

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАСИГНА®

Капсулы, 200 мг

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

Изменение № 3

Дата внесения изменения с «11 09 18» _____ 20__ г.



Старая редакция	Новая редакция
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	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 внутрь 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	женщинам детородного возраста, следует применять надежные методы контрацепции. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использование эффективных методов контрацепции (индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение года применения контрацептива) составляет <1) на протяжении всего курса применения препарата Тасигна® и спустя 2 недели после завершения терапии. Основываясь на доклинических данных и учитывая период полувыведения нилотиниба у человека, составляющий 17 часов (диапазон: от 3,2 до 54,7 часа), в качестве меры предосторожности не рекомендуется грудное вскармливание во время лечения нилотинибом и в течение 2 недель после приема последней дозы препарата Тасигна®. Способ применения и дозы Препарат Тасигна® следует принимать внутрь 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 гипомагниемии 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 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	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 гипомагниемии 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 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 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. <i>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 (каждые 12 ч). Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.</i> <i>Возможность отмены терапии при стабильном глубоком МО 4.5 на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет после смены</i>	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 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. <i>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 (каждые 12 ч). Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.</i> <i>Возможность отмены терапии при стабильном глубоком МО 4.5 на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет после смены</i>
--	--

<i>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 каждые 12 недель.	<i>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 каждые 12 недель. Для пациентов, у которых выявлена потеря МО 4.0, но не большого молекулярного ответа (БМО) в течение периода без лечения, уровень транскрипта BCR-ABL следует контролировать каждые 2 недели до тех пор, пока уровень транскрипта BCR-ABL не вернется в диапазон между МО 4.0 и МО 4.5. Пациенты, у которых уровень транскрипта BCR-ABL сохраняется в диапазоне между БМО и МО 4.0 в течение как минимум 4 последовательных измерений, могут вернуться к
---	--

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 транскрипта BCR-ABL	первоначальному графику мониторинга. 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 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	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. Пациентам, которые не смогли достигнуть БМО спустя три месяца после возобновления лечения, необходимо провести исследование на определение мутаций киназного домена гена BCR-ABL. <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 Тасигна®. Тем не менее, применять препарат 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 > 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> 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. <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	препарата Тасигна®. Тем не менее, применять препарат 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 > 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> 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. <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 пациентов данной категории в сравнении с пациентами в возрасте от 18 до 65 лет выявлено не было. <i>Применение у детей (до 18 лет):</i> безопасность и эффективность препарата у детей и подростков до 18 лет не изучены. <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>			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 пациентами в возрасте от 18 до 65 лет выявлено не было. <i>Применение у детей (до 18 лет):</i> безопасность и эффективность препарата у детей и подростков до 18 лет не изучены. <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>		
Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии в хронической фазе – 400 мг 2 раза в сутки	Снижение абсолютного числа нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$	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	Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии в хронической фазе – 400 мг 2 раза в сутки	Снижение абсолютного числа нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$	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 $>50 \times 10^9/\text{л}$. 3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата Тасигна® до 400 мг 1 раз в сутки.			нейтрофилов $>1 \times 10^9/\text{л}$ и/или число тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$. 3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата Тасигна® 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 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.		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 НЯ, связанных с			Коррекция режима дозирования при развитии серьезных негематологических нежелательных явлений При развитии умеренно выраженных или тяжелых негематологических НЯ, связанных с		

приемом препарата, терапию препаратом Тасигна® следует прервать. 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 с Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, получающих препарат Тасигна® в дозе 400 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми (≥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 ≥5%) наблюдались слабо или умеренно выраженные НЯ, такие как: алоpecia, мышечный спазм, снижение аппетита, боль в суставах, боль в костях, боль в животе, периферические отеки и	приемом препарата, терапию препаратом Тасигна® следует прервать. 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 с Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, получающих препарат Тасигна® в дозе 400 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми (≥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 ≥5%) наблюдались слабо или умеренно выраженные НЯ, такие как: алоpecia, мышечный спазм, снижение аппетита, боль в суставах, боль в костях, боль в животе, периферические отеки и астения.
---	--

астения. Сердечная недостаточность наблюдалась у <1% пациентов. Плевральный и перикардиальный 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 миелосупрессию: 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 на протяжении предшествующих 2 лет. Пациенты, получавшие лечение	Сердечная недостаточность наблюдалась у <1% пациентов. Плевральный и перикардиальный 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 миелосупрессию: 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 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 Тасigna® 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 Тасigna®, 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 терапии исследуемым препаратом (1 – в группе нилотиниба и 2 – в группе иматиниба).	иматинибом в данном клиническом исследовании, продолжали лечение препаратом в той же дозе, как и на протяжении предшествующих 2 лет терапии. Медиана продолжительности терапии препаратом Тасigna® 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 Тасigna®, 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 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 перианальной области, фурункулы, микоз гладкой кожи стоп, реактивация вируса гепатита В.	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 перианальной области, фурункулы, микоз гладкой кожи стоп, реактивация вируса гепатита В.
---	---

<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: часто – папиллома кожи; частота неизвестна – папиллома слизистой оболочки полости рта, парапротейнемия.</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, неврит</i>	<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: часто – папиллома кожи; частота неизвестна – папиллома слизистой оболочки полости рта, парапротейнемия.</i> <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипофосфатемия (включая снижение фосфора крови); 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, неврит</i>
---	---

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,</i>	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,</i>
--	--

амнезия, дисфория. <i>Нарушения со стороны органа зрения: часто</i> – внутриглазное кровоизлияние, периорбитальный отек, конъюнктивит, зуд в глазах, синдром «сухого» глаза (включая ксерофтальмию); <i>нечасто</i> – ухудшение зрения, затуманивание зрения, снижение остроты зрения, отек век, фотопсия, гиперемия (склер, конъюнктивы, глазного яблока), раздражение глаз, кровоизлияние в конъюнктиву; <i>частота неизвестна</i> – отек диска зрительного нерва, диплопия, светобоязнь, припухлость век, блефарит, боль в глазу, хориоретинопатия, аллергический конъюнктивит, заболевания слизистой оболочки глаза. <i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто</i> – вертиго; <i>частота неизвестна</i> – снижение остроты слуха, боль в ушах, шум в ушах. <i>Нарушения со стороны сердца: часто</i> – стенокардия, аритмия (включая атриовентрикулярную блокаду, трепетание предсердий и желудочков, экстрасистолию, тахикардию, брадикардию, фибрилляцию предсердий), ощущение сердцебиения, удлинение интервала QT на ЭКГ; <i>нечасто</i> – сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, появление шумов в сердце, перикардиальный выпот, цианоз; <i>частота неизвестна</i> –	амнезия, дисфория. <i>Нарушения со стороны органа зрения: часто</i> – внутриглазное кровоизлияние, периорбитальный отек, конъюнктивит, зуд в глазах, синдром «сухого» глаза (включая ксерофтальмию); <i>нечасто</i> – ухудшение зрения, затуманивание зрения, снижение остроты зрения, отек век, фотопсия, гиперемия (склер, конъюнктивы, глазного яблока), раздражение глаз, кровоизлияние в конъюнктиву; <i>частота неизвестна</i> – отек диска зрительного нерва, диплопия, светобоязнь, припухлость век, блефарит, боль в глазу, хориоретинопатия, аллергический конъюнктивит, заболевания слизистой оболочки глаза. <i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто</i> – вертиго; <i>частота неизвестна</i> – снижение остроты слуха, боль в ушах, шум в ушах. <i>Нарушения со стороны сердца: часто</i> – стенокардия, аритмия (включая атриовентрикулярную блокаду, трепетание предсердий и желудочков, экстрасистолию, тахикардию, брадикардию, фибрилляцию предсердий), ощущение сердцебиения, удлинение интервала QT на ЭКГ; <i>нечасто</i> – сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, появление шумов в сердце, перикардиальный выпот, цианоз; <i>частота неизвестна</i> –
--	--

нарушения функции желудочков, перикардит, снижение фракции выброса, диастолическая дисфункция, блокада левой ножки пучка Гиса. <i>Нарушения со стороны сосудов: часто</i> – увеличение артериального давления (АД), «приливы» крови; <i>нечасто</i> – гипертонический криз, окклюзия периферических артерий, перемежающаяся хромота, стеноз артерий конечностей, образование гематом, артериосклероз; <i>частота неизвестна</i> – геморрагический шок, снижение АД, тромбоз, стеноз периферических артерий. <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто</i> – одышка в покое и при физической нагрузке, носовое кровотечение, кашель, дисфония; <i>нечасто</i> – отек легких, плевральный выпот, интерстициальные заболевания легких, плевральная боль, плеврит, боль в области глотки и/или гортани, раздражение слизистой оболочки глотки; <i>частота неизвестна</i> – легочная гипертензия, хрипы, боль во рту и глотке. <i>Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто</i> – тошнота (20%), запор (12%), диарея (11%), рвота (10%), боль в верхней части живота (5%); <i>часто</i> – дискомфорт в области живота, вздутие живота, диспепсия, дисгевзия, панкреатит, метеоризм;	нарушения функции желудочков, перикардит, снижение фракции выброса, диастолическая дисфункция, блокада левой ножки пучка Гиса. <i>Нарушения со стороны сосудов: часто</i> – увеличение артериального давления (АД), «приливы» крови; <i>нечасто</i> – гипертонический криз, окклюзия периферических артерий, перемежающаяся хромота, стеноз артерий конечностей, образование гематом, артериосклероз; <i>частота неизвестна</i> – геморрагический шок, снижение АД, тромбоз, стеноз периферических артерий. <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто</i> – одышка в покое и при физической нагрузке, носовое кровотечение, кашель, дисфония; <i>нечасто</i> – отек легких, плевральный выпот, интерстициальные заболевания легких, плевральная боль, плеврит, боль в области глотки и/или гортани, раздражение слизистой оболочки глотки; <i>частота неизвестна</i> – легочная гипертензия, хрипы, боль во рту и глотке. <i>Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто</i> – тошнота (20%), запор (12%), диарея (11%), рвота (10%), боль в верхней части живота (5%); <i>часто</i> – дискомфорт в области живота, вздутие живота, диспепсия, дисгевзия, панкреатит, метеоризм;
---	---

<i>нечасто</i> – желудочно-кишечное кровотечение, мелена, изъязвление слизистой оболочки полости рта, гастро-эзофагеальный рефлюкс, стоматит, боль в пищеводе, сухость во рту, гастрит, повышение 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%), алопеция (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,	<i>нечасто</i> – желудочно-кишечное кровотечение, мелена, изъязвление слизистой оболочки полости рта, гастро-эзофагеальный рефлюкс, стоматит, боль в пищеводе, сухость во рту, гастрит, повышение 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 (включая увеличение билирубина крови); <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%), алопеция (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 кожи, гипертрофия кожи, гиперкератоз. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – поллакиурия; нечасто – дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия; частота неизвестна – почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, хроматурия.</i> <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – боль в грудной железе, гинекомастия, эректильная дисфункция; частота неизвестна – уплотнение грудных желез, меноррагия, набухание сосков.</i> <i>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 некардиогенную 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.</i>	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. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – поллакиурия; нечасто – дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия; частота неизвестна – почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, хроматурия.</i> <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – боль в грудной железе, гинекомастия, эректильная дисфункция; частота неизвестна – уплотнение грудных желез, меноррагия, набухание сосков.</i> <i>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 некардиогенную 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.</i>
--	--

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. Таблица 2: Отклонения лабораторных параметров от нормы 3 и 4 степени			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. Таблица 2: Отклонения лабораторных параметров от нормы 3 и 4 степени		
НЯ	Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии		НЯ	Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии	
	Хроническая фаза, %	Фаза акселерации, %		Хроническая фаза, %	Фаза акселерации, %

<i>Гематологические параметры</i>			<i>Гематологические параметры</i>		
Нейтропения	31	42	Нейтропения	31	42
Тромбоцитопения	30	42	Тромбоцитопения	30	42
Анемия	11	27	Анемия	11	27
<i>Биохимические параметры</i>			<i>Биохимические параметры</i>		
Увеличение концентрации креатинина	1	<1	Увеличение концентрации креатинина	1	<1
Увеличение активности липазы	18	18	Увеличение активности липазы	18	18
Увеличение активности АСТ	3	2	Увеличение активности АСТ	3	2
Увеличение активности АЛТ	4	4	Увеличение активности АЛТ	4	4
Гипофосфатемия	17	15	Гипофосфатемия	17	15
Увеличение концентрации общего билирубина	7	9	Увеличение концентрации общего билирубина	7	9
Увеличение концентрации глюкозы	12	6	Увеличение концентрации глюкозы	12	6
Увеличение концентрации холестерина	Нет данных	Нет данных	Увеличение концентрации холестерина	Нет данных	Нет данных
Увеличение концентрации триглицеридов	Нет данных	Нет данных	Увеличение концентрации триглицеридов	Нет данных	Нет данных
Отмена терапии у пациентов с Rh+ ХМЛ в хронической фазе, достигших стабильного глубокого МО			Отмена терапии у пациентов с Rh+ ХМЛ в хронической фазе, достигших стабильного глубокого МО		
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,			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 Ph+ ХМЛ в хронической фазе отмечались симптомы со стороны скелетно-мышечной системы по сравнению с 14,3% на протяжении предыдущего года терапии нилотинибом. <i>Опыт применения в клинической практике</i> На фоне терапии препаратом Тасigna® 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 СТСАС (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> ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ	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 Ph+ ХМЛ в хронической фазе отмечались симптомы со стороны скелетно-мышечной системы по сравнению с 14,3% на протяжении предыдущего года терапии нилотинибом. <i>Опыт применения в клинической практике</i> На фоне терапии препаратом Тасigna® 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 СТСАС (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> ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ
---	--

Нилотиниб метаболизируется главным образом в печени, а также является субстратом для системы выведения многих лекарственных средств - Р-гликопротеина (Р-ГП). На абсорбцию и последующую элиминацию препарата Тасigna® могут повлиять препараты, действующие на изофермент CYP3A4 и/или Р-ГП. <i>Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию нилотиниба в плазме крови</i> 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	Нилотиниб метаболизируется главным образом в печени с участием изофермента CYP3A4, который является основным фактором окислительного метаболизма. Нилотиниб также является субстратом для системы выведения многих лекарственных средств - Р-гликопротеина (Р-ГП). На абсорбцию и последующую элиминацию препарата Тасigna® могут повлиять препараты, действующие на изофермент CYP3A4 и/или Р-ГП. <i>Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию нилотиниба в плазме крови</i> 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 Тасigna® должно быть по возможности приостановлено. При необходимости одновременного применения препарата Тасigna® с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, необходимо проводить тщательный индивидуальный контроль для выявления возможного удлинения интервала QTcF. Следует также избегать одновременного применения препарата Тасigna® с грейпфрутовым соком и другими продуктами, являющимися известными ингибиторами изофермента CYP3A4. <i>Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию нилотиниба в плазме крови</i> 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, фенobarбитал и зверобой продырявленный) возможно снижение концентрации нилотиниба.	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 Тасigna® должно быть по возможности приостановлено. При необходимости одновременного применения препарата Тасigna® с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, необходимо проводить тщательный индивидуальный контроль для выявления возможного удлинения интервала QTcF. Следует также избегать одновременного применения препарата Тасigna® с грейпфрутовым соком и другими продуктами, являющимися известными ингибиторами изофермента CYP3A4. <i>Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию нилотиниба в плазме крови</i> 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, фенobarбитал 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	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®. <i>Влияние нилотиниба на концентрацию в плазме лекарственных средств, применяемых в качестве сопутствующей терапии</i> 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	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®. <i>Влияние нилотиниба на концентрацию в плазме лекарственных средств, применяемых в качестве сопутствующей терапии</i> 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. Исследования ферментативной индукции показывают, что нилотиниб <i>in vitro</i> можно рассматривать как индуктор активности изоферментов CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. У здоровых добровольцев
---	---

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, сиролimus, такролимус и др.), может потребоваться соответствующий контроль и коррекция дозы. <i>Антиаритмические препараты и другие лекарственные средства,</i>	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, сиролimus, такролимус и др.), может потребоваться соответствующий контроль и коррекция дозы. <i>Антиаритмические препараты и другие лекарственные средства,</i>
--	---

<i>вызывающие удлинение интервала QT</i> 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, бепридилом и пимозидом). <i>Другие виды взаимодействия, которые могут повлиять на концентрацию нилотиниба в сыворотке крови</i> 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 анагрелидом.	<i>вызывающие удлинение интервала QT</i> 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, бепридилом и пимозидом). <i>Другие виды взаимодействия, которые могут повлиять на концентрацию нилотиниба в сыворотке крови</i> 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 анагрелидом.
---	---

Менеджер по регуляторным проектам

ООО «Новартис Фарма»



М.В. Стародубова