

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нилотиниб-Бинергия, 150 мг, капсулы.

Нилотиниб-Бинергия, 200 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нилотиниб.

Нилотиниб-Бинергия, 150 мг, капсулы

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Нилотиниб-Бинергия, 200 мг, капсулы

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Нилотиниб-Бинергия, 150 мг, капсулы

Твердые продолговатые капсулы, размер №1.

Корпус и крышечка непрозрачные, от белого до почти белого цвета.

Содержимое капсул – смесь порошка и гранул от белого до светло-желтого цвета.

Содержимое капсулы может быть частично или полностью уплотнено – уплотнения легко разрушаются при надавливании.

Нилотиниб-Бинергия, 200 мг, капсулы

Твердые продолговатые капсулы, размер №0.

Корпус и крышечка непрозрачные, от белого до почти белого цвета.

Содержимое капсул – смесь порошка и гранул от белого до светло-желтого цвета.

Содержимое капсулы может быть частично или полностью уплотнено – уплотнения легко разрушаются при надавливании.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Нилотиниб-Бинергия показан к применению у взрослых для лечения:

- впервые выявленного положительного по филадельфийской хромосоме (Ph⁺) хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) в хронической фазе с возможностью отмены терапии при стабильном глубоком молекулярном ответе (МО) на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет.
- положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелоидного лейкоза (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

Лечение препаратом Нилотиниб-Бинергия можно проводить только под наблюдением лечащего врача, имеющего опыт назначения противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

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

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

Лечение, впервые выявленного Ph⁺ ХМЛ в хронической фазе у взрослых

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

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

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-Бинергия 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-Бинергия 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.

Лечение Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб
Рекомендуемая доза препарата Нилотиниб-Бинергия составляет 400 мг 2 раза в сутки (каждые 12 ч). Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

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 Нилотиниб-Бинергия 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.

Пропуск дозы

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

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. Коррекция дозы препарата в случае возникновения нейтропении и тромбоцитопении

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-Бинергия и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Нилотиниб-Бинергия 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-Бинергия 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-Бинергия и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Нилотиниб-Бинергия 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-Бинергия до 400 мг 1 раз в сутки.
	Снижение абсолютного числа нейтрофилов	1. Отмена препарата Нилотиниб-Бинергия и проведение

	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$	регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Нилотиниб-Бинергия 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 Нилотиниб-Бинергия 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 приемом препарата, терапию препаратом Нилотиниб-Бинергия 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 (у пациентов Ph^+ ХМЛ в хронической фазе при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии).

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-Бинергия рекомендуется снизить до 400 мг 1 раз в сутки или временно прервать терапию.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением 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-Бинергия. Тем не менее, применять препарат у этих пациентов следует с осторожностью.

Пациенты с нарушением 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 R^h+ ХМЛ в хронической фазе и R^h+ 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 и подростки

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

Способ применения

Препарат Нилотиниб-Бинергия 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.

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

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

На фоне применения нилотиниба отмечалось увеличение общего холестерина в сыворотке крови. Рекомендовано определять липидный профиль до начала терапии препаратом

Нилотиниб-Бинергия, 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 препаратом Нилотиниб-Бинергия.

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

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к нилотинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение должны осуществлять специалисты, имеющие опыт лечения ХМЛ.

Препарат Нилотиниб-Бинергия следует с осторожностью применять у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT на 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-Бинергия не следует применять одновременно с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или удлиняющими интервал QT, особенно пациентам с гипокалиемией и гипوماгнемией (возможно более выраженное удлинение интервала QT).

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

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 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-Бинергия 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.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Нилотиниб-Бинергия содержит лактозу, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

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-рр). На абсорбцию и последующую элиминацию нилотиниба могут повлиять препараты, действующие на изофермент CYP3A4 и/или Р-рр.

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-рр), оба препарата незначительно ингибировали изофермент CYP3A4 и Р-рр, при этом АUC иматиниба повышалась на 18-39 %, а АUC 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 Нилотиниб-Бинергия должно быть по возможности приостановлено. При необходимости одновременного применения препарата Нилотиниб-Бинергия с

препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, необходимо проводить тщательный индивидуальный контроль для выявления возможного удлинения интервала QTcF.

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

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

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

Растворимость нилотиниба pH-зависима, таким образом, при повышении pH (снижение кислотности) растворимость препарата уменьшается. У здоровых лиц с выраженным увеличением pH на фоне приема эзомепразола (в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней), снижение всасывания нилотиниба было умеренным (уменьшение C_{max} и AUC на 27 % и 34 %, соответственно). При необходимости 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 нилотинибом применение H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов является необходимым, их следует принимать за 10 часов до или через 2 часа после приема препарата Нилотиниб-Бинергия.

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-Бинергия.

Влияние нилотиниба на концентрацию в плазме 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 добровольцев применение нилотиниба вместе с варфарином (субстратом CYP2C9) не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина. При необходимости 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 мидозолама (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 вместе с антиаритмическими препаратами (например, амиодароном, дизопирамидом, прокаинамидом, хинидином и соталолом) и другими лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT (например, хлорохином, галофантрином, кларитромицином, галоперидолом, метадоном, моксифлоксацином, бепридилем и пимозидом).

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

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

При необходимости, возможно применение препарата Нилотиниб-Бинергия вместе со

стимуляторами гемопоэза, такими как эритропоэтины, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, а также с гидроксикарбамидом и анагрелидом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Во время терапии препаратом Нилотиниб-Бинергия и как минимум в течение 2-х недель после завершения терапии пациентам, особенно 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 Нилотиниб-Бинергия и спустя 2 недели после завершения терапии.

Беременность

Применение препарата Нилотиниб-Бинергия во время беременности противопоказано.

Лактация

Применение препарата Нилотиниб-Бинергия в период грудного вскармливания противопоказано.

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 Нилотиниб-Бинергия.

Фертильность

Данные по фертильности отсутствуют.

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

Некоторые нежелательные реакции препарата, такие как головокружение или зрительные нарушения, а также другие нежелательные явления, могут отрицательно влиять на способность управления транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Пациенты с впервые выявленным Rh+ ХМЛ, получающие нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки

У пациентов с впервые выявленным Rh+ ХМЛ, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми (> 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 побочных эффектов были умеренно выражены. Менее часто (< 10 % и ≥ 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 нилотиниба в дозе 300 мг 2 раза в сутки плевральный и перикардальный 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, включая миелосупрессию: тромбоцитопения (18 %), нейтропения (15 %), анемия (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 %), гиперхолестеринемия (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, получающие нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки

У пациентов с Rh+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, получающих нилотиниб 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.

Сердечная недостаточность наблюдалась у $< 1\%$ пациентов.

Плевральный и перикардиальный 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 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.

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 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.

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 ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

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

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>			
	фолликулит	пневмония	сепсис
	инфекции верхних дыхательных путей (включая фарингит, назофарингит, ринит)	бронхит	подкожный абсцесс
		инфекции мочевыводящих путей	абсцесс перианальной области
		герпетическая инфекция	фурункул
		кандидоз (включая кандидоз ротовой полости)	микоз гладкой кожи стоп
		гастроэнтерит	реактивация вируса гепатита В
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>			

	папиллома кожи		папиллома слизистой оболочки полости рта
			парапротеинемия
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
тромбоцитопения (30%*)	лейкопения		тромбоцитемия
нейтропения (31%*)	эозинофилия		лейкоцитоз
анемия (11%*)	фебрильная нейтропения		
	панцитопения		
	лимфопения		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
			гиперчувствительность
<i>Эндокринные нарушения</i>			
		гипертиреоз	вторичный гиперпаратиреоз
		гипотиреоз	тиреоидит
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			
гипофосфатемия (включая снижение фосфора крови)	снижение аппетита (4 %)	подагра	гиперурикемия
	нарушения водно-электролитного баланса (гипомагниемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, гиперфосфатемия)	дегидратация	гипогликемия
	гипергликемия	повышение аппетита	
	сахарный диабет	дислипидемия	
	гиперхолестеринемия		
	гиперлипидемия		
	гипертриглицеридемия		
<i>Психические нарушения</i>			
	депрессия		дезориентация
	бессонница		спутанность сознания
	тревожность		амнезия
			дисфория
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
головная боль (16 %)	головокружение	внутричерепное кровоизлияние	острое нарушение мозгового кровообращения
	периферическая нейропатия	ишемический инсульт	стеноз базилярной артерии
	гипестезия	преходящее нарушение мозгового кровообращения	отек мозга

	парестезия	инфаркт мозга	неврит зрительного
			нерва
		мигрень	заторможенность
		потеря сознания (в том числе синкопе)	дизестезия
		тремор	синдром «беспокойных» ног
		нарушения концентрации внимания	
		гиперестезия	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
	внутриглазное кровоизлияние	ухудшение зрения	отек диска зрительного нерва
	периорбитальный отек	затуманивание зрения	диплопия
	конъюнктивит	снижение остроты зрения	светобоязнь
	зуд в глазах	отек век	припухлость век
	синдром «сухого» глаза (включая ксерофтальмию)	фотопсия	блефарит
		гиперемия (склер, конъюнктивы, глазного яблока)	боль в глазу
		раздражение глаз	хориоретинопатия
		кровоизлияние в конъюнктиву	аллергический конъюнктивит
			заболевания слизистой оболочки глаза
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			
	вертиго		снижение остроты слуха
			боль в ушах
			шум в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
	стенокардия	сердечная недостаточность	нарушения функции желудочков
	аритмия (включая атриовентрикулярную блокаду, трепетание предсердий и желудочков, экстрасистолию, тахикардию, брадикардию, фибрилляцию предсердий)	инфаркт миокарда	перикардит
	ощущение сердцебиения	ишемическая болезнь сердца	снижение фракции выброса
	удлинение интервала QT на ЭКГ	появление шумов в сердце	диастолическая дисфункция

		перикардальный	блокада левой ножки
		выпот	пучка Гиса
		цианоз	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
	повышение артериального давления (АД)	гипертонический криз	геморрагический шок
	«приливы» крови	окклюзия периферических артерий	снижение АД
		перемежающаяся хромота	тромбоз
		стеноз артерий конечностей	стеноз периферических артерий
		образование гематом	
		артериосклероз	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
	одышка в покое и при физической нагрузке	отек легких	легочная гипертензия
	носовое кровотечение	плевральный выпот	хрипы
	кашель	интерстициальные заболевания легких	боль во рту и глотке
	дисфония	плевральная боль	
		плеврит	
		боль в области глотки и/или гортани	
		раздражение слизистой оболочки глотки	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
тошнота (14 %)	дискомфорт в области живота	желудочно-кишечное кровотечение	перфорация желудочно-кишечных язв
запор (10 %)	вздутие живота	мелена	ретроперитонеальное кровоизлияние
диарея (9 %)	диспепсия	изъязвление слизистой оболочки полости рта	рвота с кровью
рвота (6%)	дисгевзия	гастроэзофагеальный рефлюкс	язва желудка
боль в верхней части живота (10 %)	панкреатит	стоматит	язвенный эзофагит
	метеоризм	боль в пищеводе	частичная кишечная непроходимость
		сухость во рту	энтероколит
		гастрит	геморрой
		повышение чувствительности зубной эмали	грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
			ректальное кровотечение
			гингивит

<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
гипербилирубинемия (включая увеличение билирубина крови)	нарушение функции печени	гепатит	холестаз
		желтуха	гепатомегалия
		токсическое поражение печени	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
кожная сыпь (33 %)	акне	эксфолиативная сыпь	псориаз
кожный зуд (18 %)	повышенное потоотделение в ночное время	припухлость лица	многоформная эритема
алопеция (10 %)	экзема	лекарственная сыпь	узловатая эритема
сухость кожи (10 %)	крапивница	болезненность кожи	язва кожи
	гипергидроз	экхимозы	синдром ладонноподошвенной эритродизестезии
	дерматит (аллергический, эксфолиативный и угревидный)		петехии
	подкожное кровоизлияние		фоточувствительность
	эритема (3 %)		волдыри
			киста кожи
			гиперплазия сальных желез
			атрофия кожи
			изменение цвета кожи
			шелушение кожи
			гиперпигментация кожи
			гипертрофия кожи
			гиперкератоз
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
миалгия (10%)	мышечные спазмы (9 %)	скованность	артрит
артралгия (8%)	боль в костях (4 %)	отечность суставов	
	боль в конечностях (5 %)	мышечная слабость	
	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		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
	поллакиурия	дизурия	почечная недостаточность
		императивные позывы к мочеиспусканию	гематурия

		никтурия	недержание мочи
			хроматурия
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>			
		боль в грудной железе	уплотнение грудных желез
		гинекомастия	меноррагия
		эректильная дисфункция	набухание сосков
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
повышенная утомляемость (12 %)	астения (9 %)	отек лица	локальный отек
	задержка жидкости и отеки (5 %)	гравитационные отеки	
	Повышение температуры тела	гриппоподобный синдром	
	боль в груди (включая некардиогенную боль)	озноб	
	дискомфорт в груди	ощущение изменения температуры тела (чередование «ощущения жара» и «ощущения холода»)	
	общее недомогание		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
увеличение активности «печеночных» трансаминаз	уменьшение концентрации гемоглобина	увеличение активности лактатдегидрогеназы	увеличение концентрации тропонинов в плазме крови
увеличение активности липазы крови	увеличение активности амилазы, гамма-глутамилтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы	увеличение концентрации мочевины в плазме крови	увеличение концентрации неконъюгированного билирубина
увеличение концентрации холестерина липопротеинов крови (в том числе липопротеинов высокой и низкой плотности)	увеличение концентрации инсулина в плазме крови		уменьшение концентрации инсулина и С-пептида крови
увеличение концентрации общего холестерина	уменьшение или увеличение массы тела		увеличение концентрации паратгормона в плазме крови
увеличение концентрации триглицеридов крови	уменьшение концентрации глобулинов в крови		

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

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
-------------	-------	---------	--------------------

<i>Инфекции и инвазии</i>			
	фолликулит	пневмония	сепсис
	инфекции верхних дыхательных путей (включая фарингит, назофарингит, ринит)	бронхит	подкожный абсцесс
		инфекции мочевыводящих путей	абсцесс перианальной области
		герпетическая инфекция	фурункул
		кандидоз (включая кандидоз ротовой полости)	микоз гладкой кожи стоп
		гастроэнтерит	реактивация вируса гепатита В
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>			
	папиллома кожи		папиллома слизистой оболочки полости рта
			парапротеинемия
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
тромбоцитопения (30%*)	лейкопения		тромбоцитемия
нейтропения (31%*)	эозинофилия		лейкоцитоз
анемия (11%*)	фебрильная нейтропения		
	панцитопения		
	лимфопения		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
			гиперчувствительность
<i>Эндокринные нарушения</i>			
		гипертиреоз	вторичный гиперпаратиреоз
		гипотиреоз	тиреоидит
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			
гипофосфатемия (включая снижение фосфора крови)	снижение аппетита (8 %)	подагра	гиперурикемия
	нарушения водно-электролитного баланса (гипомагниемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, гиперфосфатемия)	дегидратация	гипогликемия

	гипергликемия	повышение аппетита	
	сахарный диабет	дислипидемия	
	гиперхолестеринемия		
	гиперлипидемия		
	гипертриглицеридемия		
<i>Психические нарушения</i>			
	депрессия		дезориентация
	бессонница		спутанность сознания
	тревожность		амнезия
			дисфория
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
головная боль (15%)	головокружение	внутричерепное кровоизлияние	острое нарушение мозгового кровообращения
	периферическая нейропатия	ишемический инсульт	стеноз базилярной артерии
	гипестезия	преходящее нарушение мозгового кровообращения	отек мозга
	парестезия	инфаркт мозга	неврит зрительного нерва
		мигрень	заторможенность
		потеря сознания (в том числе синкопе)	дизестезия
		тремор	синдром «беспокойных» ног
		нарушения концентрации внимания	
		гиперестезия	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
	внутриглазное кровоизлияние	ухудшение зрения	отек диска зрительного нерва
	периорбитальный отек	затуманивание зрения	диплопия
	конъюнктивит	снижение остроты зрения	светобоязнь
	зуд в глазах	отек век	припухлость век
	синдром «сухого» глаза (включая ксерофтальмию)	фотопсия	блефарит
		гиперемия (склер, конъюнктивы, глазного яблока)	боль в глазу
		раздражение глаз	хориоретинопатия
		кровоизлияние в конъюнктиву	аллергический конъюнктивит
			заболевания слизистой оболочки глаза
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			
	вертиго		снижение остроты слуха
			боль в ушах

			шум в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
	стенокардия	сердечная недостаточность	нарушения функции желудочков
	аритмия (включая атриовентрикулярную блокаду, трепетание предсердий и желудочков, экстрасистолию, тахикардию, брадикардию, фибрилляцию предсердий)	инфаркт миокарда	перикардит
	ощущение сердцебиения	ишемическая болезнь сердца	снижение фракции выброса
	удлинение интервала QT на ЭКГ	появление шумов в сердце	диастолическая дисфункция
		перикардиальный выпот	блокада левой ножки пучка Гиса
		цианоз	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
	повышение артериального давления (АД)	гипертонический криз	геморрагический шок
	«приливы» крови	окклюзия периферических артерий	снижение АД
		перемежающаяся хромота	тромбоз
		стеноз артерий конечностей	стеноз периферических артерий
		образование гематом	
		артериосклероз	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
	одышка в покое и при физической нагрузке	отек легких	легочная гипертензия
	носовое кровотечение	плевральный выпот	хрипы
	кашель	интерстициальные заболевания легких	боль во рту и глотке
	дисфония	плевральная боль	
		плеврит	
		боль в области глотки и/или гортани	
		раздражение слизистой оболочки глотки	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
тошнота (20 %)	дискомфорт в области живота	желудочно-кишечное кровотечение	перфорация желудочно-кишечных язв
запор (12 %)	вздутие живота	мелена	ретроперитонеальное кровоизлияние

диарея (11 %)	диспепсия	изъязвление слизистой оболочки полости рта	рвота с кровью
рвота (10 %)	дисгевзия	гастроэзофагеальный рефлюкс	язва желудка
боль в верхней части живота (5 %)	панкреатит	стоматит	язвенный эзофагит
	метеоризм	боль в пищеводе	частичная кишечная непроходимость
		сухость во рту	энтероколит
		гастрит	геморрой
		повышение чувствительности зубной эмали	грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
			ректальное кровотечение
			гингивит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
гипербилирубинемия (включая увеличение билирубина крови)	нарушение функции печени	гепатит	холестаз
		желтуха	гепатомегалия
		токсическое поражение печени	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
кожная сыпь (28 %)	акне	эксфолиативная сыпь	псориаз
кожный зуд (24 %)	повышенное потоотделение в ночное время	припухлость лица	многоформная эритема
алопеция (9 %)	экзема	лекарственная сыпь	узловатая эритема
	крапивница	болезненность кожи	язва кожи
	гипергидроз	экхимозы	синдром ладонно- подошвенной эритродизестезии
	дерматит (аллергический, эксфолиативный и угревидный)		петехии
	подкожное кровоизлияние		фоточувствительность
	эритема (3 %)		волдыри
			киста кожи
			гиперплазия сальных желез
			атрофия кожи
			изменение цвета кожи
			шелушение кожи
			гиперпигментация кожи
			гипертрофия кожи
			гиперкератоз
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
миалгия (10 %)	мышечный спазм (8 %)	скованность	артрит

	боль в костях (6 %)	отеки суставов	
	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 %)		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
	поллакиурия	дизурия	почечная недостаточность
		императивные позывы к мочеиспусканию	гематурия
		никтурия	недержание мочи
			хроматурия
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>			
		боль в грудной железе	уплотнение грудных желез
		гинекомастия	меноррагия
		эректильная дисфункция	набухание сосков
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
повышенная утомляемость (17 %)	астения (6 %)	отек лица	локальный отек
	задержка жидкости и отеки (6 %)	гравитационные отеки	
	повышение температуры тела	гриппоподобный синдром	
	боль в груди (включая некардиогенную боль)	озноб	
	дискомфорт в груди	ощущение изменения температуры тела (чередование «ощущения жара» и «ощущения холода»)	
	общее недомогание		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
увеличение активности «печеночных» трансаминаз	уменьшение концентрации гемоглобина	увеличение активности лактатдегидрогеназы	увеличение концентрации тропонинов в плазме крови
увеличение активности липазы крови	увеличение активности амилазы, гамма-глутамилтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы	увеличение концентрации мочевины в плазме крови	увеличение концентрации неконъюгированного билирубина
увеличение концентрации холестерина	увеличение		уменьшение концентрации

липопротеинов крови (в том числе липопротеинов высокой и низкой плотности)	концентрации инсулина в плазме крови		инсулина и С-пептида крови
увеличение концентрации общего холестерина	уменьшение или увеличение массы тела		увеличение концентрации паратгормона в плазме крови
увеличение концентрации триглицеридов крови	уменьшение концентрации глобулинов в крови		

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

Таблица 4: Отклонения лабораторных параметров от нормы 3 и 4 степени

НЯ	Впервые выявленный Ph+ ХМЛ в хронической фазе	
	Нилотиниб 300 мг 2 раза в сутки, %	
<i>Гематологические параметры</i>		
Нейтропения	12	
Тромбоцитопения	10	
Анемия	4	
<i>Биохимические параметры</i>		
Увеличение концентрации креатина	0	
Увеличение активности липазы	9	
Увеличение активности АСТ	1	
Увеличение активности АЛТ	4	
Гипофосфатемия	8	
Увеличение концентрации общего билирубина	4	
Увеличение концентрации глюкозы	7	
Увеличение концентрации холестерина	0	
Увеличение концентрации триглицеридов	0	
НЯ	Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии	
	Хроническая фаза, %	Фаза акселерации, %
<i>Гематологические параметры</i>		
Нейтропения	31	42
Тромбоцитопения	30	42
Анемия	11	27
<i>Биохимические параметры</i>		
Увеличение концентрации креатина	1	< 1
Увеличение активности липазы	18	18
Увеличение активности АСТ	3	2
Увеличение активности АЛТ	4	4
Гипофосфатемия	17	15
Увеличение концентрации общего билирубина	7	9
Увеличение концентрации глюкозы	12	6
Увеличение концентрации холестерина	Нет данных	Нет данных
Увеличение концентрации триглицеридов	Нет данных	Нет данных

Описание отдельных нежелательных реакций

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.

В клиническом исследовании в течение года после отмены терапии у 24,7 % пациентов с впервые выявленным Ph+ ХМЛ в хронической фазе отмечались симптомы со стороны скелетно-мышечной системы по сравнению с 16,3 % на протяжении предыдущего года терапии нилотинибом.

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.

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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.

Адрес: 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 препаратом, в которых осуществлялся прием не установленного количества капсул одновременно с алкоголем и другими лекарственными средствами. Отмечалось развитие нейтропении, рвоты и сонливости. Изменений ЭКГ и признаков токсического поражения печени отмечено не было. Во всех случаях отмечалось выздоровление.

Лечение

В случае передозировки препаратом Нилотиниб-Бинергия 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

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

Препарат обладает высоким сродством к участкам связывания с АТФ и, таким образом, оказывает выраженное ингибирующее влияние на BCR-ABL онкопротеин дикого типа, а также демонстрирует активность в отношении 32 и 33 основных иматиниб-резистентных мутантных форм BCR-ABL-тирозинкиназы, за исключением T3151 мутации. Нилотиниб селективно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеточных линий и Ph⁺ положительных лейкозных клеток у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

Нилотиниб не оказывает или оказывает незначительное влияние на другие известные протеинкиназы (включая киназу белков семейства Src), кроме киназ, имеющих рецепторы к факторам роста тромбоцитов (PDGRF), KIT-, CSF-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.

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 (рН от 1,2 до 1,3), относительная биодоступность капсул нилотиниба составляет примерно 50 %.

У здоровых добровольцев при одновременном приеме препарата с пищей максимальная концентрация ($C_{\max}$) и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) нилотиниба повышались на 112 % и 82 %, соответственно, по сравнению с применением нилотиниба натощак. Применение препарата через 30 мин или 2 ч после приема пищи повышало биодоступность нилотиниба на 29 % и 15 %, соответственно. У пациентов, перенесших тотальную или частичную гастрэктомию, всасывание нилотиниба (относительная биодоступность) снижается приблизительно на 48 % и 22 %, соответственно.

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

Распределение

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

В равновесном состоянии системная экспозиция нилотиниба была дозозависимой. Однако при применении препарата в дозе, превышающей 400 мг 1 раз в сутки, повышение экспозиции нилотиниба в зависимости от увеличения дозы препарата было выражено в меньшей степени. Суточная плазменная концентрация нилотиниба в равновесном состоянии была на 35 % выше при применении в дозе 400 мг 2 раза в сутки, чем при применении в дозе 800 мг 1 раз в сутки. AUC нилотиниба при приеме в дозе 400 мг 2 раза в сутки была приблизительно на 13,4 % выше таковой при применении препарата в дозе 300 мг 2 раза в сутки. При приеме препарата 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.

Биотрансформация

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

Элиминация

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

При применении нилотиниба у пациентов с нарушениями функции печени не отмечалось значительного изменения фармакокинетических параметров нилотиниба. При однократном

приеме препарата наблюдалось снижение AUC нилотиниба на 35 %, 35 % и 19 % у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени соответственно (по сравнению с пациентами без нарушений функции печени). $C_{\max}$ нилотиниба в равновесном состоянии увеличивалась на 29 %, 18 % и 22 %, соответственно. Индивидуальные различия фармакокинетики среди пациентов были от умеренных до выраженных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсул:

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Полоксамер (тип 188)

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка капсул (корпус и крышечка):

Желатин

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (Срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Храните при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 8 капсул в контурной ячейковой упаковке, состоящей из фольги ОПА/Ал/ПВХ (ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 5 или 15 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Бинергия»

Адрес: 143930, Московская область, г.о. Балашиха, г. Балашиха, мкр. Салтыковка, ш. Разинское, д. 69, эт. /помещ. 1/41, офис 106А

Телефон: 8(495)580-55-02

Факс: 8(495)580-55-03

Электронная почта: info@binergia.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Бинергия»

Адрес: 143930, Московская область, г.о. Балашиха, г. Балашиха, мкр. Салтыковка, ш. Разинское, д. 69, эт. /помещ. 1/41, офис 106А

Телефон: 8(495)580-55-02

Факс: 8(495)580-55-03

Электронная почта: info@binergia.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ (ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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