МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003879-051016
СОГЛАСОВАНО

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

НИЛОТИНИБ-НАТИВ

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Нилотиниб-натив

Международное непатентованное название: нилотиниб

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу:

Наименование ингредиента	**Содержание в 1 капсуле**	
	150 мг	**200 мг**
Активное вещество:		
Нилотиниба гидрохлорида моногидрат	165,45 мг	220,60 мг
В пересчете на нилотиниб основание	150,00 мг	200,00 мг
Вспомогательные вещества:		
Маннитол	117,05 мг	156,00 мг
Кросповидон	12,00 мг	16,00 мг
Полоксамер	2,50 мг	3,40 мг
Кремния диоксид коллоидный	1,50 мг	2,00 мг
Магния стеарат	1,50 мг	2,00 мг
Капсулы желатиновые:		
Состав корпуса капсулы (содержание ингредиентов в % на капсулу)		
Титана диоксид	2,0 %	2,0 %
Желатин	до 100 %	до 100 %
Состав крышечки капсулы (содержание ингредиентов в % на капсулу)		
Индигокармин	0,13 %	-
Титана диоксид	1,0 %	2,0 %
Желатин	до 100 %	до 100 %

Описание:

Дозировка 150 мг: Твердые желатиновые капсулы № 1. Корпус белого цвета, крышечка синего цвета.

Дозировка 200 мг: Твердые желатиновые капсулы № 0. Корпус белого цвета, крышечка белого цвета.

Содержимое капсул – белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, протеин-тирозинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01XE08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Нилотиниб эффективно ингибирует тирозинкиназную активность BCR-ABL онкопротеина клеточных линий и первично положительных по филадельфийской хромосоме (Ph+) лейкозных клеток.

Нилотиниб обладает высоким сродством к участкам связывания с АТФ и, таким образом, оказывает выраженное ингибирующее влияние на BCR-ABL онкопротеин дикого типа, а также демонстрирует активность в отношении 32 и 33 основных иматиниб-резистентных мутантных форм BCR-ABL-тирозинкиназы, за исключением T3151 мутации. Нилотиниб селективно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеточных линий и Ph+ лейкозных клеток у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Нилотиниб не оказывает или оказывает незначительное влияние на другие известные протеинкиназы (включая киназу белков семейства Src), кроме киназ, имеющих рецепторы к факторам роста тромбоцитов (PDGRF), KIT-, CSF-1R, DDR-рецепторы и эфриновые рецепторы. Ингибирование протеинкиназ данного типа происходит при концентрациях препарата в пределах диапазона терапевтических доз, рекомендованных для лечения ХМЛ при пероральном приеме.

Имеются данные, что на фоне терапии нилотинибом в дозе 400 мг 2 раза в сутки у взрослых пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии, включая иматиниб, частота достижения большого цитогенетического ответа составила 59 %, причем этот ответ достигался достаточно быстро (в течение первых трех месяцев терапии) (медиана – 2,8 месяца) и сохранялся на фоне продолжающегося приема препарата (в течение 24 месяцев) у 77 % пациентов. Общая выживаемость через 24 месяца терапии составила 87 %.

При применении нилотиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки у взрослых пациентов с Ph+ ХМЛ в фазе акселерации при непереносимости или резистентности к предшествующей

терапии, включая иматиниб, частота достижения полного гематологического ответа составляла 55 %, причем этот ответ достигался достаточно быстро (в течение первого месяца терапии) (медиана – 1 месяц) и сохранялся на фоне продолжающегося приема нилотиниба (в течение 24 месяцев) у 49 % пациентов. Частота достижения большого цитогенетического ответа составила 32 %, и этот ответ сохранялся у 66 % пациентов при продолжающемся приеме нилотиниба (в течение 24 месяцев).

Фармакокинетика

Всасывание

Среднее время достижения максимальной концентрации нилотиниба в плазме крови (t_{max}) составляет около 3 часов. Абсорбция нилотиниба после перорального применения - около 30 %. Абсолютная биодоступность нилотиниба не определена. По сравнению с раствором для перорального приема (pH от 1,2 до 1,3) относительная биодоступность капсул нилотиниба составляет примерно 50 %.

При одновременном приеме нилотиниба с пищей максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) нилотиниба повышаются на 112 % и 82 % соответственно по сравнению с применением нилотиниба натощак. Применение нилотиниба через 30 минут или 2 часа после приема пищи повышает биодоступность нилотиниба на 29 % и 15 % соответственно. У пациентов, перенесших тотальную или частичную гастрэктомию, всасывание нилотиниба (относительная биодоступность) снижается приблизительно на 48 % и 22 % соответственно.

Однократное применение 400 мг нилотиниба в виде растворенного в чайной ложке яблочного пюре содержимого двух капсул по 200 мг биоэквивалентно применению 2 интактных капсул по 200 мг.

Распределение

Соотношение концентраций нилотиниба в крови и плазме крови составляет 0,71. Связь с белками плазмы *in vitro* составляет около 98 %.

В равновесном состоянии системная экспозиция нилотиниба дозозависима. Однако при применении препарата в дозе, превышающей 400 мг 1 раз в сутки, повышение экспозиции нилотиниба в зависимости от увеличения дозы препарата выражено в меньшей степени. Суточная плазменная концентрация нилотиниба в равновесном состоянии была на 35 % выше при применении в дозе 400 мг 2 раза в сутки, чем при применении в дозе 800 мг 1 раз в сутки. AUC нилотиниба при приеме в дозе 400 мг 2 раза в сутки приблизительно на 13,4 % выше таковой при применении нилотиниба в дозе 300 мг 2 раза в сутки. При приеме нилотиниба в течение 12 месяцев в дозе 400 мг 2 раза в сутки минимальная и максимальная концентрации нилотиниба на 15,7 % и 14,8 % выше таковых при

применении нилотиниба в дозе 300 мг 2 раза в сутки соответственно. Не отмечено значительного увеличения равновесной концентрации нилотиниба при повышении дозы с 400 мг 2 раза в сутки до 600 мг 2 раза в сутки.

Плазменная экспозиция нилотиниба в период между применением первой дозы и достижением равновесной концентрации повышается примерно в 2 раза при приеме препарата один раз в сутки и в 3,8 раз при приеме два раза в сутки. Равновесная концентрация достигается к восьмому дню.

Метаболизм

Основными путями метаболизма нилотиниба являются окисление и гидроксилирование. В плазме крови нилотиниб циркулирует в основном в неизмененном виде. Все метаболиты нилотиниба обладают незначительной фармакологической активностью.

Выведение

После однократного применения нилотиниба у здоровых добровольцев более 90 % дозы выводится в течение 7 дней в основном с калом. В неизмененном виде выводится 69 % нилотиниба. Период полувыведения ($T_{1/2}$) при многократном применении суточной дозы составляет приблизительно 17 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

При применении нилотиниба у пациентов с нарушениями функции печени не отмечается значительного изменения фармакокинетических параметров нилотиниба. При однократном приеме нилотиниба наблюдается снижение AUC нилотиниба на 35 %, 35 % и 19 % у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени соответственно (по сравнению с пациентами без нарушений функции печени). C_{max} нилотиниба в равновесном состоянии увеличивается на 29 %, 18 % и 22 % соответственно. Индивидуальные различия фармакокинетики среди пациентов были от умеренных до выраженных.

Показания к применению

- Впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз в хронической фазе у взрослых.
- Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.

- Возраст до 18 лет (данные по применению отсутствуют).

С осторожностью

Нилотиниб следует с осторожностью применять у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ): с врожденным удлинением интервала QT, с медикаментозно неконтролируемыми или тяжелыми заболеваниями сердца (включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически значимую брадикардию); с нарушениями функции печени; с панкреатитом (в том числе в анамнезе).

Следует с осторожностью применять нилотиниб у пациентов, являющихся хроническими носителями вируса гепатита В (возможна реактивация вируса гепатита В после применения ингибитора тирозинкиназы BCR-ABL, такого как нилотиниб).

Нилотиниб не следует применять одновременно с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или удлиняющими интервал QT, особенно пациентам с гипокалиемией и гипомагниемией (возможно более выраженное удлинение интервала QT).

Следует избегать одновременного применения нилотиниба с грейпфрутовым соком и другими продуктами, являющимися известными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение нилотиниба при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Во время терапии нилотинибом и как минимум в течение двух недель после завершения терапии пациентам, особенно женщинам детородного возраста, следует применять надежные методы контрацепции.

Способ применения и дозы

Нилотиниб-натив следует принимать 2 раза в сутки (каждые 12 часов), через 2 часа после еды. После применения препарата ***Нилотиниб-натив*** принимать пищу следует не ранее, чем через 1 час. Капсулы необходимо проглатывать целиком, запивая водой.

Для пациентов с затрудненным глотанием возможно растворение содержимого капсул в одной чайной ложке яблочного пюре непосредственно перед приемом. *Для растворения содержимого капсул следует использовать только яблочное пюре! Содержимое капсул не следует растворять более чем в одной чайной ложке яблочного пюре!*

В случае пропуска очередной дозы, не следует производить дополнительный прием препарата, необходимо принять следующую назначенную дозу препарата ***Нилотиниб-натив***.

Перед началом, через 7 дней после начала и в процессе лечения препаратом рекомендуется проводить ЭКГ-исследование.

Перед применением препарата, при необходимости, следует проводить коррекцию гипомагниемии и гипокалиемии. В процессе лечения рекомендуется контролировать содержание калия и магния в сыворотке крови, особенно у пациентов с риском развития метаболических нарушений.

На фоне приема препарата ***Нилотиниб-натив*** отмечалось повышение концентрации общего холестерина в сыворотке крови. Рекомендовано определять липидный профиль до начала терапии препаратом ***Нилотиниб-натив***, а также через 3 и 6 месяцев после начала лечения и минимум 1 раз в год при длительном применении.

На фоне применения препарата ***Нилотиниб-натив*** отмечалось повышение концентрации глюкозы в плазме крови. Следует оценивать концентрацию глюкозы в плазме крови до начала лечения, а также, при необходимости, во время лечения препаратом ***Нилотиниб-натив***.

Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед применением препарата следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенную концентрацию мочевой кислоты у пациентов.

Следует проводить рутинный контроль ответа на терапию у пациентов с Ph+ ХМЛ, как во время применения препарата, так и в случае изменения терапии, с целью выявления субоптимального ответа на лечение, потери ответа, недостаточной приверженности пациента к лечению (комплаентности) или возможного лекарственного взаимодействия. Коррекцию терапии следует проводить, основываясь на результатах мониторинга.

Для лечения впервые выявленного Ph+ ХМЛ в хронической фазе у взрослых пациентов рекомендуемая доза препарата ***Нилотиниб-натив*** составляет 300 мг 2 раза в сутки.

Для лечения Ph+ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, рекомендуемая доза препарата ***Нилотиниб-натив*** составляет 400 мг 2 раза в сутки.

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

Пациенты с нарушениями функции печени

Поскольку при применении нилотиниба у пациентов с нарушениями функции печени не отмечалось значительного изменения фармакокинетических параметров нилотиниба, у данной категории пациентов не требуется коррекции режима дозирования препарата ***Нилотиниб-натив***. Тем не менее, применять ***Нилотиниб-натив*** у этих пациентов следует с осторожностью.

Пациенты с нарушениями функции почек

Нет данных по применению нилотиниба у пациентов с нарушениями функции почек (концентрация креатинина в плазме крови в 1,5 раза > высшей границы нормы (ВГН)). Поскольку почки не играют существенной роли в выведении нилотиниба и его метаболитов, не ожидается снижения общего клиренса при применении препарата ***Нилотиниб-натив*** у данной категории пациентов.

Пациенты с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы

Поскольку клинические данные по применению нилотиниба у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца (в т.ч. нестабильной стенокардией, неконтролируемой хронической сердечной недостаточностью, выраженной брадикардией или недавно перенесенным инфарктом миокарда) отсутствуют, следует с осторожностью применять препарат у данных пациентов.

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

В клинических исследованиях пациенты в возрасте >65 лет с впервые выявленным Ph+ХМЛ в хронической фазе и с Ph+ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации с непереносимостью или резистентностью к предшествующей терапии, включая иматиниб, составляли 12% и 30% от общего числа пациентов соответственно.

Существенных отличий в эффективности и безопасности применения нилотиниба у данной категории пациентов в сравнении с пациентами в возрасте от 18 до 65 лет выявлено не было.

Применение у детей и подростков (до 18 лет)

Безопасность и эффективность нилотиниба у детей и подростков до 18 лет не изучены.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных нежелательных явлений со стороны крови и лимфатической системы (тромбоцитопения, нейтропения тяжелой степени)

При возникновении нейтропении и тромбоцитопении, не связанных с основным заболеванием, требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы, в зависимости от степени выраженности этих нежелательных явлений (таблица 1).

Таблица 1. Коррекция дозы препарата в случае возникновения нейтропении и тромбоцитопении

Показание и способ применения	Нежелательные явления	Коррекция дозы
• Впервые выявленный Ph+ ХМЛ в хронической фазе - 300 мг 2 раза в сутки. • Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии в хронической фазе - 400 мг 2 раза в сутки.	Снижение абсолютного числа нейтрофилов < $1x10^9$/л и/или числа тромбоцитов < $50x10^9$/л.	1 Отмена препарата ***Нилотиниб-натив*** и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение двух недель лечения препаратом ***Нилотиниб-натив*** в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число нейтрофилов > $1x10^9$/л и/или числа тромбоцитов > $50x10^9$/л. 3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата ***Нилотиниб-натив*** до 400 мг 1 раз в сутки.
• Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии в фазе акселерации - 400 мг 2 раза в сутки.	Снижение абсолютного числа нейтрофилов < $0,5x10^9$/л и/или числа тромбоцитов <$10x10^9$/л.	1. Отмена препарата ***Нилотиниб-натив*** и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление лечения препаратом ***Нилотиниб-натив*** в течение двух недель в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число нейтрофилов > $1x10^9$/л и/или число тромбоцитов > $20x10^9$/л. 3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата ***Нилотиниб-натив*** до 400 мг 1 раз в сутки.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных негематологических нежелательных явлений

При развитии умеренно выраженных или тяжелых негематологических нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, терапию препаратом ***Нилотиниб-натив*** следует прервать. После исчезновения нежелательных явлений лечение препаратом может быть возобновлено в дозе 400 мг один раз в сутки. При необходимости возможно повышение дозы препарата до 300 мг 2 раза в сутки у пациентов с впервые выявленным Ph+ ХМЛ в хронической фазе и до 400 мг 2 раза в сутки при терапии Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб.

При повышении активности липазы крови в 2 раза выше ВГН, концентрации билирубина в 3 раза выше ВГН или печеночных трансаминаз в 5 раз выше ВГН дозу препарата ***Нилотиниб-натив*** рекомендуется снизить до 400 мг 1 раз в сутки или временно прервать терапию.

Побочное действие

У пациентов с впервые выявленным Ph+ХМЛ, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми (≥10%) негематологическими нежелательными явлениями, связанными с применением препарата, были: кожная сыпь, кожный зуд, головная боль, тошнота, повышенная утомляемость, алопеция, миалгия и боль в верхней части живота. Большинство побочных эффектов были умерено выражены. Менее часто (<10% и ≥5%) наблюдались умеренно выраженные нежелательные явления, такие как: запор, диарея, сухость кожи, мышечные спазмы, боль в суставах, боль в животе, периферические отеки, рвота и астения. При применении нилотиниба в дозе 300 мг 2 раза в сутки плевральный и перикардиальный выпоты, вне зависимости от их этиологии, наблюдались у 1% и <1% пациентов, соответственно. Желудочно-кишечные кровотечения, вне зависимости от этиологии, наблюдались у 3% пациентов.

Гематологические нежелательные явления, включая миелосупрессию: тромбоцитопения, нейтропения, анемия. Нарушения биохимических лабораторных показателей включают: увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), гипербилирубинемия, увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), увеличение активности липазы, увеличение концентрации билирубина в крови, гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

У пациентов с Ph+ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, получавших нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми (≥10%) негематологическими нежелательными явлениями, связанными с применением препарата, были: кожная сыпь, кожный зуд, тошнота, головная боль, повышенная утомляемость, запор, диарея, рвота и миалгия. Большинство вышеуказанных нежелательных явлений были умерено выражены. Менее часто (<10% и ≥5%) наблюдались умеренно выраженные нежелательные явления, такие как: алопеция, мышечные спазмы, снижение аппетита, боль в суставах, боль в костях, боль в животе, периферические отеки и астения. Сердечная недостаточность наблюдалась у <1% пациентов. Плевральный и перикардиальный выпоты, как и их осложнения, наблюдались у <1% пациентов, принимавших нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки. Желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в мозг наблюдались у 1% и <1% пациентов, соответственно.

Удлинение интервала QTcF более 500 мс наблюдалось у <1% пациентов. Эпизоды желудочковой тахисистолической аритмии типа «пируэт» (torsade des pointes), кратковременные и длительные, не наблюдались.

Гематологические нежелательные явления, включая миелосупрессию: тромбоцитопения, нейтропения, анемия.

Нежелательные явления перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), отдельно представлены нежелательные явления с неизвестной частотой.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – тромбоцитопения*, нейтропения*, анемия*; *часто* - эозинофилия, фебрильная нейтропения, панцитопения, лимфопения; *частота неизвестна* – тромбоцитемия, лейкоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - гиперчувствительность.

Нарушения со стороны эндокринной системы: нечасто - гипертиреоз, гипотиреоз; *частота неизвестна* - вторичный гиперпаратиреоз, тиреоидит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - гипофосфатемия; *часто* - снижение аппетита, нарушения водно-электролитного баланса (гипомагниемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, гиперфосфатемия), гипергликемия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия; *нечасто* - подагра, дегидратация, повышение аппетита, дислипидемия; *частота неизвестна* - гиперурикемия, гипогликемия.

Нарушения психики: часто - депрессия, бессонница, тревожность; *частота неизвестна* - дезориентация, спутанность сознания, амнезия, дисфория.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; *часто* - головокружение, периферическая нейропатия, гипестезия, парестезия; *нечасто* - внутричерепное кровоизлияние, ишемический инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инфаркт мозга, мигрень, потеря сознания (в том числе синкопе), тремор, нарушения концентрации внимания, гиперестезия; *частота неизвестна* - острое нарушение мозгового кровообращения, стеноз базилярной артерии, отек мозга, неврит зрительного нерва, заторможенность, дизестезия, синдром «беспокойных» ног.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - внутриглазное кровоизлияние, периорбитальный отек, конъюнктивит, зуд в глазах, синдром «сухого» глаза (включая ксерофтальмию); *нечасто* - ухудшение зрения, затуманивание зрения, снижение остроты зрения, отек век, фотопсия, гиперемия (склер, конъюнктивы, глазного яблока), раздражение глаз, кровоизлияние в конъюнктиву; *частота неизвестна* - отек диска зрительного нерва, диплопия, светобоязнь, припухлость век, блефарит, боль в глазу, хориоретинопатия, аллергический конъюнктивит, заболевания слизистой оболочки глаза.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - вертиго; *частота неизвестна* - снижение остроты слуха, боль в ушах, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: часто – стенокардия, аритмия (включая атриовентрикулярную блокаду, трепетание предсердий и желудочков, экстрасистолию, тахикардию, брадикардию, фибрилляцию предсердий), ощущение сердцебиения, удлинение интервала QT на ЭКГ; *нечасто* - сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, появление шумов в сердце, перикардиальный выпот, цианоз; *частота неизвестна* - нарушения функции желудочков, перикардит, снижение фракции выброса, диастолическая дисфункция, блокада левой ножки пучка Гиса.

Нарушения со стороны сосудов: часто - повышение артериального давления (АД), «приливы» крови; *нечасто* - гипертонический криз, окклюзия периферических артерий, перемежающаяся хромота, стеноз артерий конечностей, образование гематом, артериосклероз; *частота неизвестна* - геморрагический шок, снижение АД, тромбоз, стеноз периферических артерий.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - одышка в покое и при физической нагрузке, носовое кровотечение, кашель, дисфония; *нечасто* - отек легких, плевральный выпот, интерстициальные заболевания легких, плевральная боль, плеврит, боль в области глотки и/или гортани, раздражение слизистой оболочки глотки; *частота неизвестна* - легочная гипертензия, хрипы, боль во рту и глотке.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, запор, диарея, рвота, боль в верхней части живота; *часто* - дискомфорт в области живота, вздутие живота, диспепсия, дисгевзия, панкреатит, метеоризм; *нечасто* - желудочно-кишечное кровотечение, мелена, изъязвление слизистой оболочки полости рта, гастро-эзофагеальный рефлюкс, стоматит, боль в пищеводе, сухость во рту, гастрит, повышение чувствительности зубной эмали; *частота неизвестна* - перфорация желудочно-кишечных язв, ретроперитонеальное кровоизлияние, рвота с кровью, язва желудка, язвенный эзофагит, частичная кишечная непроходимость, энтероколит, геморрой, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ректальное кровотечение, гингивит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто - гипербилирубинемия; *часто* - нарушение функции печени; *нечасто* - гепатит, желтуха, токсическое поражение печени; *частота неизвестна* — холестаз, гепатомегалия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь, зуд, алопеция, сухость кожи; *часто* – эритема, повышенное потоотделение в ночное время, экзема, крапивница, гипергидроз, дерматит (аллергический, эксфолиативный и акнеформный), подкожное кровоизлияние, акне; *нечасто* - эксфолиативная сыпь, припухлость лица,

лекарственная сыпь, болезненность кожи, экхимозы; *частота неизвестна* - псориаз, многоформная эритема, узловатая эритема, язва кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, петехии, фоточувствительность, волдыри, киста кожи, гиперплазия сальных желез, атрофия кожи, изменение цвета кожи, шелушение кожи, гиперпигментация кожи, гипертрофия кожи, гиперкератоз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – миалгия, артралгия; *часто* - мышечные спазмы, боль в костях, боль в конечностях, боль в подвздошной области, костно-мышечная боль (в том числе костно-мышечная боль в грудной клетке), боль в спине, боль в шее, боль в боку; *нечасто* - скованность, мышечная слабость, отечность суставов; *частота неизвестна* - артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - поллакиурия; *нечасто* - дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия; *частота неизвестна* - почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, хроматурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - боль в грудной железе, гинекомастия, эректильная дисфункция; *частота неизвестна* - уплотнение грудных желез, менорргия, набухание сосков.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - повышенная утомляемость; *часто* – астения, задержка жидкости и отеки, повышение температуры тела, боль в груди (включая некардиологическую боль), дискомфорт в груди, общее недомогание; *нечасто* - отек лица, гравитационные отеки, гриппоподобный синдром, озноб, ощущение изменения температуры тела (чередование «ощущения жара» и «ощущения холода»); *частота неизвестна* - локальный отек.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - фолликулит, инфекции верхних дыхательных путей (включая, фарингит, назофарингит, ринит); *нечасто* - пневмония, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, герпетическая инфекция, кандидоз (включая кандидоз ротовой полости), гастроэнтерит; *частота неизвестна* - сепсис, подкожный абсцесс, абсцесс перианальной области, фурункулез, микоз гладкой кожи стоп, реактивация вируса гепатита В.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: часто - папиллома кожи; *частота неизвестна* - папиллома слизистой оболочки полости рта, парапротеинемия.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто - повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности липазы крови, увеличение концентрации холестерина липопротеинов (в том числе, липопротеинов высокой и низкой плотности), увеличение концентрации общего холестерина, увеличение концентрации

триглицеридов крови; *часто* - уменьшение концентрации гемоглобина, увеличение активности амилазы, гамма-глутаминтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, увеличение концентрации инсулина в плазме крови, уменьшение или увеличение массы тела, уменьшение концентрации глобулинов в крови; *нечасто* - увеличение активности лактатдегидрогеназы, увеличение концентрации мочевины в плазме крови; *частота неизвестна* - увеличение концентрации тропонинов в плазме крови, концентрации неконъюгированного билирубина, уменьшение концентрации инсулина и С-пептида крови, увеличение концентрации паратгормона в плазме крови.

Имеются данные о возникновении синдрома лизиса опухоли у пациентов, применяющих нилотиниб, без указаний на причинно-следственную связь с применением нилотиниба (частота нежелательных явлений не установлена).

* - 3 и 4 степени тяжести по классификации CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) у пациентов с вновь диагностированным Ph+ ХМЛ в хронической фазе.

Передозировка

Сообщалось о единичных случаях намеренной передозировки нилотинибом, в которых осуществлялся прием неустановленного количества капсул одновременно с алкоголем и другими лекарственными средствами. Отмечалось развитие нейтропении, рвоты и сонливости. Изменений ЭКГ и признаков токсического поражения печени отмечено не было. Во всех случаях отмечалось выздоровление.

В случае передозировки препаратом ***Нилотиниб-натив*** необходимо обеспечить наблюдение за пациентом, а также применить соответствующую симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Нилотиниб метаболизируется главным образом в печени, а также является субстратом для системы выведения многих лекарственных средств - Р-гликопротеина (Р-ГП). На абсорбцию и последующую элиминацию нилотиниба могут повлиять препараты, действующие на изофермент CYP3A4 и/или Р-ГП.

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию нилотиниба в плазме крови

В клинических исследованиях при применении нилотиниба вместе с иматинибом (субстрат и модератор изофермента CYP3A4 и Р-ГП), оба препарата незначительно ингибировали изофермент CYP3A4 и Р-ГП, при этом AUC иматиниба повышалась на 18-39 %, а AUC нилотиниба - на 18-40 %.

Биодоступность нилотиниба у здоровых добровольцев увеличивалась в 3 раза при одновременном применении с мощным ингибитором изофермента CYP3A4

кетоконазолом. Поэтому следует избегать одновременного применения нилотиниба с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом, ритонавиром, кларитромицином и телитромицином) и рассмотреть возможность альтернативной терапии лекарственными средствами, не ингибирующими или незначительно ингибирующими изофермент CYP3A4. При необходимости лечения препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, лечение нилотинибом должно быть, по возможности, приостановлено, если нилотиниб не отменяют, то необходимо проводить тщательный индивидуальный контроль для выявления возможного удлинения интервала QTcF.

Следует также избегать одновременного применения нилотиниба с грейпфрутовым соком и другими продуктами, являющимися известными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию нилотиниба в плазме крови

При применении нилотиниба вместе с индуктором изофермента CYP3A4 рифампицином (в дозе 600 мг/сут в течение 12 дней) отмечалось снижение системной экспозиции нилотиниба (AUC) приблизительно на 80 %.

Индукторы изофермента CYP3A4 могут усиливать метаболизм нилотиниба и снижать его концентрацию в плазме крови. При одновременном приеме нилотиниба с лекарственными средствами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой продырявленный) возможно снижение концентрации нилотиниба. При необходимости терапии лекарственными средствами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4, следует рассмотреть возможность терапии альтернативными препаратами или применения средств, оказывающих меньшее индуцирующее влияние на изофермент CYP3A4.

Растворимость нилотиниба pH-зависима - при повышении pH (снижение кислотности) растворимость препарата уменьшается. У здоровых лиц с выраженным повышением pH на фоне приема эзомепразола (в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней), снижение всасывания нилотиниба было умеренным (уменьшение C max и AUC на 27% и 34%, соответственно). При необходимости нилотиниб можно применять одновременно с эзомепразолом или другими ингибиторами протонной помпы.

В исследовании у здоровых добровольцев не было выявлено каких-либо существенных изменений в фармакокинетике нилотиниба при приеме в дозе 400 мг через 10 часов после приема фамотидина и за 2 часа до приема фамотидина. Таким образом, если на фоне терапии препаратом ***Нилотиниб-натив*** применение блокаторов H2-гистаминовых

рецепторов является необходимым, их следует принимать за 10 часов до или через 2 часа после приема препарата ***Нилотиниб-натив***.

В том же исследовании было показано, что применение антацидов (гидроксид алюминия / гидроксид магния / симетикона) за 2 часа до или через 2 часа после приема нилотиниба в дозе 400 мг также не изменяет фармакокинетику нилотиниба. Поэтому при необходимости применения антацидов их следует принимать за 2 часа до или примерно через 2 часа после приема препарата ***Нилотиниб-натив***.

Влияние нилотиниба на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, применяемых в качестве сопутствующей терапии

Нилотиниб является конкурентным ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и UGT1A1 *in vitro*, при этом самое низкое значение константы ингибирования (Ki) составляет 0,13 мкмоль для CYP2C9. У здоровых лиц применение нилотиниба с варфарином (субстратом CYP2C9) не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина. При необходимости нилотиниб следует применять одновременно с варфарином без увеличения противосвертывающего эффекта последнего.

Имеются данные, что у пациентов с ХМЛ при одновременном применении 400 мг нилотиниба 2 раза в сутки на протяжении 12 дней и мидазолама (субстрат CYP3A4) системная экспозиция последнего при приеме внутрь увеличивается в 2,6 раз. Нилотиниб является умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, в связи с чем при одновременном применении препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием изофермента CYP3A4 (например, некоторые ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы), их системная экспозиция может увеличиваться. При одновременном применении нилотиниба и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, имеющих узкий терапевтический индекс (в том числе, алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, сиролимус, такролимус и др.), может потребоваться соответствующий контроль и коррекция дозы.

Антиаритмические препараты и другие лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT

Не следует применять нилотиниб с антиаритмическими препаратами (например, амиодароном, дизопирамидом, прокаинамидом, хинидином и соталолом и др.) и другими лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT (например, хлорохином, галофантрином, кларитромицином, галоперидолом, метадоном, моксифлоксацином, бепридилом и пимозидом и др.).

Другие виды взаимодействия, которые могут повлиять на концентрацию нилотиниба в сыворотке крови

При одновременном приеме с пищей отмечается увеличение абсорбции и биодоступности нилотиниба, приводящее к повышению плазменной концентрации препарата.

При необходимости, возможно применение препарата ***Нилотиниб-натив*** вместе со стимуляторами гемопоэза, такими как эритропоэтины, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, а также с гидроксикарбамидом и анагрелидом.

Особые указания

Лечение пациентов должны осуществлять специалисты, имеющие опыт лечения ХМЛ.

Миелосупрессия

Поскольку при применении нилотиниба возможно развитие тромбоцитопении, нейтропении и анемии (наиболее часто у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации), следует проводить клинический анализ крови каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев терапии препаратом, а затем - ежемесячно или в случае клинической необходимости. Миелосупрессия, как правило, обратима и контролируема. Нормализации количества тромбоцитов и нейтрофилов удается достичь после временного прекращения терапии нилотинибом или снижения дозы препарата.

Случаи внезапной смерти

При применении нилотиниба отмечались случаи (частота 0,1-1 %, градация - «нечасто») внезапной смерти пациентов с заболеваниями сердца или высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Эти пациенты часто имели сопутствующие заболевания и получали сопутствующую терапию. Нарушения реполяризации желудочков могут являться дополнительным фактором риска. По данным клинических исследований нилотиниба расчетная частота спонтанных сообщений о случаях внезапной смерти составила 0,02% на 1 пациента в год.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении нилотиниба в клинических исследованиях у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ, отмечены случаи развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. НЯ 3 и 4 степени включали в себя окклюзию периферических артерий, ишемическую болезнь сердца и ишемические цереброваскулярные явления. При появлении соответствующих жалоб или симптомов острых нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Перед началом, через 7 дней после начала и в процессе лечения препаратом ***Нилотиниб-натив*** рекомендуется проводить ЭКГ-исследование с целью

контролирования функции сердечно-сосудистой системы, а также для оценки факторов риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Задержка жидкости

В клинических исследованиях у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ нечасто (0,1 – 1%) отмечались тяжелые формы задержки жидкости, такие как выпот в плевральную полость, отек легких и выпот в полость перикарда. Сходные случаи были отмечены также при применении нилотиниба в клинической практике. При внезапном и быстром увеличении массы тела у пациентов, получающих лечение препаратом ***Нилотиниб-натив***, следует провести тщательное обследование с целью выяснения причины. При появлении симптомов задержки жидкости тяжелой степени следует уточнить этиологию данного явления и провести соответствующее лечение.

Контроль лабораторных данных

Липидный профиль сыворотки крови

В клиническом исследовании у 1,1% пациентов с впервые выявленным Ph+ХМЛ, получавших нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки, отмечалось значимое повышение концентрации общего холестерина в сыворотке крови. Однако у пациентов, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, не отмечалось подобного повышения концентрации холестерина в сыворотке крови. Рекомендуется определять липидный профиль до начала терапии препаратом ***Нилотиниб-натив***, а также через 3 и 6 месяцев после начала лечения и минимум 1 раз в год при длительном применении. Следует соблюдать осторожность при необходимости применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (гиполипидемического средства) одновременно с препаратом ***Нилотиниб-натив***, поскольку путь метаболических превращений ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы происходит при участии изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Концентрация глюкозы в плазме крови

В клиническом исследовании у 6,9% пациентов с впервые выявленным Ph+ХМЛ, получавших нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки, и у 7% пациентов, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, отмечалось значимое повышение концентрации глюкозы в плазме крови. Следует оценивать концентрацию глюкозы в плазме крови до начала лечения, а также, при необходимости, во время лечения препаратом ***Нилотиниб-натив***.

Повышение активности липазы плазмы крови

При повышении активности липазы в плазме крови, сопровождающемся абдоминальными симптомами, прием препарата ***Нилотиниб-натив*** должен быть прекращен и проведено соответствующее обследование пациента с целью исключения панкреатита.

Нарушения функции печени

При применении препарата ***Нилотиниб-натив*** рекомендуется проводить ежемесячный контроль функции печени (трансаминазы, билирубин).

Хронические носители вируса гепатита В

У пациентов, являющихся хроническими носителями вируса гепатита В, возможна реактивация вируса гепатита В после применения ингибитора тирозинкиназы (ИТК) BCR-ABL, такого как нилотиниб. Для таких пациентов существуют следующие рекомендации:

- Необходимо обследование пациента на инфицированность вирусом гепатита В до начала терапии нилотинибом.
- Пациентов, получающих терапию нилотинибом, необходимо обследовать на инфицирование вирусом гепатита В с целью выявления хронических носителей.
- Пациентов с положительным результатом серологического исследования на вирус гепатита В до начала применения нилотиниба, а также пациентов, у которых получен положительный результат серологического исследования на вирус гепатита В на фоне применения нилотиниба, следует проконсультировать у экспертов по заболеваниям печени и терапии пациентов с гепатитом В.
- Носителей вируса гепатита В, получающих терапию нилотинибом, следует внимательно наблюдать на предмет развития симптомов и признаков активной инфекции гепатита В на протяжении всего времени применения препарата, а также в течение нескольких месяцев после отмены терапии нилотинибом.

Обзор данных клинических исследований выявил возможность реактивации вируса гепатита В у хронических носителей после применения ИТК BCR-ABL. В некоторых случаях развивались острая печеночная недостаточность или фульминантный гепатит, повлекшие необходимость трансплантации печени или приведшие к летальному исходу. Реактивация вируса гепатита В может развиваться в любое время в ходе лечения ИТК BCR-ABL. Некоторые из этих пациентов имели документально подтвержденный анамнез гепатита В, у других случаях исходный серологический статус был неизвестен. При реактивации вируса гепатита В было диагностировано повышение вирусной нагрузки или получен положительный результат серологического исследования. Реактивация вируса гепатита В является классовым эффектом ИТК BCR-ABL на территории Европейского

союза, хотя механизм и частота реактивации вируса гепатита В на фоне применения ИТК BCR-ABL остаются неизвестными.

Пациенты перенесшие гастрэктомию

Поскольку у пациентов, перенесших гастрэктомию, биодоступность нилотиниба может быть снижена, необходим тщательный контроль состояния данных пациентов.

Синдром лизиса опухоли

Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед назначением препарата ***Нилотиниб-натив*** следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенную концентрацию мочевой кислоты у пациентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Нет данных о влиянии нилотиниба на способность управлять транспортными средствами и механизмами. В случае развития побочных реакций со стороны нервной системы, органов зрения и психики при применении препарата ***Нилотиниб-натив*** следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы 150 мг и 200 мг.

По 4 или 8 капсул в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой ламинированной печатной и пленки поливинилхлоридной.

По 28, 40, 112 или 120 капсул во флаконы из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена. На флаконы наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 7 или 28 контурных ячейковых упаковок по 4 капсулы, по 5 или 15 контурных ячейковых упаковок по 8 капсул, или 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Производитель/организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее

Заместитель генерального директора
ООО «Натива» В.Ю. Зубарев