крови.

В любое время следует избегать потребления грейпфрутового сока и других продуктов с известной способностью ингибировать CYP3A4.

Пациенты детского возраста

Исследования лекарственного взаимодействия выполнялись только у взрослых пациентов.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Нилотиниб – мощный и селективный ингибитор активности тирозинкиназы Abl онкопротеина Bcr-Abl, действующего в клеточных линиях и в первичных положительных по филадельфийской хромосоме лейкозных клетках. Препарат прочно связывается в центре связывания АТФ, формируя, таким образом, мощный ингибитор свободного типа Bcr-Abl, и сохраняет активность против 32 из 33 резистентных к иматинибу мутирующих форм Bcr-Abl. Вследствие такой биохимической активности нилотиниб избирательно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз в клеточных линиях и в первичных положительных по филадельфийской хромосоме лейкозных клетках, полученных от пациентов с ХМЛ. На модели ХМЛ у мышей после перорального введения только нилотиниба наблюдалось уменьшение опухолевой массы и увеличение продолжительности жизни.

Тасигна мало влияет или не влияет на большинство других исследованных протеинкиназ, включая серинпротеинкиназу (SRC), за исключением тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецептора тирозинкиназной активности (Kit, CSF-1R, DDR) и эфринрецепторных киназ, которые препарат ингибирует при концентрациях, достигаемых после приема внутрь в терапевтических дозах, рекомендованных для лечения ХМЛ (см. таблицу ниже).

Киназный профиль нилотиниба (IC₅₀ для фосфорилирования, нМ)

| Bcr-Abl | PDGFR | Kit |
|---------|-------|-----|
| 20 | 69 | 210 |

Данные клинических исследований по впервые диагностированному ХМЛ в хронической фазе

Открытое, многоцентровое, рандомизированное исследование III фазы было проведено с целью определения эффективности нилотиниба по сравнению с иматинибом у 846 взрослых пациентов с цитогенетически подтвержденным недавно диагностированным миелолейкозом, положительным по филадельфийской хромосоме, в хронической фазе. Диагноз пациентам был поставлен не более шести месяцев до включения, и ранее терапия у них не проводилась, за исключением гидроксимочевины и/или анагрелида. Пациенты были рандомизированы 1:1:1 на получающих 300 мг нилотиниба два раза в день (n = 282), 400 мг нилотиниба два раза в день (n = 281) и 400 мг иматиниба один раз в день (n = 283). Рандомизация была стратифицирована по шкале оценки риска Sokal на момент постановки диагноза.

Первичной конечной точкой эффективности был большой молекулярный ответ (БМО) через 12 месяцев.

Частота БМО через 3, 6, 9 и 12 месяцев составила 8,9%, 33,0%, 43,3% и 44,3% для нилотиниба 300 мг два раза в день, 5,0%, 29,5%, 38,1% и 42,7% для нилотиниба 400 мг два раза в день и 0,7%, 12,0%, 18,0% и 22,3% для иматиниба 400 мг один раз в день.

Частота БМО через 12, 24, 36, 48 и 60 месяцев представлена в таблице.

7403 - 2019**Частота БМО**

| | Тасигна 300 мг два раза в сутки n = 282 (%) | Тасигна 400 мг два раза в сутки n = 281 (%) | Иматиниб 400 мг один раз в сутки n = 283 (%) |
|---|---|---|--|
| БМО через 12 месяцев Ответ (95% ДИ) | 44,3 (38,4; 50,3) | 42,7 (36,8; 48,7) | 22,3 (17,6; 27,6) |
| БМО через 24 месяца Ответ (95% ДИ) | 61,7 (55,8; 67,4) | 59,1 (53,1; 64,9) | 37,5 (31,8; 43,4) |
| БМО через 36 месяцев Ответ (95% ДИ) | 58,5 (52,5; 64,3) | 57,3 (51,3; 63,2) | 38,5 (32,8; 44,5) |
| БМО через 48 месяцев Ответ (95% ДИ) | 59,9 (54,0; 65,7) | 55,2 (49,1; 61,1) | 43,8 (38,0; 49,8) |
| БМО через 60 месяцев Ответ (95% ДИ) | 62,8 (56,8; 68,4) | 61,2 (55,2; 66,9) | 49,1 (43,2; 55,1) |

Соотношение пациентов, у которых молекулярный ответ был $\leq 0,01\%$ и $\leq 0,0032\%$ по международной шкале в разных временных точках представлено в таблице. Молекулярный ответ $\leq 0,01\%$ и $\leq 0,0032\%$ соответствует снижению $\geq 4 \log$ и на $\geq 4,5 \log$ соответственно, BCR-ABL транскриптов от стандартизированного исходного показателя.

Соотношение пациентов, с молекулярным ответом $\leq 0,01\%$ (снижение 4 log) и $\leq 0,0032\%$ (снижение 4,5 log)

| | Тасигна 300 мг два раза в сутки n = 282 (%) | | Тасигна 400 мг два раза в сутки n = 281 (%) | | Иматиниб 400 мг один раз в сутки n = 283 (%) | |
|---------------------|--|-----------------|--|-----------------|---|-----------------|
| | $\leq 0,01\%$ | $\leq 0,0032\%$ | $\leq 0,01$ | $\leq 0,0032\%$ | $\leq 0,01\%$ | $\leq 0,0032\%$ |
| Через 12 месяцев | 11,7 | 4,3 | 8,5 | 4,6 | 3,9 | 0,4 |
| Через 24 месяца | 24,5 | 12,4 | 22,1 | 7,8 | 10,2 | 2,8 |
| Через 36 месяцев | 29,4 | 13,8 | 23,8 | 12,1 | 14,1 | 8,1 |
| Через 48 месяцев | 33,0 | 16,3 | 29,9 | 17,1 | 19,8 | 10,2 |
| Через 60 месяцев | 47,9 | 32,3 | 43,4 | 29,5 | 31,1 | 19,8 |

Полный цитогенетический ответ (ПЦО) был определен как 0% Ph+ метафаз в костном мозге на основании оценки как минимум 20 метафаз.

Частота ПЦО через 12 месяцев и через 24 месяца указана в таблице.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Частота лучших полных цитогенетических ответов (ПЦО)

| | Тасигна 300 мг два раза в сутки n = 282 (%) | Тасигна 400 мг два раза в сутки n = 281 (%) | Иматиниб 400 мг один раз в сутки n = 283 (%) |
|---|---|---|--|
| Через 12 месяцев | | | |
| Ответ (95% ДИ) | 80,1 (75,0; 84,6) | 77,9 (72,6; 82,6) | 65,0 (59,2; 70,6) |
| Нет ответа | 19,9 | 22,1 | 35,0 |
| СМН тест р-значение ответа (в сравнении с 400 мг иматиниба один раз в день) | <0,0001 | 0,0005 | |
| Через 24 месяца | | | |
| Ответ (95% ДИ) | 86,9 (82,4; 90,6) | 84,7 (79,9; 88,7) | 77,0 (71,7; 81,8) |
| Нет ответа | 13,1 | 15,3 | 23,0 |
| СМН тест р-значение ответа (в сравнении с 400 мг иматиниба один раз в день) | 0,0018 | 0,0160 | |

Прогрессия к фазе акселерации (ФА) или бластный криз (БК) в ходе лечения определяется как время от даты рандомизации до первого документально подтвержденного прогрессирования заболевания до фазы акселерации или бластного криза, или смерти, связанной с ХМЛ. Прогрессия до ФА или БК в ходе лечения наблюдалась, в общей сложности, у 17 пациентов: у 2 пациентов из группы нилотиниба 300 мг два раза в день, 3 пациентов из группы нилотиниба 400 мг два раза в день, и 12 пациентов из группы иматиниба 400 мг один раз в день. Расчетное количество пациентов без прогрессии до ФА или БК через 48 месяцев составляет 99,3%, 98,7% и 95,2%.

После 2-летнего анализа новых случаев прогрессии к ФА/БК зарегистрировано не было.

В общей сложности 50 пациентов умерли во время лечения или в ходе наблюдения после прекращения лечения (18 в группе 300 мг нилотиниба дважды в день, 10 в группе нилотиниба 400 мг дважды в день, 22 в группе иматиниба 400 мг один раз в день). Двадцать шесть (26) из этих 50 смертей были связаны с ХМЛ (6 в группе 300 мг нилотиниба дважды в день, 4 в группе нилотиниба 400 мг дважды в день, 16 в группе иматиниба 400 мг один раз в день).

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность нилотиниба у пациентов детского возраста с Ph+ ХМЛ в хронической фазе изучались в рамках двух исследований. В общей сложности 69 пациентов (в возрасте от 2 до 18 лет) с впервые диагностированным Ph+ ХМЛ в хронической фазе (n = 25) или с Ph+ ХМЛ в хронической фазе с резистентностью к иматинибу/дазатинибу или непереносимостью иматиниба (n = 44) получали нилотиниб в дозе 230 мг/м² два раза в день с округлением до ближайшей дозы, кратной 50 мг (до максимальной однократной дозы 400 мг).

В совокупной популяции пациентов с ХМЛ медианная действительная интенсивность дозы составила 435,5 мг/м²/сут (диапазон: 149-517 мг/м²/сут) и медианная относительная интенсивность дозы составила 94,7 % (диапазон: 32-112 %). У 40 пациентов (58,0 %) относительная интенсивность дозы составила выше 90 %. Медианная продолжительность лечения нилотинибом составила 13,80 месяцев (диапазон: 0,7-30,9 месяцев).

У пациентов с ХМЛ с резистентностью или непереносимостью частота большого молекулярного ответа (БМО; VCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) составила 40,9 % (95 % ДИ: 26,3,

56,8) через 12 циклов, при этом БМО был достигнут у 18 пациентов. У пациентов с впервые диагностированным ХМЛ частота большого молекулярного ответа составила 60,0 % (95 % ДИ: 38,7, 78,9) через 12 циклов, при этом БМО был достигнут у 15 пациентов. У пациентов с ХМЛ с наличием резистентности или непереносимости кумулятивная частота БМО составила 47,7 % к циклу 12. У пациентов с впервые диагностированным ХМЛ кумулятивная частота БМО составила 64,0 % к циклу 12.

Среди 21 пациента с ХМЛ с резистентностью или непереносимостью, достигших БМО на любом этапе лечения, медианное время наступления первого БМО составило 2,76 (95 % ДИ: 0,03, 5,55). Для 17 пациентов с впервые диагностированным ХМЛ, у которых был достигнут БМО, медианное время наступления первого БМО составило 5,55 месяцев (95 % ДИ: 5,52, 5,75).

Среди пациентов с ХМЛ с резистентностью или непереносимостью доля достигших BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS (MR4,0) к моменту прекращения сбора данных составила 11,4 %, при этом 4,5 % пациентов достигли BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS (MR4,5). Среди пациентов с впервые установленным диагнозом доля достигших MR4,0 составила 32 %, при этом 28,0 % достигли MR4,5.

Ни у одного из 21 пациента с ХМЛ с резистентностью или непереносимостью, достигших БМО в ходе лечения, не подтвердилась утрата БМО. Среди 17 пациентов с впервые диагностированным ХМЛ, достигшим БМО, у одного пациента была подтверждена утрата БМО (у пациента был утрачен ПГО по причине повышения числа базофилов, однако не отмечалось прогрессирования до УФ или БК).

У одного пациента с ХМЛ с резистентностью или непереносимостью отмечалось прогрессирование до УФ или БК после 10 месяцев лечения.

В рамках обоих исследований не было зарегистрировано летальных исходов во время лечения или после отмены лечения.

Фармакокинетика

Всасывание

После применения нилотиниба пиковая концентрация достигается в течение 3 часов; абсорбция составляет примерно 30%. Абсолютная биодоступность нилотиниба не определена. По сравнению с раствором нилотиниба для приема внутрь (рН 1,2 – 1,3), относительная биодоступность капсул нилотиниба составляет около 50%. При приеме с пищей по сравнению с приемом натощак C_{max} и AUC увеличивается на 112% и 82%, соответственно. При приеме через 30 минут или 2 часа после еды биодоступность нилотиниба увеличивается на 29% и 15%, соответственно. Абсорбция нилотиниба (относительная биодоступность) может снижаться примерно на 48% и 22% у пациентов, перенесших, соответственно, тотальную гастрэктомию или частичную резекцию желудка. Подтверждена биоэквивалентность нилотиниба в однократной дозе 400 мг, когда использовали 2 капсулы по 200 мг, высыпая содержимое каждой капсулы в одну чайную ложку яблочного пюре, в сравнении с однократным приемом 2 интактных капсул по 200 мг.

Распределение

Соотношение «кровь/плазма» для нилотиниба составляет 0,71. Связывание с белками плазмы крови, по данным экспериментов *in vitro*, около 98%.

Биотрансформация

Основными путями метаболизма являются окисление и гидроксилирование. Основной циркулирующий в сыворотке крови компонент представлен нилотинибом. Ни один из метаболитов не играет существенной роли в фармакологической активности нилотиниба.

Выведение

После однократного приема здоровыми добровольцами нилотиниба, меченого радиоактивным изотопом, более 90% дозы выводится в течение 7 дней, преимущественно

7403 - 2019

с калом. 69% дозы выводится в неизменном виде. Кажущийся период полувыведения, определенный на основе многодозовой фармакокинетики при приеме один раз в сутки, составил примерно 17 часов. Межиндивидуальная вариабельность фармакокинетики нилотиниба была от умеренной до высокой.

Линейность/нелинейность

Экспозиция нилотиниба в равновесном состоянии дозозависимая; в дозах свыше 400 мг 1 раз в сутки увеличение системной экспозиции становится менее дозозависимым. Суточная сывороточная экспозиция нилотиниба при приеме 400 мг 2 раза в сутки в равновесном состоянии была на 35% выше, чем при применении 800 мг 1 раз в сутки. Системная экспозиция (AUC) нилотиниба в равновесном состоянии при приеме 400 мг дважды в сутки была примерно на 13,4% выше, чем при применении 300 мг дважды в сутки. Средняя остаточная и максимальная концентрации нилотиниба в течение 12 месяцев были, соответственно, примерно на 15,7% и на 14,8% выше при приеме 400 мг дважды в сутки по сравнению с приемом 300 мг дважды в сутки. Значимого увеличения экспозиции нилотиниба при повышении дозы с 400 мг дважды в сутки до 600 мг дважды в сутки не отмечалось.

Равновесное состояние достигалось преимущественно на 8-й день. Повышение сывороточной экспозиции нилотиниба между первой дозой и равновесным состоянием было примерно 2-кратным при применении один раз в сутки и 3,8-кратным при применении препарата 2 раза в сутки.

Кинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетические исследования у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. У пациентов с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью однократное введение 200 мг нилотиниба приводило к увеличению AUC на 35%, 35% и 19% соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Расчетная C_{max} устойчивого состояния нилотиниба показала увеличение на 29%, 18% и 22% соответственно.

Пациенты детского возраста

После назначения нилотиниба пациентам детского возраста в дозе 230 мг/м² два раза в день с округлением до ближайшей дозы, кратной 50 мг (до максимальной однократной дозы 400 мг), было установлено, что равновесная экспозиция и клиренс нилотиниба сопоставимы с таковыми (в пределах 2-кратных отклонений) для взрослых, получавших 400 мг два раза в день.

Фармакокинетическая экспозиция нилотиниба после однократного или многократных введений была сопоставима у пациентов детского возраста в возрасте от 2 до < 10 лет и в возрасте ≥ 10 до < 18 лет.

Срок годности

3 года. Препарат нельзя использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Капсулы 150 мг и 200 мг: Хранить в оригинальной упаковке, при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Капсулы 50 мг: Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Блистер из ПВХ/ПВДХ/Алюминий.

Капсулы 50 мг: 8 капсул в блистере, 5 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке. 3 пачки в мультиупаковке из картона.

Капсулы 150 мг: по 4 капсулы в блистере, по 7 блистеров с инструкцией по применению в картонной коробке.

Капсулы 200 мг: по 4 капсулы в блистере, по 7 блистеров с инструкцией по применению в картонной коробке. По 14 капсул в блистере, по 2 блистера с инструкцией по применению в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель**Тасигна 50 мг**

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, СН-4332 Штейн, Швейцария.

Упаковка и выпускающий контроль качества: Новартис Фармасьютика С.А., Ронда де Санта Мария, 158, 08210 Барбера дель Валлес, Барселона, Испания

Тасигна 150 мг и 200 мг

Производитель, ответственный за выпускающий контроль качества:

I/ Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария;

II/ Лек д.д., Тримлини 2D, 9220 Лендава, Словения.

При возникновении нежелательных явлений и/или наличии претензий к качеству, пожалуйста, сообщите об этом по тел. +375 (17) 360 03 65 или по электронной почте на адрес drugsafety.cis@novartis.com

