

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТАСИГНА®

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства.

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

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-000830/08

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Тасигна®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): нилотиниб

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Капсулы

СОСТАВ:

1 капсула содержит:

активное вещество: 200 мг нилотиниба, что соответствует 220,60 мг нилотиниба гидрохлорида моногидрата;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 156,11 мг, кросповидон 15,91 мг, полоксамер 188 3,18 мг, кремния диоксид коллоидный 2,10 мг, магния стеарат 2,10 мг, желатин 98,82%, титана диоксид (E171) 1,00%, краситель железа оксид желтый (E172) 0,18%;

состав чернил: шеллак (E904), пропиленгликоль, краситель железа оксид красный (E172), калия гидроксид, вода.

ОПИСАНИЕ:

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы №0 светло-желтого цвета с осевой маркировкой «NVR» и «TKI» красного цвета.

Содержимое капсулы - порошок белого или почти белого цвета.

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.

Препарат 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 T315I мутации. Нилотиниб селективно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеточных линий и Ph-положительных 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-1-, 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.

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 3-х 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 препарата (в течение 24 месяцев) у 49% пациентов. Частота достижения большого цитогенетического ответа составила 32%, и этот ответ сохранялся у 66% пациентов при продолжающемся приеме препарата (в течение 24 месяцев).

Фармакокинетика

Абсорбция

Среднее время достижения максимальной концентрации нилотиниба в плазме крови ($t_{\max}$) составляет около 3 ч. 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%.

У здоровых добровольцев при одновременном приеме препарата с пищей максимальная концентрация ($C_{\max}$) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) нилотиниба повышались на 112% и 82%, соответственно, по сравнению с применением нилотиниба натощак. Применение препарата через 30 мин или 2 ч после приема пищи повышало 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 составляет 0,71. Связь с белками плазмы *in vitro* составляет около 98%.

В равновесном состоянии системная экспозиция нилотиниба была дозозависимой. Однако при применении препарата в дозе, превышающей 400 мг 1 раз в сутки, повышение экспозиции нилотиниба в зависимости от увеличения дозы препарата было 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 была приблизительно на 13,4% выше таковой при применении препарата в дозе 300 мг 2 раза в сутки. При приеме препарата внутрь в течение 12 месяцев в дозе 400 мг 2 раза в сутки минимальная и максимальная концентрации нилотиниба на 15,7% и 14,8% были выше таковых при применении препарата в дозе 300 мг 2 раза в сутки, соответственно. Не было 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 достигалась к 8-му дню.

Метаболизм

У здоровых добровольцев 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. 69% препарата выводится в неизмененном виде. Период полувыведения при многократном применении суточной дозы составлял приблизительно 17 ч.

При применении нилотиниба у пациентов с нарушениями функции печени не отмечалось значительного изменения фармакокинетических параметров нилотиниба. При однократном приеме препарата наблюдалось снижение AUC нилотиниба на 35%, 35% и 19% у пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени (по сравнению с пациентами без нарушений функции печени). $C_{\max}$ нилотиниба в равновесном состоянии увеличивалась на 29%, 18% и 22%, соответственно.

Индивидуальные различия фармакокинетики среди пациентов были от умеренных до выраженных.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелолейкоза 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.

Детский и подростковый возраст до 18 лет (данные по применению отсутствуют).

Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, т.к. лекарственная форма содержит лактозу.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Препарат Тасигна® 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 т.ч. в анамнезе).

Препарат Тасигна® не следует применять одновременно с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или удлиняющими интервал QT, особенно у пациентов с гипокалиемией и гипوماгнемией (возможно более выраженное удлинение интервала QT).

Следует избегать одновременного применения препарата Тасигна® с грейпфрутовым соком и другими продуктами, являющимися известными ингибиторами CYP3A4.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение препарата Тасигна® при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Во время терапии препаратом Тасигна® и как минимум в течение 2-х недель после завершения терапии пациентам, особенно женщинам детородного возраста, следует применять надежные методы контрацепции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Тасигна® следует принимать 2 раза в сутки (каждые 12 ч), через 2 ч после еды.

После применения препарата Тасигна® принимать пищу следует не ранее, чем через 1 ч.

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 Тасигна®.

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

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

На фоне применения препарата Тасигна® отмечалось увеличение концентрации общего холестерина в сыворотке крови. Рекомендовано определять липидный профиль до начала терапии препаратом Тасигна®, а также через 3 и 6 месяцев после начала лечения и минимум 1 раз в год при длительном применении.

На фоне применения препарата Тасигна® отмечалось увеличение концентрации глюкозы в плазме крови. Следует оценивать концентрацию глюкозы в плазме крови до начала лечения, и при необходимости во время лечения препаратом Тасигна®.

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 Rh+ 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 Rh+ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, рекомендуемая доза препарата Тасигна® составляет 400 мг 2 раза в сутки. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

Пациенты с нарушением 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 Тасигна®. Тем не менее, применять препарат Тасигна® у этих пациентов следует с

осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Нет данных по применению препарата Тасигна® у пациентов с нарушением 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 Тасигна® у данной категории пациентов.

Пациенты с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы

Поскольку клинические данные по применению препарата Тасигна® 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 этих пациентов.

Пациенты в возрасте ≥65 лет

В клинических исследованиях пациенты в возрасте > 65 лет с Rh+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 препарата Тасигна® у данной категории пациентов в сравнении с пациентами в возрасте от 18 до 65 лет выявлено не было.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных нежелательных явлений со стороны системы кроветворения (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.

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

<i>Rh+ХМЛ в хронической фазе – 400 мг 2 раза в сутки</i>	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1х10 ⁹ /л и/или числа тромбоцитов <50х10 ⁹ /л	1. Отмена препарата Тасигна® и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Тасигна® в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число нейтрофилов >1х10 ⁹ /л и/или число тромбоцитов >50х10 ⁹ /л. 3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата Тасигна® до 400 мг 1 раз в сутки.
--	---	---

<i>Ph+ХМЛ в фазе акселерации – 400 мг 2 раза в сутки</i>	Снижение абсолютного числа нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$	1. Отмена препарата Тасигна® и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Тасигна® в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число нейтрофилов $>1 \times 10^9/\text{л}$ и/или число тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$. 3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата Тасигна® 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 Тасигна® следует прервать.

После исчезновения побочных явлений лечение препаратом может быть возобновлено в дозе 400 мг один раз в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы препарата до 400 мг 2 раза в сутки.

При увеличении 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 Тасигна® рекомендуется снизить до 400 мг 1 раз в сутки или временно прервать терапию.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

У пациентов, получающих препарат Тасигна® в дозе 400 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми ($\geq 10\%$) 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 умеренно выражены. Менее часто ($<10\%$ и $\geq 5\%$) 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, принимающих препарат Тасигна® 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 тахикардии типа torsade des pointes (кратковременных или длительных) не наблюдались.

Гематологические нежелательные явления, включая миелосуппрессию: тромбоцитопения (31%), нейтропения (17%), анемия (14%).

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

Частота развития нежелательных явлений, отмечаемых более чем в 5% случаев, представлена в скобках.

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, фурункулы, микоз гладкой кожи стоп.

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипофосфатемия; часто – снижение аппетита (8%), 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 со стороны нервной системы: очень часто – головная боль (15%); 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, нарушение 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 скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – миалгия (10%); часто – артралгия (7%), мышечный спазм (8%), боль в костях (6%), 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, мышечная слабость; нечасто – скованность, отеки суставов; частота неизвестна – артрит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – тромбоцитопения (30%*), нейтропения (31%*), анемия (11%*); *часто* – лейкопения, 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 психики: часто – депрессия, бессонница, тревожность; *частота неизвестна* – дезориентация, спутанность сознания, амнезия, дисфория.

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, перикардальный выпот, цианоз; *частота неизвестна* – нарушения функции желудочков, перикардит, снижение фракции выброса, диастолическая дисфункция, блокада левой ножки пучка Гиса.

Нарушения со стороны сосудов: часто – увеличение 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 пищеварительной системы: *очень часто* – тошнота (20%), запор (12%), диарея (11%), рвота (10%), боль в верхней части живота (5%); *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* – холестаза, гепатомегалия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *очень часто* – сыпь (28%), зуд (24%), алопеция (9%); *часто* – повышенное потоотделение в ночное время, экзема, крапивница, гипергидроз, дерматит (аллергический, эксфолиативный и угревидный), 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 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, меноррагия, набухание сосков.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *очень часто* – повышенная

утомляемость (17%); *часто* – астения (6%), задержка жидкости и отеки (6%), 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.

Лабораторные и инструментальные данные: *очень часто* – увеличение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение активности липазы крови, увеличение концентрации холестерина липопротеинов крови (в т.ч. липопротеинов низкой и высокой 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.

Опыт применения в клинической практике.

На фоне терапии препаратом Тасигна® отмечались следующие нежелательные явления без указаний на причинно-следственную связь с применением нилотиниба (частота нежелательных явлений не установлена): случаи синдрома лизиса опухоли.

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сообщалось о единичных случаях преднамеренной передозировки препаратом, в которых осуществлялся прием не установленного 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 Тасигна® необходимо обеспечить наблюдение за пациентом, а также применить соответствующую симптоматическую терапию.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

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 препарата Тасигна® 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 ингибитор 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.

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 препаратом Тасигна® должно быть по возможности приостановлено. При необходимости одновременного применения препарата Тасигна® с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, необходимо проводить тщательный индивидуальный контроль для выявления возможного удлинения интервала QTcF.

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

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию нилотиниба в плазме крови

Индукторы изофермента CYP3A4 могут усиливать метаболизм нилотиниба и снижать его концентрацию в плазме крови. При одновременном приеме 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 других средств, оказывающих меньшее индуцирующее влияние на изофермент CYP3A4.

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

Растворимость нилотиниба pH-зависима, таким образом, при повышении pH (снижение кислотности) растворимость препарата уменьшается. У здоровых лиц с выраженным увеличением 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 препарат Тасигна® 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 препарата Тасигна® в дозе 400 мг через 10 часов после приема фамотидина и за 2 часа до приема фамотидина. Таким образом, если на фоне терапии препаратом Тасигна® применение H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов является необходимым, их следует принимать за 10 часов до или через 2 часа после приема препарата Тасигна®.

В том же исследовании было показано, что применение антацидов (гидроксид алюминия / гидроксид магния / симетикон) за 2 часа до или через 2 часа после приема препарата Тасигна® 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 Тасигна®.

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

Нилотиниб, являясь конкурентным ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и UGT1A1 in vitro, при этом самое низкое значение константы ингибирования (K_i) составляет 0,13 мкмоль для CYP2C9. У здоровых добровольцев применение нилотиниба вместе с варфарином (субстратом CYP2C9) не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина. При необходимости препарат Тасигна®

следует применять одновременно с варфарином без увеличения противосвертывающего эффекта последнего. У пациентов с ХМЛ при одновременном применении 400 мг нилотиниба 2 раза в день на протяжении 12 дней и мидозолама (субстрат CYP3A4) системная экспозиция последнего при приеме внутрь увеличивалась в 2,6 раз. Нилотиниб является умеренными 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 вместе с антиаритмическими препаратами (например, амиодароном, дизопирамидом, прокаинамидом, хинидином и соталолом) и другими лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT (например, хлорохином, галофантрином, кларитромицином, галоперидолом, метадоном, моксифлоксацином, бепридилем и пимозидом).

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 Тасигна® вместе со стимуляторами гемопоэза, такими как эритропоэтины, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, а также с гидроксикарбамидом и анагредидом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение должны осуществлять специалисты, имеющие опыт лечения ХМЛ.

Миелосупрессия

Поскольку при применении препарата Тасигна® 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, была обратимой и контролируемой. Нормализации количества тромбоцитов и нейтрофилов обычно удавалось достичь после временного прекращения терапии препаратом Тасигна® или снижения дозы препарата.

Случаи внезапной смерти

При применении препарата Тасигна® в клинических исследованиях отмечались случаи (частота 0,1-1%, градация – «нечасто») внезапной смерти пациентов с заболеваниями сердца или высоким риском развития 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 постмаркетинговых исследований расчетная частота спонтанных сообщений о случаях внезапной смерти составила 0,02% на 1 пациента в год.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении препарата Тасигна® в клинических исследованиях, а также в постмаркетинговых 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. Следует контролировать функцию сердечно-сосудистой системы, а также оценивать факторы риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на всем протяжении терапии препаратом Тасигна®.

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 и при применении препарата в клинической практике в постмаркетинговом периоде. При внезапном и быстром увеличении массы тела у пациентов, получающих лечение нилотинибом, 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 увеличение концентрации общего холестерина в сыворотке крови. Однако у пациентов, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, не отмечалось подобного увеличения концентрации холестерина в сыворотке крови. Рекомендуется определять липидный профиль до начала терапии препаратом Тасигна[®], 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 (гиполипидемические средства) одновременно с препаратом Тасигна[®], поскольку путь метаболических превращений ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы происходит при участии изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

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 7,2% пациентов, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, отмечалось значимое увеличение концентрации глюкозы в плазме крови. Следует оценивать концентрацию глюкозы в плазме крови до начала лечения, а также, при необходимости, во время лечения препаратом Тасигна[®].

Повышение активности липазы плазмы крови

При увеличении активности липазы в плазме крови, сопровождающемся абдоминальными симптомами, прием препарата должен быть прекращен, проведено соответствующее обследование пациента с целью исключения панкреатита.

Нарушения функции печени

При применении препарата Тасигна[®] рекомендуется проводить ежемесячный контроль функции печени (трансаминазы, билирубин).

Пациенты перенесшие гастрэктомию

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

Синдром лизиса опухоли

Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед применением препарата следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенную

концентрацию мочевой кислоты у пациентов.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Некоторые побочные действия препарата, такие как головокружение или зрительные нарушения, а также другие нежелательные явления, могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Поэтому в период лечения следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении потенциально опасных видов деятельности. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от указанных видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Первичная упаковка

По 4 или по 8 капсул в блистер из ПВХ/ПВДХ.

Вторичная упаковка

По 7 блистеров по 4 капсулы вместе с инструкцией по применению в картонную пачку – недельная упаковка (28 капсул).

По 5 блистеров по 8 капсул вместе с инструкцией по применению в картонную пачку – 10-ти-дневная упаковка (40 капсул).

По четыре недельные упаковки (4 x 28) помещают в картонную коробку – месячная упаковка (112 капсул).

По три 10-ти-дневные упаковки (3 x 40) помещают в картонную коробку – 30-ти-дневная упаковка (120 капсул).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30°C.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Препарат не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ,
ШВЕЙЦАРИЯ / NOVARTIS PHARMA AG, SWITZERLAND, MANUFACTURED BY NOVARTIS PHARMA
STEIN AG, SWITZERLAND

АДРЕС:

ЛИХТШТРАССЕ 35, 4056 БАЗЕЛЬ, ШВЕЙЦАРИЯ/LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

В случае упаковки в РФ дополнительно указывают:

**УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА) / ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ
КАЧЕСТВА**

ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-УФАВИТА», Россия

Организация, принимающая претензии потребителей

ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-УФАВИТА»

450077, Россия, г. Уфа,

ул. Худайбердина, д. 28,

ТЕЛ./ФАКС (347) 272 92 85,

www.pharmstd.ru

ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ПО АДРЕСУ:

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

Генеральный Директор
ООО «Новартис Фарма»
Фадеев Д.А.

