

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАСИГНА®

Капсулы, 200 мг

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария
ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия



Изменение № 2

Дата внесения изменения « 180817 » 20 г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	Показания к применению • Положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз (Ph+ ХМЛ) в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, с возможностью отмены терапии при стабильном глубоком молекулярном ответе на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет после смены лечения иматинибом на нилотиниб.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат Тасигна® следует принимать внутри через 2 ч после еды. После приема препарата 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 принимать препарат дополнительно, следующую дозу принимают в назначенное время. 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 рекомендовано контролировать содержание калия и магния в сыворотке крови, особенно у пациентов с риском развития метаболических нарушений. На фоне применения препарата Тасигна® отмечалось

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 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.	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. 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.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Для лечения <i>Rh+ХМЛ</i> в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая <i>иматиниб</i>, рекомендуемая доза препарата Тасigna® составляет 400 мг 2 раза в сутки. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.	Для лечения <i>Rh+ ХМЛ</i> в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая <i>иматиниб</i>, рекомендуемая доза препарата Тасigna® составляет 400 мг 2 раза в сутки (каждые 12 ч). Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект. <i>Возможность отмены терапии при стабильном глубоком МО 4.5 на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет после смены лечения иматинибом на нилотиниб</i> У пациентов, получавших терапию препаратом в течение предшествующих 3 лет, и достигших глубокого МО, стабильного на протяжении минимум 1 года непосредственно до прекращения терапии препаратом, возможна отмена лечения. Прекращение терапии препаратом должен инициировать только врач с опытом лечения пациентов с ХМЛ. У пациентов, для которых рассматривается возможность отмены терапии препаратом, следует контролировать уровень транскрипта BCR-ABL и показатели общеклинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы ежемесячно в течение первого года, затем каждые 6 недель в течение второго года, и далее

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	каждые 12 недель. У пациентов с подтвержденной потерей МО 4.0 (2 последовательных анализа с интервалом 4 недели, подтверждающих потерю МО 4.0) или потерей БМО лечение препаратом следует возобновить в течение 4 недель после диагностирования потери ремиссии. Терапию препаратом возобновляют в дозе 400 мг 2 раза в сутки. При возобновлении терапии следует ежемесячно контролировать уровень транскрипта BCR-ABL вплоть до повторного достижения предшествующих БМО или МО 4.0. <i>Соответствие критериям отмены терапии</i> У пациентов с подтвержденной экспрессией типичных транскриптов BCR-ABL e13a2/b2a2 или e14a2/b3a2 при соответствии критериям возможно рассмотрение вопроса об отмене терапии. Наличие типичных транскриптов BCR-ABL необходимо для возможности определения уровня их экспрессии, глубины МО и оценки возможной потери молекулярной ремиссии после прекращения терапии препаратом. <i>Контроль после прекращения терапии</i> У пациентов, для которых рассматривается возможность отмены терапии препаратом, мониторинг уровня

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<i>Пациенты с нарушением функции печени</i> 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 Тасigna®. Тем не менее, применять препарат Тасigna® у этих пациентов следует с осторожностью. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Нет данных по применению препарата Тасigna® у пациентов с	транскрипта BCR-ABL необходимо проводить при помощи диагностического количественного теста, валидированного для определения МО с минимальной чувствительностью МО, равному 4.5. Уровень транскрипта BCR-ABL следует определять перед отменой терапии, а также на протяжении периода без лечения. При потере БМО или подтвержденной потере МО 4.0 (два последовательных анализа с интервалом 4 недели, подтверждающих потерю МО 4.0) следует возобновить лечение препаратом в течение 4 недель после диагностирования потери ремиссии. Для определения возможной потери МО необходимо регулярно и часто определять уровень транскрипта BCR-ABL и проводить общеклинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Поскольку при применении у пациентов с нарушениями функции печени не отмечалось значительного изменения фармакокинетических параметров нилотиниба, у пациентов данной категории не требуется коррекции режима дозирования препарата Тасigna®. Тем не менее, применять препарат у этих пациентов следует с осторожностью. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Нет данных по применению препарата Тасigna® у пациентов с

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 Тасigna® у данной категории пациентов.	нарушением функции почек (концентрация креатинина в плазме крови в 1,5 раза > верхней границы нормы (ВГН)). Поскольку почки не играют существенной роли в выведении нилотиниба и его метаболитов, не ожидается снижения общего клиренса нилотиниба при применении препарата у пациентов данной категории.
<i>Пациенты с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы</i>	<i>Пациенты с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы</i>
Поскольку клинические данные по применению препарата Тасigna® 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.	Поскольку клинические данные по применению препарата Тасigna® 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.
<i>Пациенты в возрасте ≥65 лет</i>	<i>Пациенты в возрасте ≥65 лет</i>
В клинических исследованиях пациенты в возрасте ≥65 лет 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 препарата Тасigna® у данной категории пациентов в сравнении с	В клинических исследованиях пациенты в возрасте >65 лет 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 препарата Тасigna® у пациентов данной категории в сравнении с

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ			НОВАЯ РЕДАКЦИЯ		
пациентами в возрасте от 18 до 65 лет выявлено не было.			пациентами в возрасте от 18 до 65 лет выявлено не было.		
<i>Коррекция режима дозирования при развитии серьезных нежелательных явлений со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, нейтропения тяжелой степени)</i> 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. <i>Таб. 1 Коррекция дозы препарата в случае возникновения нейтропении и тромбоцитопении</i>			<i>Применение у детей (до 18 лет): безопасность и эффективность препарата у детей и подростков до 18 лет не изучены.</i> <i>Коррекция режима дозирования при развитии серьезных нежелательных явлений (НЯ) со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, нейтропения тяжелой степени)</i> При возникновении нейтропении и тромбоцитопении, не связанных с основным заболеванием, требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы, в зависимости от степени выраженности этих НЯ. <i>Таблица 1: Коррекция дозы препарата в случае возникновения нейтропении и тромбоцитопении</i>		
<i>Ph+ХМЛ в хронической фазе – 400 мг 2 раза в сутки</i>	Снижение абсолютного числа нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$	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 $>50 \times 10^9/\text{л}$. 3. При сохранении	<i>Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии в хронической фазе – 400 мг 2 раза в сутки</i>	Снижение абсолютного числа нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$	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 $>50 \times 10^9/\text{л}$. 3. При сохранении

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ			НОВАЯ РЕДАКЦИЯ		
		цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата Тасigna® до 400 мг 1 раз в сутки.			цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата Тасigna® до 400 мг 1 раз в сутки.
<i>Ph+ХМЛ в фазе акселерации</i> – 400 мг 2 раза в сутки	Снижение абсолютного числа нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$	1. Отмена препарата Тасigna® и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Тасigna® 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 Тасigna® до 400 мг 1 раз в сутки.	Снижение абсолютного числа нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$	1. Отмена препарата Тасigna® и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Тасigna® 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 Тасigna® до 400 мг 1 раз в сутки.	
<i>Коррекция режима дозирования при развитии серьезных негематологических нежелательных явлений</i> При развитии умеренно выраженных или тяжелых негематологических нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, терапию препаратом Тасigna® следует прервать.			<i>Коррекция режима дозирования при развитии серьезных негематологических нежелательных явлений</i> При развитии умеренно выраженных или тяжелых негематологических НЯ, связанных с приемом препарата, терапию препаратом Тасigna® следует прервать.		

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	После разрешения НЯ лечение препаратом может быть возобновлено в дозе 400 мг 1 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.	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ У пациентов с Rh+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, получающих препарат Тасигна® в дозе 400 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми ($\geq 10\%$) негематологическими НЯ, связанными с применением препарата, были: кожная сыпь, кожный зуд, тошнота, головная боль, повышенная утомляемость, запор, диарея, рвота и миалгия. Большинство вышеуказанных НЯ были слабо или умеренно выражены. Менее часто ($<10\%$ и $\geq 5\%$) наблюдались слабо или умеренно выраженные НЯ, такие как: алопеция, мышечный спазм, снижение аппетита, боль в суставах, боль в костях, боль в животе, периферические отеки и астения.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Сердечная недостаточность наблюдалась у <1% пациентов. Плевральный и перикардальный выпоты, как и их осложнения, наблюдались у < 1% пациентов, принимающих препарат Тасigna® 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%).	Сердечная недостаточность наблюдалась у <1% пациентов. Плевральный и перикардальный выпоты, как и их осложнения, наблюдались у <1% пациентов, принимающих препарат Тасigna® 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 НЯ, включая миелосуппрессию: тромбоцитопения (31%), нейтропения (17%), анемия (14%). Отмена терапии в связи с НЯ потребовалась 16% пациентов с ХМЛ в хронической фазе и 10% пациентов в фазе акселерации. <i>Пациенты с Ph+ ХМЛ в хронической фазе, не достигшие МО 4.5 или более на фоне терапии иматинибом</i> Ниже приведены данные, полученные в клиническом исследовании при применении нилотиниба в дозе 400 мг 1 раз в сутки по сравнению с терапией иматинибом в дозе 400 мг или 600 мг в сутки в течение 48 недель у пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе после терапии иматинибом

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	на протяжении предшествующих 2 лет. Пациенты, получавшие лечение иматинибом в данном клиническом исследовании, продолжали лечение препаратом в той же дозе, как и на протяжении предшествующих 2 лет терапии. Медиана продолжительности терапии препаратом Тасигна® составляла 47,2 месяца по сравнению с медианой продолжительности терапии иматинибом 37,0 и 26,7 месяцев в дозе 400 мг и 600 мг соответственно. Более часто, чем в группе иматиниба, у пациентов, получавших терапию нилотинибом, отмечались головная боль, кожная сыпь и кожный зуд, которые были зарегистрированы минимум у 20% пациентов в группе нилотиниба. По сравнению с группой иматиниба, у пациентов, получавших терапию нилотинибом, чаще развивались НЯ, приводившие к временному или полному прекращению терапии или коррекции дозы препарата. У пациентов, получавших терапию препаратом Тасигна®, часто отмечались увеличение концентрации билирубина и активности трансаминаз. На протяжении 48 недель исследования зарегистрированы 3 летальных исхода на фоне терапии, из них 2 – на фоне терапии нилотинибом и 1 - на фоне лечения иматинибом. У 3 пациентов летальный исход наступил более чем через 28 дней после прекращения

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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. <i>Инфекционные и паразитарные заболевания: часто</i> – фолликулит, инфекции верхних дыхательных путей (включая фарингит, назофарингит, ринит); <i>нечасто</i> – пневмония, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, герпетическая инфекция, кандидоз (включая кандидоз ротовой полости), гастроэнтерит; <i>частота неизвестна</i> – сепсис, подкожный абсцесс, абсцесс периаанальной области, фурункулы, микоз	терапии исследуемым препаратом (1 – в группе нилотиниба и 2 – в группе иматиниба). У 4 пациентов, получавших лечение нилотинибом, отмечено увеличение интервала QT >450 мс на 8 сутки. Увеличение QT >480 мс на фоне терапии нилотинибом не зарегистрировано. У 8 пациентов, получавших нилотиниб, отмечено увеличение интервала QT >30 мс от исходного значения (7,9%). На фоне терапии нилотинибом не отмечено увеличения интервала QT >60 мс. НЯ 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 НЯ с неизвестной частотой. Частота развития НЯ, отмечаемых более чем в 5% случаев, представлена в скобках. <i>Инфекционные и паразитарные заболевания: часто</i> – фолликулит, инфекции верхних дыхательных путей (включая фарингит, назофарингит, ринит); <i>нечасто</i> – пневмония, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, герпетическая инфекция, кандидоз (включая кандидоз ротовой полости), гастроэнтерит; <i>частота неизвестна</i> – сепсис, подкожный абсцесс, абсцесс периаанальной области, фурункулы, микоз

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
гладкой кожи стоп. <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: часто — папиллома кожи; частота неизвестна — папиллома слизистой оболочки полости рта, парапротеинемия.</i> <i>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.</i> <i>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,</i>	гладкой кожи стоп, реактивация вируса гепатита В. <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: часто — папиллома кожи; частота неизвестна — папиллома слизистой оболочки полости рта, парапротеинемия.</i> <i>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.</i> <i>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,</i>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
неврит зрительного нерва, заторможенность, дизестезия, синдром «беспокойных» ног. <i>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.</i> <i>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.</i> <i>Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – гиперчувствительность.</i> <i>Нарушения со стороны эндокринной системы: нечасто – гипертиреоз, гипотиреоз; частота неизвестна – вторичный гиперпаратиреоз, тиреоидит.</i> <i>Нарушения психики: часто – депрессия, бессонница, тревожность; частота неизвестна – дезориентация, спутанность сознания, амнезия, дисфория.</i>	неврит зрительного нерва, заторможенность, дизестезия, синдром «беспокойных» ног. <i>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.</i> <i>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.</i> <i>Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – гиперчувствительность.</i> <i>Нарушения со стороны эндокринной системы: нечасто – гипертиреоз, гипотиреоз; частота неизвестна – вторичный гиперпаратиреоз, тиреоидит.</i> <i>Нарушения психики: часто – депрессия, бессонница, тревожность; частота неизвестна – дезориентация, спутанность сознания, амнезия, дисфория.</i>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<i>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.</i> <i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго; частота неизвестна - снижение остроты слуха, боль в ушах, шум в ушах.</i> <i>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.</i>	<i>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.</i> <i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго; частота неизвестна - снижение остроты слуха, боль в ушах, шум в ушах.</i> <i>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.</i>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<i>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.</i>	<i>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.</i>
<i>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.</i>	<i>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.</i>
<i>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</i>	<i>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</i>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
чувствительности зубной эмали; <i>частота неизвестна</i> – 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. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто</i> – гипербилирубинемия; <i>часто</i> – нарушение функции печени; <i>нечасто</i> – гепатит, желтуха, токсическое поражение печени; <i>частота неизвестна</i> – холестаз, гепатомегалия. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто</i> – сыпь (28%), зуд (24%), алоpecia (9%); <i>часто</i> – повышенное потоотделение в ночное время, экзема, крапивница, гипергидроз, дерматит (аллергический, эксфолиативный и угревидный), подкожное кровоизлияние, акне; <i>нечасто</i> – эксфолиативная сыпь, припухлость лица, лекарственная сыпь, болезненность кожи, экхимозы; <i>частота неизвестна</i> – 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	чувствительности зубной эмали; <i>частота неизвестна</i> – 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. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто</i> – гипербилирубинемия; <i>часто</i> – нарушение функции печени; <i>нечасто</i> – гепатит, желтуха, токсическое поражение печени; <i>частота неизвестна</i> – холестаз, гепатомегалия. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто</i> – кожная сыпь (28%), кожный зуд (24%), алоpecia (9%); <i>часто</i> – повышенное потоотделение в ночное время, экзема, крапивница, гипергидроз, дерматит (аллергический, эксфолиативный и угревидный), подкожное кровоизлияние, акне; <i>нечасто</i> – эксфолиативная сыпь, припухлость лица, лекарственная сыпь, болезненность кожи, экхимозы; <i>частота неизвестна</i> – 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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
кожи, гипертрофия кожи, гиперкератоз. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто</i> – поллакиурия; <i>нечасто</i> – дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия; <i>частота неизвестна</i> – почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, хроматурия. <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто</i> – боль в грудной железе, гинекомастия, эректильная дисфункция; <i>частота неизвестна</i> – уплотнение грудных желез, меноррагия, набухание сосков. <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто</i> – повышенная утомляемость (17%); <i>часто</i> – астения (6%), задержка жидкости и отеки (6%), повышение температуры тела, боль в груди (включая некардиологическую боль), дискомфорт в груди, общее недомогание; <i>нечасто</i> – отек лица, гравитационные отеки, гриппоподобный синдром, озноб, ощущение изменения температуры тела (чередование «ощущения жара» и «ощущения холода»); <i>частота неизвестна</i> – локальный отек. <i>Лабораторные и инструментальные данные: очень часто</i> – увеличение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение активности липазы крови, увеличение концентрации холестерина липопротеинов крови (в т.ч. липопротеинов низкой и высокой плотности), увеличение	кожи, гипертрофия кожи, гиперкератоз. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто</i> – поллакиурия; <i>нечасто</i> – дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия; <i>частота неизвестна</i> – почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, хроматурия. <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто</i> – боль в грудной железе, гинекомастия, эректильная дисфункция; <i>частота неизвестна</i> – уплотнение грудных желез, меноррагия, набухание сосков. <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто</i> – повышенная утомляемость (17%); <i>часто</i> – астения (6%), задержка жидкости и отеки (6%), повышение температуры тела, боль в груди (включая некардиогенную боль), дискомфорт в груди, общее недомогание; <i>нечасто</i> – отек лица, гравитационные отеки, гриппоподобный синдром, озноб, ощущение изменения температуры тела (чередование «ощущения жара» и «ощущения холода»); <i>частота неизвестна</i> – локальный отек. <i>Лабораторные и инструментальные данные: очень часто</i> – увеличение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение активности липазы крови, увеличение концентрации холестерина липопротеинов крови (в т.ч. липопротеинов низкой и высокой плотности), увеличение

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ																										
концентрации общего холестерина, увеличение концентрации триглицеридов крови; <i>часто</i> – 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; <i>нечасто</i> – увеличение активности лактатдегидрогеназы, увеличение концентрации мочевины в плазме крови; <i>частота неизвестна</i> – увеличение концентрации тропонинов в плазме крови, концентрации неконъюгированного билирубина, уменьшение концентрации инсулина и С-пептида крови, увеличение концентрации паратгормона в плазме крови.	концентрации общего холестерина, увеличение концентрации триглицеридов крови; <i>часто</i> – 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; <i>нечасто</i> – увеличение активности лактатдегидрогеназы, увеличение концентрации мочевины в плазме крови; <i>частота неизвестна</i> – увеличение концентрации тропонинов в плазме крови, концентрации неконъюгированного билирубина, уменьшение концентрации инсулина и С-пептида крови, увеличение концентрации паратгормона в плазме крови.																										
	Таблица 2: Отклонения лабораторных параметров от нормы 3 и 4 степени <table><tr><th rowspan="2">НЯ</th><th colspan="2">Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии</th></tr><tr><th>Хроническая фаза, %</th><th>Фаза акселерации, %</th></tr><tr><td colspan="3">Гематологические параметры</td></tr><tr><td>Нейтропения</td><td>31</td><td>42</td></tr><tr><td>Тромбоцитопения</td><td>30</td><td>42</td></tr><tr><td>Анемия</td><td>11</td><td>27</td></tr><tr><td colspan="3">Биохимические параметры</td></tr><tr><td>Увеличение концентрации креатинина</td><td>1</td><td><1</td></tr><tr><td>Увеличение активности липазы</td><td>18</td><td>18</td></tr></table>	НЯ	Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии		Хроническая фаза, %	Фаза акселерации, %	Гематологические параметры			Нейтропения	31	42	Тромбоцитопения	30	42	Анемия	11	27	Биохимические параметры			Увеличение концентрации креатинина	1	<1	Увеличение активности липазы	18	18
НЯ	Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии																										
	Хроническая фаза, %	Фаза акселерации, %																									
Гематологические параметры																											
Нейтропения	31	42																									
Тромбоцитопения	30	42																									
Анемия	11	27																									
Биохимические параметры																											
Увеличение концентрации креатинина	1	<1																									
Увеличение активности липазы	18	18																									

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ		
	Увеличение активности АСТ	3	2
	Увеличение активности АЛТ	4	4
	Гипофосфатемия	17	15
	Увеличение концентрации общего билирубина	7	9
	Увеличение концентрации глюкозы	12	6
	Увеличение концентрации холестерина	Нет данных	Нет данных
	Увеличение концентрации триглицеридов	Нет данных	Нет данных
	<i>Отмена терапии у пациентов с Rh+ ХМЛ в хронической фазе, достигших стабильного глубокого МО</i> При отмене терапии препаратом Тасigna® при попытке достижения ремиссии без лечения могут более часто, чем до отмены терапии, возникать следующие НЯ: симптомы со стороны скелетно-мышечной системы, такие как миалгия, боль в конечностях, артралгия, боль в костях, боль в позвоночнике или скелетно-мышечная боль. В клиническом исследовании в течение года после отмены терапии у 42,1% пациентов с резистентным к терапии иматинибом Rh+ ХМЛ в хронической фазе отмечались симптомы со стороны скелетно-мышечной системы по сравнению с 14,3% на протяжении предыдущего года терапии нилотинибом.		

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<i>Опыт применения в клинической практике.</i> 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 СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) у пациентов с вновь диагностированным Ph+ХМЛ в хронической фазе	<i>Опыт применения в клинической практике</i> На фоне терапии препаратом Тасигна® отмечались следующие НЯ без указаний на причинно-следственную связь с применением нилотиниба (частота НЯ не установлена): случаи синдрома лизиса опухоли. * - 3 и 4 степень тяжести по классификации СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) у пациентов с вновь диагностированным Ph+ ХМЛ в хронической фазе <i>Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции побочных эффектов или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Лечение должны осуществлять специалисты, имеющие опыт лечения ХМЛ. <i>Миелосупрессия</i> 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.	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Лечение должны осуществлять специалисты, имеющие опыт лечения ХМЛ. <i>Миелосупрессия</i> 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.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Миелосупрессия, как правило, была обратимой и контролируемой. Нормализации количества тромбоцитов и нейтрофилов обычно удавалось достичь после временного прекращения терапии препаратом Тасigna® или снижения дозы препарата.	Миелосупрессия, как правило, была обратимой и контролируемой. Нормализации количества тромбоцитов и нейтрофилов обычно удавалось достичь после временного прекращения терапии препаратом Тасigna® или снижения дозы препарата.
<i>Случаи внезапной смерти</i>	<i>Случаи внезапной смерти</i>
При применении препарата Тасigna® 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.	При применении препарата Тасigna® 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 пострегистрационных исследований расчетная частота спонтанных сообщений о случаях внезапной смерти составила 0,02% на 1 пациента в год.
<i>Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>	<i>Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>
При применении препарата Тасigna® 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	При применении препарата Тасigna® в клинических исследованиях, а также в пострегистрационных исследованиях у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ отмечены случаи развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. НЯ 3 и 4 степени включали в

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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®. <i>Задержка жидкости</i> 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.	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®. <i>Задержка жидкости</i> 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 пострегистрационном периоде. При внезапном и быстром увеличении массы тела у пациента, получающего 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.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	<i>Реактивация вируса гепатита В</i> У пациентов, являющихся носителями вируса гепатита В, возможна реактивация данного вируса после терапии препаратами ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы, такими как нилотиниб. В некоторых случаях при применении препаратов данного класса отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или к летальному исходу. Перед началом терапии препаратом всех пациентов следует обследовать на наличие вируса гепатита В. Следует также провести обследование пациентов, получающих терапию препаратом в настоящее время, на наличие инфицирования вирусом гепатита В с целью выявления носителей данного возбудителя. При получении положительного результата серологического тестирования (в т.ч. при активном инфекционном процессе) следует провести консультацию пациента у гепатолога и специалиста по лечению вирусного гепатита В, как в случае перед началом терапии препаратом, так и пациентов, получающих терапию препаратом в настоящее время. Состояние пациента, являющегося носителем вируса

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
	гепатита В, при необходимости лечения препаратом следует тщательно контролировать на предмет развития признаков и симптомов активного инфекционного процесса как во время терапии препаратом, так и в течение нескольких месяцев после ее окончания. <i>Лабораторный контроль у пациентов, с Rh+ ХМЛ в хронической фазе, достигших глубокого молекулярного ответа</i> <i>Соответствие критериям отмены терапии</i> У пациентов с подтвержденной экспрессией типичных транскриптов BCR-ABL e13a2/b2a2 или e14a2/b3a2 при соответствии критериям возможно рассмотрение вопроса об отмене терапии. Наличие типичных транскриптов BCR-ABL необходимо для возможности определения уровня их экспрессии, глубины МО и оценки возможной потери молекулярной ремиссии после прекращения терапии препаратом. <i>Контроль после прекращения терапии</i> У пациентов, для которых рассматривается возможность отмены терапии препаратом, мониторинг уровня транскрипта BCR-ABL необходимо проводить при помощи диагностического количественного теста, валидированного для определения МО с минимальной чувствительностью

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<i>Контроль лабораторных данных</i> <i>Липидный профиль сыворотки крови</i> В клиническом исследовании у 1,1% пациентов с впервые выявленным <i>Ph+ХМЛ</i>, 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 Тасigna[®], а также через 3 и 6 месяцев после начала лечения и минимум 1 раз в год при длительном применении.	МО, равному 4.5. Уровень транскрипта BCR-ABL следует определять перед отменой терапии, а также на протяжении периода без лечения. При потере БМО или подтвержденной потере МО 4.0 (2 последовательных анализа с интервалом 4 недели, подтверждающих потерю МО 4.0) следует возобновить лечение препаратом в течение 4 недель после диагностирования потери ремиссии. Для определения возможной потери МО необходимо регулярно и часто определять уровень транскрипта BCR-ABL и проводить общеклинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы. <i>Контроль лабораторных данных</i> <i>Липидный профиль сыворотки крови</i> В клиническом исследовании у 1,1% пациентов с впервые выявленным <i>Ph+ ХМЛ</i>, 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 Тасigna[®], а также через 3 и 6 месяцев после начала лечения и минимум 1 раз в год при длительном применении.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Следует соблюдать осторожность при необходимости применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (гиполипидемические средства) одновременно с препаратом Тасigna[®], поскольку путь метаболических превращений ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы происходит при участии изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»). <i>Концентрация глюкозы в плазме крови</i> В клиническом исследовании у 6,9% пациентов с впервые выявленным Rh+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 Тасigna[®]. <i>Повышение активности липазы плазмы крови</i> При увеличении активности липазы в плазме крови, сопровождающемся абдоминальными симптомами, прием препарата должен быть прекращен, проведено соответствующее обследование пациента с целью исключения панкреатита.	Следует соблюдать осторожность при необходимости применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (гиполипидемические средства) одновременно с препаратом Тасigna[®], поскольку путь метаболических превращений ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы происходит при участии изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»). <i>Концентрация глюкозы в плазме крови</i> В клиническом исследовании у 6,9% пациентов с впервые выявленным Rh+ 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 Тасigna[®]. <i>Повышение активности липазы плазмы крови</i> При увеличении активности липазы в плазме крови, сопровождающемся абдоминальными симптомами, прием препарата должен быть прекращен, проведено соответствующее обследование пациента с целью исключения панкреатита.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<i>Нарушения функции печени</i> При применении препарата Тасигна® рекомендуется проводить ежемесячный контроль функции печени (трансаминазы, билирубин). <i>Пациенты перенесшие гастрэктомию</i> Поскольку у пациентов, перенесших тотальную гастрэктомию, биодоступность нилотиниба может быть снижена, необходим тщательный контроль состояния данных пациентов. <i>Синдром лизиса опухоли</i> Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед применением препарата следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенную концентрацию мочевой кислоты у пациентов.	<i>Нарушения функции печени</i> При применении препарата Тасигна® рекомендуется проводить ежемесячный контроль функции печени (трансаминазы, билирубин). <i>Пациенты с гастрэктомией в анамнезе</i> Поскольку у пациентов с тотальной гастрэктомией в анамнезе биодоступность нилотиниба может быть снижена, необходим тщательный контроль состояния данных пациентов. <i>Синдром лизиса опухоли</i> Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед применением препарата следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенную концентрацию мочевой кислоты.



Никинен С.В.

Менеджер по регистрации новых препаратов
ООО «Новартис Фарма»