

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нилотиниб, 150 мг, капсулы.

Нилотиниб, 200 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нилотиниб.

Нилотиниб, 150 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 150 мг нилотиниба (в виде гидрохлорида моногидрата).

Нилотиниб, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 200 мг нилотиниба (в виде гидрохлорида моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Нилотиниб, 150 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 1. Корпус белого цвета, крышечка синего цвета.

Содержимое капсул – белого или белого с желтоватым оттенком цвета порошок.

Нилотиниб, 200 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 0. Корпус белого цвета, крышечка белого цвета.

Содержимое капсул – белого или белого с желтоватым оттенком цвета порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Нилотиниб показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет:

- при впервые выявленном положительном по филадельфийской хромосоме (Ph+) хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) в хронической фазе с возможностью отмены терапии при стабильном глубоком молекулярном ответе (МО) на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет;
- при Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, с возможностью отмены терапии при стабильном глубоком МО на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет после смены лечения иматинибом на нилотиниб.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию должен проводить врач, имеющий опыт в диагностике и лечении пациентов с ХМЛ.

Режим дозирования

В случае пропуска очередной дозы не следует принимать препарат дополнительно, следующую дозу принимают в назначенное время.

Препарат Нилотиниб доступен в двух дозировках: капсулы 150 мг и 200 мг.

При необходимости коррекции дозы препарата до не кратной 150 мг, следует применять препарат Нилотиниб, капсулы, 200 мг.

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 нилотиниба отмечалось увеличение концентрации общего холестерина в сыворотке крови. Рекомендовано определять липидный профиль до начала терапии нилотинибом, а также через 3 и 6 месяцев после начала лечения и минимум 1 раз в год при длительном применении.

На фоне применения нилотиниба отмечалось увеличение концентрации глюкозы в плазме крови. Следует оценивать концентрацию глюкозы в плазме крови до начала лечения, и при необходимости во время лечения нилотинибом.

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.

Для лечения, впервые выявленного Rh^+ ХМЛ в хронической фазе у взрослых

Рекомендован прием препарата Нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки (каждые 12 часов).

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 Нилотиниб составляет 400 мг 2 раза в сутки (каждые 12 ч).

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

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных нежелательных явлений (НЯ) со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, нейтропения тяжелой степени)

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

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

Показание, режим дозирования	НЯ	Коррекция дозы
Впервые выявленный Ph+ ХМЛ в хронической фазе – 300 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 Нилотиниб и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Нилотиниб 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 Нилотиниб до 400 мг 1 раз в сутки.
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 Нилотиниб и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Нилотиниб 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 Нилотиниб 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 Нилотиниб и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Нилотиниб в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число

Показание, режим дозирования	НЯ	Коррекция дозы
		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 Нилотиниб до 400 мг 1 раз в сутки.

Примечание: Ph+ ХМЛ – положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз; НЯ – нежелательное явление.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных негематологических нежелательных явлений

При развитии умеренно выраженных или тяжелых негематологических НЯ, связанных с приемом препарата, терапию препаратом Нилотиниб следует прервать.

После разрешения НЯ лечение препаратом может быть возобновлено в дозе 400 мг 1 раз в сутки. При необходимости возможно повышение дозы препарата до 300 мг 2 раза в сутки у пациентов с впервые выявленным Ph+ ХМЛ в хронической фазе и до 400 мг 2 раза в сутки при терапии Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб.

При 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 Нилотиниб рекомендуется снизить до 400 мг 1 раз в сутки или временно прервать терапию.

Возможность отмены терапии у пациентов с впервые выявленным Ph+ ХМЛ в хронической фазе при стабильном глубоком МО 4.5 на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет

У пациентов, получавших терапию препаратом Нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки в течение предшествующих 3 лет и достигших глубокого МО, стабильного на протяжении минимум 1 года непосредственно перед прекращением лечения препаратом, возможна отмена терапии. Прекращение лечения 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 первоначальному графику мониторинга. При потере БМО следует возобновить терапию препаратом Нилотиниб в течение 4 недель после диагностирования потери ремиссии. Лечение следует возобновлять в дозе 300 мг 2 раза в сутки или в уменьшенной дозе 400 мг 1 раз в сутки у пациентов, получавших уменьшенную дозу препарата перед прекращением терапии. При возобновлении лечения следует ежемесячно контролировать уровень транскрипта BCR-ABL вплоть до повторного достижения БМО.

Возможность отмены терапии при стабильном глубоком МО 4.5 на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет после смены лечения иматинибом на нилотиниб

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 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.

Соответствие критериям отмены терапии

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.

Контроль после прекращения терапии

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.

Пациентам, которые не смогли достигнуть БМО спустя три месяца после возобновления лечения, необходимо провести исследование на определение мутаций киназного домена гена BCR-ABL.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

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 Нилотиниб. Тем не менее, применять препарат у этих пациентов следует с осторожностью.

Пациенты с нарушениями функции почек

Нет данных по применению нилотиниба 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.

Пациенты с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы

Поскольку клинические данные по применению нилотиниба у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца (в т.ч. нестабильной стенокардией, неконтролируемой хронической

сердечной недостаточностью, выраженной брадикардией или недавно перенесенным инфарктом миокарда) отсутствуют, следует с осторожностью применять препарат у этих пациентов.

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

В клинических исследованиях пациенты в возрасте > 65 лет с впервые выявленным Rh+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации с непереносимостью или резистентностью к предшествующей терапии, включая иматиниб, составляли 12 % и 30 % от общего числа пациентов соответственно. Существенных отличий в эффективности и безопасности применения нилотиниба у пациентов данной категории в сравнении с пациентами в возрасте от 18 до 65 лет выявлено не было.

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Нилотиниб 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к нилотинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период кормления грудью (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Препарат Нилотиниб не следует применять одновременно с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или удлиняющими интервал QT, особенно

пациентам с гипокалиемией и гипомагниемией (возможно более выраженное удлинение интервала QT).

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

Лечение должны осуществлять специалисты, имеющие опыт лечения ХМЛ.

Миелосупрессия

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

Случаи внезапной смерти

При применении нилотиниба 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.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении нилотиниба в клинических исследованиях, а также в пострегистрационных исследованиях у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ отмечены случаи развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. НЯ (нежелательные явления) 3 и 4 степени включали в себя окклюзию периферических артерий, ишемическую болезнь сердца и ишемические цереброваскулярные явления.

При появлении соответствующих жалоб или симптомов острых нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Следует контролировать функцию сердечно-сосудистой системы, а также оценивать факторы риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на всем протяжении терапии нилотинибом.

Задержка жидкости

В клинических исследованиях у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ нечасто (0,1–1 %) отмечались тяжелые формы задержки жидкости, такие как выпот в плевральную полость, отек легких и выпот в полость перикарда. Сходные случаи были отмечены также и при применении препарата в клинической практике в 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.

Реактивация вируса гепатита В

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 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.

Лабораторный контроль у пациентов, с Ph+ ХМЛ в хронической фазе, достигших глубокого молекулярного ответа

Соответствие критериям отмены терапии

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.

Контроль после прекращения терапии

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 (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.

Контроль лабораторных данных

Липидный профиль сыворотки крови

В клиническом исследовании у 1,1 % пациентов с впервые выявленным Ph+ ХМЛ, получавших нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки отмечалось значимое увеличение концентрации общего холестерина в сыворотке крови. Однако у пациентов, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, не отмечалось подобного увеличения концентрации холестерина в сыворотке крови. Рекомендуется определять липидный профиль до начала терапии нилотинибом, а также через 3 и 6 месяцев после начала лечения и минимум 1 раз в

год при длительном применении. Следует соблюдать осторожность при необходимости применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (гиполипидемические средства) одновременно с нилотинибом, поскольку путь метаболических превращений ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы происходит при участии изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Концентрация глюкозы в плазме крови

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

Повышение активности липазы плазмы крови

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

Нарушения функции печени

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

Пациенты с гастрэктомией в анамнезе

Поскольку у пациентов с тотальной гастрэктомией в анамнезе биодоступность нилотиниба может быть снижена, необходим тщательный контроль состояния данных пациентов.

Синдром лизиса опухоли

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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 Нилотиниб могут повлиять препараты, действующие на изофермент CYP3A4 и/или Р-ГП.

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию нилотиниба в плазме крови

В клинических исследованиях при применении нилотиниба вместе с иматинибом (субстрат и ингибитор изофермента CYP3A4 и Р-ГП) оба препарата незначительно ингибировали изофермент CYP3A4 и Р-ГП, при этом системная экспозиция (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 (см. раздел 4.4). При необходимости лечения препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, лечение препаратом Нилотиниб должно быть, по возможности, приостановлено. При необходимости одновременного применения препарата Нилотиниб с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, необходимо проводить тщательный индивидуальный контроль для выявления возможного удлинения интервала QTcF.

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию нилотиниба в плазме крови

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

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

Растворимость нилотиниба pH-зависима, таким образом, при повышении pH (снижении кислотности) растворимость препарата уменьшается. У здоровых лиц с выраженным повышением pH на фоне приема эзомепразола (в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней), снижение всасывания нилотиниба было умеренным (уменьшение пиковой концентрации $[C_{\max}]$ нилотиниба в плазме и AUC на 27% и 34%, соответственно). При необходимости препарат Нилотиниб можно применять одновременно с эзомепразолом или другими ингибиторами протонной помпы.

В исследовании у здоровых добровольцев не было выявлено каких-либо существенных изменений в фармакокинетике нилотиниба при приеме нилотиниба в дозе 400 мг через 10 часов после приема фамотидина и за 2 часа до приема фамотидина. Таким образом, если на фоне терапии препаратом Нилотиниб применение блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов является необходимым, их следует принимать за 10 часов до или через 2 часа после приема препарата Нилотиниб.

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

нилотиниба в дозе 400 мг также не изменяет фармакокинетику нилотиниба. Поэтому при необходимости применения антацидов их следует принимать за 2 часа до или примерно через 2 часа после приема препарата Нилотиниб.

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

Нилотиниб является конкурентным ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и UGT1A1 *in vitro*, при этом самое низкое значение константы ингибирования (K_i) составляет 0,13 мкмоль для CYP2C9. Исследования ферментативной индукции показывают, что нилотиниб *in vitro* можно рассматривать как индуктор активности изоферментов CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. У здоровых лиц применение нилотиниба вместе с варфарином (субстратом CYP2C9) не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина. При необходимости препарат Нилотиниб 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 мидазолама (субстрат CYP3A4) системная экспозиция последнего при приеме внутрь увеличивалась в 2,6 раз. Нилотиниб является умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, в связи с чем при одновременном применении препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием изофермента CYP3A4 (например, некоторые ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы), их системная экспозиция может увеличиваться. При одновременном применении нилотиниба и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, имеющих узкий терапевтический индекс (в том числе, алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, сиролимус, такролимус и др.), может потребоваться соответствующий контроль и коррекция дозы.

Антиаритмические препараты и другие лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT

Не следует применять нилотиниб с антиаритмическими препаратами (например, амиодароном, дизопирамидом, прокаинамидом, хинидином и соталолом и др.) и другими лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT (например, хлорохином, галофантрином, кларитромицином, галоперидолом, метадоном, моксифлоксацином, бепридилом и пимозидом и др., см. раздел 4.4).

Пищевые взаимодействия

При одновременном приеме с пищей отмечается увеличение абсорбции и биодоступности нилотиниба, приводящее к повышению плазменной концентрации препарата (см. разделы 4.2, 5.2).

Следует избегать одновременного применения препарата Нилотиниб с грейпфрутовым соком и другими продуктами, являющимися известными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Пациентам с ХМЛ, особенно женщинам с сохраненным детородным потенциалом, следует применять надежные методы контрацепции на протяжении всего курса применения препарата Нилотиниб и как минимум в течение 2-х недель после завершения терапии. Женщинам рекомендуется использование эффективных методов контрацепции, для которых индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение года применения контрацептива) составляет <1 .

Беременность

Данные о применении нилотиниба у беременных женщин отсутствуют или ограничены. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Применение препарата Нилотиниб при беременности противопоказано.

Лактация

Применение препарата Нилотиниб в период грудного вскармливания противопоказано. Сведения о проникновении нилотиниба (метаболитов) в грудное молоко человека отсутствуют. Основываясь на доклинических данных (см. раздел 5.3) 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 на протяжении всего курса применения препарата Нилотиниб и как минимум в течение 2-х недель после завершения терапии.

Фертильность

Исследования на животных не выявили влияния нилотиниба на фертильность у самцов и самок крыс (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нилотиниб не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Некоторые нежелательные реакции препарата, в том числе головокружение или зрительные нарушения, могут отрицательно влиять на способность управления транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (см. раздел 4.8). При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Пациенты с впервые выявленным Rh+ ХМЛ в хронической фазе

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

Гематологические НЯ включают миелосупрессию: тромбоцитопению (18%), нейтропению (15%), анемию (8%).

Нарушения биохимических лабораторных показателей включают: увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (24%), гипербилирубинемия (16,5%), увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) (12%), увеличение активности липазы (11%), увеличение концентрации билирубина в крови (10%), гипергликемию (4%), гиперхолестеринемию (3%), гипертриглицеридемию ($< 1\%$).

Отклонение среднего показателя QTcF, усредненного по времени, от исходного составляло 6 мс при применении нилотиниба в равновесном состоянии. Среди всех групп пациентов, получавших терапию препаратом, не отмечено абсолютного увеличения интервала QTcF > 500 мс, а также эпизодов желудочковой тахисистолической аритмии типа «пируэт» (torsade des pointes). Увеличение интервала QTcF на ≥ 60 мс от исходного зарегистрировано у $< 1\%$ пациентов, получавших терапию препаратом. Не отмечено уменьшения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на 45%, а также не отмечено уменьшения ФВЛЖ на 15% и более от исходного. Среди всех групп не отмечено случаев внезапной смерти.

Отмена терапии в связи с НЯ потребовалась 10% пациентов.

Пациенты с Rh+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации

У пациентов с Rh+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, получавших нилотиниб 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. Сердечная недостаточность наблюдалась у $<1\%$ пациентов. Плевральный и перикардальный выпоты, как и их осложнения, наблюдались у $<1\%$ пациентов, принимающих нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки. Желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в мозг наблюдались у 1% и $<1\%$ пациентов, соответственно.

Удлинение интервала QTcF более 500 мс наблюдалось у $<1\%$ пациентов. Эпизоды желудочковой аритмии типа «пируэт» (кратковременные или длительные) не наблюдались.

Гематологические НЯ включают миелосупрессию: тромбоцитопению (31%), нейтропению (17%), анемию (14%).

Отмена терапии в связи с НЯ потребовалась 16% пациентов с ХМЛ в хронической фазе и 10% пациентов в фазе акселерации.

Пациенты с Ph+ ХМЛ в хронической фазе, не достигшие МО 4.5 или более на фоне терапии иматинибом

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 нилотинибом 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 нилотинибом, часто отмечались увеличение концентрации билирубина и активности трансаминаз. На протяжении 48 недель

исследования зарегистрированы 3 летальных исхода, 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.

Отмена терапии у пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе, достигших стабильного глубокого МО

При отмене терапии нилотинибом 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.

Симптомы со стороны скелетно-мышечной системы отмечались в клиническом исследовании в течение года после отмены терапии у 24,7% пациентов с впервые выявленным Ph+ ХМЛ в хронической фазе и у 42,1% пациентов с резистентным к терапии иматинибом Ph+ ХМЛ в хронической фазе, по сравнению с 16,3% и 14,3% пациентов, соответственно, на протяжении предыдущего года терапии нилотинибом.

Опыт применения в клинической практике

На фоне терапии нилотинибом отмечались следующие НЯ без указаний на причинно-следственную связь с применением нилотиниба (частота НЯ не установлена): случаи синдрома лизиса опухоли, паралич лицевого нерва.

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции упорядочены по классам систем органов и категориям частоты встречаемости (см. таблицу 2). В рамках каждой группы по частоте проявления нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($> 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$) и неизвестно (оценка не может быть проведена по имеющимся данным).

Частота развития НР, отмечаемых более чем в 5 % случаев, представлена в скобках

Таблица 2. Перечень нежелательных реакций, зарегистрированных при применении нилотиниба у пациентов с впервые выявленным Ph+ ХМЛ

Системно-органый класс	Частота	Нежелательные реакции
------------------------	---------	-----------------------

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	Фолликулит, инфекции верхних дыхательных путей (включая, фарингит, назофарингит, ринит)
	Нечасто	Пневмония, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, герпетическая инфекция, кандидоз (включая кандидоз ротовой полости), гастроэнтерит
	Частота неизвестна	Сепсис, подкожный абсцесс, абсцесс перианальной области, фурункулы, микоз гладкой кожи стоп, реактивация вируса гепатита В
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Папиллома кожи
	Частота неизвестна	Папиллома слизистой оболочки полости рта, парапротеинемия
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Тромбоцитопения (30%), нейтропения (11%), анемия (11%)
	Часто	Лейкопения, эозинофилия, фебрильная нейтропения, панцитопения, лимфопения
	Частота неизвестна	Тромбоцитемия, лейкоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Гиперчувствительность
Эндокринные нарушения	Нечасто	Гипертиреоз, гипотиреоз
	Частота неизвестна	Вторичный гиперпаратиреоз, тиреоидит
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Гипофосфатемия (включая снижение фосфора крови)
	Часто	Снижение аппетита (4%), 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
Психические нарушения	Часто	Депрессия, бессонница, тревожность

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	Частота неизвестна	Дезориентация, спутанность сознания, амнезия, дисфория
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль (16%)
	Часто	Головокружение, периферическая нейропатия, гипестезия, парестезия
	Нечасто	Внутричерепное кровоизлияние, ишемический инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инфаркт мозга, мигрень, потеря сознания (в том числе синкопе), тремор, нарушение концентрации внимания, гиперестезия
	Частота неизвестна	Острое нарушение мозгового кровообращения, стеноз базилярной артерии, отек мозга, неврит зрительного нерва, заторможенность, дизестезия, синдром «беспокойных» ног
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Внутриглазное кровоизлияние, периорбитальный отек, конъюнктивит, зуд в глазах, синдром «сухого» глаза (включая ксерофтальмию)
	Нечасто	Ухудшение зрения, затуманивание зрения, снижение остроты зрения, отек век, фотопсия, гиперемия (склер, конъюнктивы, глазного яблока), раздражение глаз, кровоизлияние в конъюнктиву
	Частота неизвестна	Отек диска зрительного нерва, диплопия, светобоязнь, припухлость век, блефарит, боль в глазу, хориоретинопатия, аллергический конъюнктивит, заболевания слизистой оболочки глаза
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Вертиго
	Частота неизвестна	Снижение остроты слуха, боль в ушах, шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	Стенокардия, аритмия (включая атриовентрикулярную блокаду, трепетание предсердий и желудочков, экстрасистолию, тахикардию, брадикардию, фибрилляцию предсердий), ощущение сердцебиения, удлинение интервала QT на ЭКГ ¹
	Нечасто	Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, появление шумов в сердце, перикардальный выпот, цианоз

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	Частота неизвестна	Нарушения функции желудочков, перикардит, снижение фракции выброса, диастолическая дисфункция, блокада левой ножки пучка Гиса
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Повышение АД, «приливы» крови
	Нечасто	Гипертонический криз, окклюзия периферических артерий, перемежающаяся хромота, стеноз артерий конечностей, образование гематом, артериосклероз
	Частота неизвестна	Геморрагический шок, снижение АД, тромбоз, стеноз периферических артерий
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка в покое и при физической нагрузке, носовое кровотечение, кашель, дисфония
	Нечасто	Отек легких, плевральный выпот, интерстициальные заболевания легких, плевральная боль, плеврит, боль в области глотки и/или гортани, раздражение слизистой оболочки глотки
	Частота неизвестна	Легочная гипертензия, хрипы, боль во рту и глотке
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота (14%), запор (10%), диарея (9%), рвота (6%), боль в верхней части живота (10%)
	Часто	Дискомфорт в области живота, вздутие живота, диспепсия, дисгевзия, панкреатит, метеоризм
	Нечасто	Желудочно-кишечное кровотечение, мелена, изъязвление слизистой оболочки полости рта, гастро-эзофагеальный рефлюкс, стоматит, боль в пищеводе, сухость во рту, гастрит, повышение чувствительности зубной эмали
	Частота неизвестна	Перфорация желудочно-кишечной язвы, ретроперитонеальное кровоизлияние, рвота с кровью, язва желудка, язвенный эзофагит, частичная кишечная непроходимость, энтероколит, геморрой, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ректальное кровотечение, гингивит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Гипербилирубинемия (включая увеличение билирубина крови)
	Часто	Нарушение функции печени
	Нечасто	Гепатит, желтуха, токсическое поражение печени

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	Частота неизвестна	Холестаз, гепатомегалия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Кожная сыпь (33%), кожный зуд (18%), алопеция (10%), сухость кожи (10%)
	Часто	Акне, повышенное потоотделение в ночное время, экзема, крапивница, гипергидроз, дерматит (аллергический, эксфолиативный и угревидный), подкожное кровоизлияние, эритема (3%)
	Нечасто	Эксфолиативная сыпь, припухлость лица, лекарственная сыпь, болезненность кожи, экхимозы
	Частота неизвестна	Псориаз, многоформная эритема, узловатая эритема, язва кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, петехии, фоточувствительность, волдыри, киста кожи, гиперплазия сальных желез, атрофия кожи, изменение цвета кожи, шелушение кожи, гиперпигментация кожи, гипертрофия кожи, гиперкератоз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Миалгия (10%)
	Часто	Артралгия (8%), мышечные спазмы (9%), боль в костях, боль в конечностях, боль в подвздошной области, костно-мышечная боль (в том числе костно-мышечная боль в грудной клетке), боль в спине, боль в шее, боль в боку
	Нечасто	Скованность, мышечная слабость, отечность суставов
	Частота неизвестна	Артрит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Поллакиурия
	Нечасто	Дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия
	Частота неизвестна	Почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, хроматурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Боль в грудной железе, гинекомастия, эректильная дисфункция
	Частота неизвестна	Уплотнение грудных желез, меноррагия, набухание сосков
Общие нарушения и реакции в месте	Очень часто	Повышенная утомляемость (12%)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
введения	Часто	Астения (9%), задержка жидкости и отеки (5%), 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
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности липазы крови, увеличение концентрации холестерина липопротеинов (в том числе, липопротеинов высокой и низкой плотности), увеличение концентрации общего холестерина, увеличение концентрации триглицеридов крови
	Часто	Уменьшение концентрации гемоглобина, увеличение активности амилазы, гамма-глутаминтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, увеличение концентрации инсулина в плазме крови, уменьшение или увеличение массы тела, уменьшение концентрации глобулинов в крови
	Нечасто	Увеличение активности лактатдегидрогеназы, увеличение концентрации мочевины в плазме крови
	Частота неизвестна	Увеличение концентрации тропонинов в плазме крови, концентрации неконъюгированного билирубина, уменьшение концентрации инсулина и С-пептида крови, увеличение концентрации паратгормона в плазме крови

Таблица 3. Перечень нежелательных реакций, зарегистрированных при применении нилотиниба у пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	Фолликулит, инфекции верхних дыхательных путей (включая, фарингит, назофарингит, ринит)
	Нечасто	Пневмония, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, герпетическая инфекция, кандидоз (включая кандидоз ротовой полости), гастроэнтерит

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	Частота неизвестна	Сепсис, подкожный абсцесс, абсцесс перианальной области, фурункулы, микоз гладкой кожи стоп, реактивация вируса гепатита В
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Папиллома кожи
	Частота неизвестна	Папиллома слизистой оболочки полости рта, парапротеинемия
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Тромбоцитопения (30%*), нейтропения (31%*), анемия (11%*)
	Часто	Лейкопения, эозинофилия, фебрильная нейтропения, панцитопения, лимфопения
	Частота неизвестна	Тромбоцитемия, лейкоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Гиперчувствительность
Эндокринные нарушения	Нечасто	Гипертиреоз, гипотиреоз
	Частота неизвестна	Вторичный гиперпаратиреоз, тиреоидит
Нарушения метаболизма 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
Психические нарушения	Часто	Депрессия, бессонница, тревожность
	Частота неизвестна	Дезориентация, спутанность сознания, амнезия, дисфория
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль (15%)
	Часто	Головокружение, периферическая нейропатия, гипестезия, парестезия

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	Нечасто	Внутричерепное кровоизлияние, ишемический инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инфаркт мозга, мигрень, потеря сознания (в том числе синкопе), тремор, нарушение концентрации внимания, гиперестезия
	Частота неизвестна	Острое нарушение мозгового кровообращения, стеноз базилярной артерии, отек мозга, неврит зрительного нерва, заторможенность, дизестезия, синдром «беспокойных» ног
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Внутриглазное кровоизлияние, периорбитальный отек, конъюнктивит, зуд в глазах, синдром «сухого» глаза (включая ксерофтальмию)
	Нечасто	Ухудшение зрения, затуманивание зрения, снижение остроты зрения, отек век, фотопсия, гиперемия (склер, конъюнктивы, глазного яблока), раздражение глаз, кровоизлияние в конъюнктиву
	Частота неизвестна	Отек диска зрительного нерва, диплопия, светобоязнь, припухлость век, блефарит, боль в глазу, хориоретинопатия, аллергический конъюнктивит, заболевания слизистой оболочки глаза
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Вертиго
	Частота неизвестна	Снижение остроты слуха, боль в ушах, шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	Стенокардия, аритмия (включая атриовентрикулярную блокаду, трепетание предсердий и желудочков, экстрасистолию, тахикардию, брадикардию, фибрилляцию предсердий), ощущение сердцебиения, удлинение интервала QT на ЭКГ
	Нечасто	Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, появление шумов в сердце, перикардальный выпот, цианоз
	Частота неизвестна	Нарушения функции желудочков, перикардит, снижение фракции выброса, диастолическая дисфункция, блокада левой ножки пучка Гиса
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Повышение АД, «приливы» крови

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	Нечасто	Гипертонический криз, окклюзия периферических артерий, перемежающаяся хромота, стеноз артерий конечностей, образование гематом, артериосклероз
	Частота неизвестна	Геморрагический шок, снижение АД, тромбоз, стеноз периферических артерий
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка в покое и при физической нагрузке, носовое кровотечение, кашель, дисфония
	Нечасто	Отек легких, плевральный выпот, интерстициальные заболевания легких, плевральная боль, плеврит, боль в области глотки и/или гортани, раздражение слизистой оболочки глотки
	Частота неизвестна	Легочная гипертензия, хрипы, боль во рту и глотке
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота (20%), запор (12%), диарея (11%), рвота (10%), боль в верхней части живота (5%)
	Часто	Дискомфорт в области живота, вздутие живота, диспепсия, дисгевзия, панкреатит, метеоризм
	Нечасто	Желудочно-кишечное кровотечение, мелена, изъязвление слизистой оболочки полости рта, гастро-эзофагеальный рефлюкс, стоматит, боль в пищеводе, сухость во рту, гастрит, повышение чувствительности зубной эмали
	Частота неизвестна	Перфорация желудочно-кишечной язвы, ретроперитонеальное кровоизлияние, рвота с кровью, язва желудка, язвенный эзофагит, частичная кишечная непроходимость, энтероколит, геморрой, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ректальное кровотечение, гингивит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Гипербилирубинемия (включая увеличение билирубина крови)
	Часто	Нарушение функции печени
	Нечасто	Гепатит, желтуха, токсическое поражение печени
	Частота неизвестна	Холестаз, гепатомегалия
Нарушения со стороны кожи и	Очень часто	Кожная сыпь (28%), кожный зуд (24%), алопеция (9%)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
подкожных тканей	Часто	Акне, повышенное потоотделение в ночное время, экзема, крапивница, гипергидроз, дерматит (аллергический, эксфолиативный и угревидный), подкожное кровоизлияние, эритема (3%)
	Нечасто	Эксфолиативная сыпь, припухлость лица, лекарственная сыпь, болезненность кожи, экхимозы
	Частота неизвестна	Псориаз, многоформная эритема, узловатая эритема, язва кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, петехии, фоточувствительность, волдыри, киста кожи, гиперплазия сальных желез, атрофия кожи, изменение цвета кожи, шелушение кожи, гиперпигментация кожи, гипертрофия кожи, гиперкератоз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Миалгия (10%)
	Часто	Мышечные спазмы (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, артралгия (7%)
	Нечасто	Скованность, отечность суставов
	Частота неизвестна	Артрит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Поллакиурия
	Нечасто	Дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия
	Частота неизвестна	Почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, хроматурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Боль в грудной железе, гинекомастия, эректильная дисфункция
	Частота неизвестна	Уплотнение грудных желез, меноррагия, набухание сосков
Общие нарушения и реакции 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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	Нечасто	Отек лица, гравитационные отеки, гриппоподобный синдром, озноб, ощущение изменения температуры тела (чередование «ощущения жара» и «ощущения холода»)
	Частота неизвестна	Локальный отек
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности липазы крови, увеличение концентрации холестерина липопротеинов (в том числе, липопротеинов высокой и низкой плотности), увеличение концентрации общего холестерина, увеличение концентрации триглицеридов крови
	Часто	Уменьшение концентрации гемоглобина, увеличение активности амилазы, гамма-глутаминтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, увеличение концентрации инсулина в плазме крови, уменьшение или увеличение массы тела, уменьшение концентрации глобулинов в крови
	Нечасто	Увеличение активности лактатдегидрогеназы, увеличение концентрации мочевины в плазме крови
	Частота неизвестна	Увеличение концентрации тропонинов в плазме крови, концентрации неконъюгированного билирубина, уменьшение концентрации инсулина и С-пептида крови, увеличение концентрации паратгормона в плазме крови

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

Были зарегистрированы следующие отклонения лабораторных параметров от нормы 3 и 4 степени тяжести (таблица 4):

Таблица 4. Отклонения лабораторных параметров от нормы 3 и 4 степени тяжести

Нежелательное явление	Впервые выявленный Ph+ ХМЛ в хронической фазе (300 мг 2 раза в сутки), %	Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии (400 мг 2 раза в сутки)	
		Хроническая фаза, %	Фаза акселерации, %
Гематологические параметры			
Нейтропения	12	31	42
Тромбоцитопения	10	30	42
Анемия	4	11	27
Биохимические параметры			

Нежелательное явление	Впервые выявленный Ph+ ХМЛ в хронической фазе (300 мг 2 раза в сутки), %	Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии (400 мг 2 раза в сутки)	
		Хроническая фаза, %	Фаза акселерации, %
Увеличение концентрации креатинина	0	1	<1
Увеличение активности липазы	9	18	18
Увеличение активности АСТ	1	3	2
Увеличение активности АЛТ	4	4	4
Гипофосфатемия	8	17	15
Увеличение концентрации общего билирубина	4	7	9
Увеличение концентрации глюкозы	7	12	6
Увеличение концентрации холестерина	0	Нет данных	Нет данных
Увеличение концентрации триглицеридов	0	Нет данных	Нет данных

Примечания: Ph+ ХМЛ – положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Описание отдельных нежелательных реакций

Случаи внезапной смерти

При применении нилотиниба 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 (см. раздел 4.4).

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении нилотиниба в клинических исследованиях, а также в пострегистрационных исследованиях у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ отмечены случаи развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Нежелательные явления 3 и 4 степени включали в себя окклюзию периферических

артерий, ишемическую болезнь сердца и ишемические цереброваскулярные явления (см. раздел 4.4).

Реактивация вируса гепатита В

Сообщалось о реактивации вируса гепатита В у пациентов с ХМЛ, получавших лечение препаратами из группы ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы. В некоторых случаях при применении препаратов данного класса отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводивших к трансплантации печени или к летальному исходу (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети
«Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL.

Код АТХ: L01EA03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

Препарат обладает высоким сродством к участкам связывания с аденозинтрифосфатом (АТФ) и, таким образом, оказывает выраженное ингибирующее влияние на BCR-ABL онкопротеин дикого типа, а также демонстрирует активность в отношении 32 из 33 основных иматиниб-резистентных мутантных форм BCR-ABL-тирозинкиназы, за исключением T315I мутации. Нилотиниб селективно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеточных линий и Ph⁺ лейкозных клеток у пациентов с ХМЛ.

Нилотиниб не оказывает или оказывает незначительное влияние на другие известные протеинкиназы (включая киназу белков семейства Src), кроме киназ, имеющих рецепторы к факторам роста тромбоцитов (PDGFR), KIT-, CSF-1R-, DDR-рецепторы и эфриновые рецепторы. Ингибирование протеинкиназ данного типа происходит при концентрациях препарата в пределах диапазона терапевтических доз, рекомендованных для лечения ХМЛ при пероральном приеме.

Клиническая эффективность и безопасность

На фоне терапии нилотинибом в дозе 400 мг 2 раза в сутки у взрослых пациентов с Ph⁺ ХМЛ в хронической фазе при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии, включая иматиниб, частота достижения большого цитогенетического ответа составила 59%, причем этот ответ достигался достаточно быстро – в течение первых 3-х месяцев терапии (медиана – 2,8 месяца) – и сохранялся на фоне продолжающегося приема препарата (в течение 24 месяцев) у 77% пациентов. Общая выживаемость через 24 месяца терапии составила 87%.

При применении нилотиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки у взрослых пациентов с Ph⁺ ХМЛ в фазе акселерации при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, частота достижения полного гематологического ответа составляла 55%, причем этот ответ достигался достаточно быстро – в течение первого месяца терапии (медиана – 1 месяц) – и сохранялся на фоне продолжающегося приема препарата (в течение 24 месяцев) у 49% пациентов. Частота достижения большого цитогенетического ответа составила 32%, и этот ответ сохранялся у 66% пациентов при продолжающемся приеме препарата (в течение 24 месяцев).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

У здоровых добровольцев при одновременном приеме препарата с пищей $C_{\max}$ и AUC нилотиниба повышались на 112% и 82%, соответственно, по сравнению с применением нилотиниба натощак. Применение препарата через 30 мин или 2 ч после приема пищи повышало биодоступность нилотиниба на 29% и 15%, соответственно (см. раздел 4.2).

У пациентов, перенесших тотальную или частичную гастрэктомию, всасывание нилотиниба (относительная биодоступность) снижается приблизительно на 48% и 22%, соответственно (см. раздел 4.4).

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

Распределение

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

Биотрансформация

У здоровых добровольцев основными путями метаболизма нилотиниба являются окисление и гидроксилирование. В плазме крови нилотиниб циркулирует в основном в неизменном виде. Все метаболиты нилотиниба обладают незначительной фармакологической активностью.

Элиминация

После однократного применения нилотиниба у здоровых добровольцев более 90% дозы выводится в течение 7 дней в основном с калом. 69% препарата выводится в неизменном виде. Период полувыведения при многократном применении суточной дозы составлял приблизительно 17 ч.

Индивидуальные различия фармакокинетики среди пациентов были от умеренных до выраженных.

Линейность/нелинейность

В равновесном состоянии системная экспозиция нилотиниба была дозозависимой. Однако при применении препарата в дозе, превышающей 400 мг 1 раз в сутки, повышение

экспозиции нилотиниба в зависимости от увеличения дозы препарата было выражено в меньшей степени. Суточная плазменная концентрация нилотиниба в равновесном состоянии была на 35% выше при применении в дозе 400 мг 2 раза в сутки, чем при применении в дозе 800 мг 1 раз в сутки. AUC нилотиниба при приеме в дозе 400 мг 2 раза в сутки была приблизительно на 13,4% выше таковой при применении препарата в дозе 300 мг 2 раза в сутки. При приеме препарата в течение 12 месяцев внутрь в дозе 400 мг 2 раза в сутки минимальная и максимальная концентрации нилотиниба на 15,7% и 14,8% были выше таковых при применении препарата в дозе 300 мг 2 раза в сутки, соответственно. Не было отмечено значительного увеличения равновесной концентрации нилотиниба при повышении дозы с 400 мг 2 раза в сутки до 600 мг 2 раза в сутки.

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

Печеночная недостаточность

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Безопасность нилотиниба была изучена на крысах и мышах в исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенности и репродуктивной токсичности.

Фармакологическая безопасность

Нилотиниб не оказывал влияния на центральную нервную систему или дыхательные функции. В исследованиях *in vitro* сердечно-сосудистой безопасности нилотиниба были выявлены признаки удлинения интервала QT, обусловленные блокированием тока через каналы hERG и увеличением продолжительности потенциала действия в изолированных сердцах кроликов. При регистрации ЭКГ у собак и обезьян, получавших препарат на протяжении 39 недель, а также в специальном исследовании с телеметрией у собак никаких изменений выявлено не было.

Токсичность при многократном введении

В долгосрочных исследованиях токсичности у собак (продолжительностью до 4 недель) и яванских макаков (продолжительностью до 9 месяцев) было установлено, что основным органом-мишенью токсического действия нилотиниба является печень. Были выявлены увеличение активности АЛТ и щелочной фосфатазы, а также гистопатологические изменения (в основном гиперплазия/гипертрофия синусоидальных клеток или клеток Купфера, гиперплазия желчных протоков и перипортальный фиброз). Обычно изменения биохимических показателей были полностью обратимыми после четырехнедельного периода восстановления; гистопатологические изменения были частично обратимы. Системные экспозиции нилотиниба, при которых отмечалось влияние на печень, были меньше экспозиции, достигаемой у людей при приеме нилотиниба в дозе 800 мг в сутки. У мышей или крыс, получавших нилотиниб на протяжении 26 недель, наблюдались лишь незначительные изменения в печени. У крыс, собак и обезьян отмечалось увеличение уровня холестерина, которое, в основном, было обратимым.

Исследования генотоксичности

Исследования генотоксичности в бактериальных системах *in vitro* и в системах млекопитающих *in vitro* и *in vivo* с метаболической активацией и без нее не выявили каких-либо свидетельств мутагенного потенциала нилотиниба.

Исследования канцерогенности

В 2-летнем исследовании канцерогенности у крыс было установлено, что основным органом-мишенью для неопухолевых поражений является матка (отмечались расширение полости матки, сосудистые эктазии, гиперплазия эндотелиальных клеток, воспаление и/или гиперплазия эпителия). Признаков канцерогенного действия не было обнаружено при применении нилотиниба в дозах 5, 15 и 40 мг/кг в сутки. Экспозиции нилотиниба (выраженные в виде AUC) при использовании максимальной дозы примерно в 2-3 раза превышали экспозицию (выраженную в виде AUC), достигаемую у человека в стационарном состоянии при ежедневном приеме нилотиниба в дозе 800 мг в сутки.

В 26-недельном исследовании канцерогенности у мышей линии *Tg.rasH2*, которые получали нилотиниб в дозах 30, 100 и 300 мг/кг в сутки, папилломы и карциномы кожи были обнаружены у животных из группы 300 мг/кг. В этой группе экспозиция нилотиниба (выраженная в виде AUC) примерно в 30-40 раз превышала экспозицию, достигаемую у человека при приеме нилотиниба в максимальной одобренной дозе 800 мг в сутки (по 400 мг 2 раза в сутки). Уровень отсутствия наблюдаемого эффекта для опухолевых поражений кожи составил 100 мг/кг в сутки; это соответствует экспозиции, примерно в 10-20 раз превышающей экспозицию, достигаемую у человека приеме нилотиниба в максимальной одобренной дозе 800 мг в сутки (по 400 мг 2 раза в сутки). Основными органами-

мишенями для неопухолевых поражений были кожа (гиперплазия эпидермиса), растущие зубы (дегенерация/атрофия эмалевого органа верхних резцов и воспаление десен/одонтогенного эпителия резцов) и тимус (увеличение частоты встречаемости и/или тяжести лимфопении).

Исследования репродуктивной токсичности

Нилотиниб не проявлял тератогенности, однако он оказывал эмбрио- и фетотоксическое действие в дозах, при которых также отмечалась материнская токсичность. В исследованиях токсичности, в которых оценивалось влияние нилотиниба на фертильность у самцов и самок, а также в исследованиях эмбриотоксичности, в которых нилотиниб применялся у самок, было выявлено увеличение частоты постимплантационных потерь. В исследованиях эмбриотоксичности отмечалась гибель эмбрионов и влияние на плод (главным образом, уменьшение массы плода, преждевременное сращение костей лицевого отдела черепа [верхней челюсти/скуловой кости], аномалии строения внутренних органов и скелета) у крыс, а также увеличение частоты резорбций плода и аномалий строения скелета у кроликов. В исследованиях токсичности у крыс, в которых оценивалось влияние нилотиниба на пре- и постнатальное развитие, введение препарата матерям приводило к уменьшению массы тела приплода с соответствующими изменениями параметров физического развития, а также к уменьшению индексов спаривания и фертильности у приплода. Экспозиция нилотиниба при дозе, соответствующей уровню отсутствия наблюдаемого нежелательного эффекта, у самок крыс, была меньше либо равна экспозиции, достигаемой у человека при приеме нилотиниба в дозе 800 мг в сутки.

У самцов и самок крыс не было отмечено никакого влияния на количество/подвижность сперматозоидов или на фертильность при использовании нилотиниба в дозе, примерно в 5 раз превышающей рекомендуемую дозу у человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Нилотиниб, 150 мг, капсулы

Вспомогательные вещества содержимого капсулы

Маннитол

Кросповидон

Полоксамер

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Вспомогательные вещества корпуса капсулы

Титана диоксид

Желатин

Вспомогательные вещества крышечки капсулы

Индигокармин

Титана диоксид

Желатин

Нилотиниб, 200 мг, капсулы

Вспомогательные вещества содержимого капсулы

Маннитол

Кросповидон

Полоксамер

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Вспомогательные вещества корпуса капсулы

Титана диоксид

Желатин

Вспомогательные вещества крышечки капсулы

Титана диоксид

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28, 40, 112 или 120 капсул в банки из полиэтилентерефталата, укупorenные крышками из полиэтилена низкого давления с кольцом контроля первого вскрытия или без него. По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ФармМентал групп»

Юридический адрес: Российская Федерация, 123242, г. Москва, ул. Конюшковская, д. 28, эт. 3, пом. 1А, ком. 9.

Тел.: + 7 (499) 685-00-15

e-mail: phm@phm.group

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ФармМентал групп»

Юридический адрес: Российская Федерация, 123242, г. Москва, ул. Конюшковская, д. 28, эт. 3, пом. 1А, ком. 9.

Тел.: + 7 (499) 685-00-15

e-mail: phm@phm.group

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Нилотиниб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaunion.org/>.