

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нилотиниб-Фарм-Синтез, 150 мг, капсулы.

Нилотиниб-Фарм-Синтез, 200 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нилотиниб.

Нилотиниб-Фарм-Синтез, 150 мг, капсулы

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

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

Нилотиниб-Фарм-Синтез, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 200 мг нилотиниба (в виде нилотиниба 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-Фарм-Синтез, 150 мг, капсулы

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 1 цилиндрической формы, корпус и крышечка зеленого цвета.

Содержимое капсул – порошкообразная масса с гранулами белого или почти белого цвета.

Нилотиниб-Фарм-Синтез, 200 мг, капсулы

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 0 цилиндрической формы, корпус и крышечка белого цвета.

Содержимое капсул – порошкообразная масса с гранулами белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Нилотиниб-Фарм-Синтез показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения:

- впервые выявленного положительного по филадельфийской хромосоме (Ph⁺) хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) в хронической фазе у взрослых с возможностью отмены терапии при стабильном глубоком молекулярном ответе (МО) на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3-х лет;
- положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелоидного лейкоза (Ph⁺ ХМЛ) в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, с возможностью отмены терапии при стабильном глубоком МО на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3-х 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-Фарм-Синтез доступен в двух дозировках: капсулы 150 мг и 200 мг.

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

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 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 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 нилотиниба 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 нилотиниба 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 (СНЯ) со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, нейтропения тяжелой степени)

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

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

Впервые выявленный Rh^+ ХМЛ в хронической фазе – 300 мг 2 раза в сутки	Снижение абсолютного числа нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$	- Отмена нилотиниба и проведение регулярных клинических анализов крови. - Возобновление в течение 2-х недель лечения нилотинибом в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число нейтрофилов $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или число тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$. - При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы нилотиниба 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 нилотиниба и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2-х недель лечения нилотинибом 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 нилотиниба 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 нилотиниба и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2-х недель лечения нилотинибом 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 нилотиниба 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 нилотинибом 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 верхней границы нормы (ВГН), концентрации билирубина в 3 раза выше ВГН или «печеночных» трансаминаз в 5 раз выше ВГН дозу нилотиниба рекомендуется снизить до 400 мг 1 раз в сутки или временно прервать терапию.

Возможность отмены терапии у пациентов с впервые выявленным Pn^+ ХМЛ в хронической фазе при стабильном глубоком МО 4,5 на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3-х лет

У пациентов, получавших терапию нилотинибом 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-х последовательных измерений, могут вернуться к первоначальному графику мониторинга.

При потере БМО следует возобновить терапию нилотинибом в течение 4-х 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-х лет после смены лечения иматинибом на нилотиниб

У пациентов, получавших терапию препаратом в течение предшествующих 3-х лет и достигших глубокого МО, стабильного на протяжении минимум 1-го 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 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 нилотинибом 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 нарушением функции печени

Поскольку при применении нилотиниба у пациентов с нарушениями функции печени не отмечалось значительного изменения фармакокинетических параметров нилотиниба, у пациентов данной категории не требуется коррекции режима дозирования нилотиниба. Тем не менее, применять нилотиниб 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 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 Ph⁺ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации с непереносимостью или резистентностью к предшествующей терапии, включая иматиниб, составляли 12 % и 30 % от общего числа пациентов, соответственно. Существенных отличий в эффективности и безопасности применения нилотиниба у пациентов данной категории в сравнении с пациентами в возрасте от 18 до 65 лет выявлено не было.

Дети

Безопасность и эффективность нилотиниба у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Нилотиниб-Фарм-Синтез следует принимать внутрь через 2 часа после еды.

После приема препарата принимать пищу следует не ранее, чем через 1 час.

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 и/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-Фарм-Синтез следует с осторожностью применять у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT на электрокардиограмме: 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-Фарм-Синтез не следует применять одновременно с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или удлиняющими интервал QT, особенно пациентам с гипокалиемией и гипомagneмией (возможно более выраженное удлинение интервала QT).

Следует избегать одновременного применения нилотиниба 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-х 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. Нежелательные реакции (НР) 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 для 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 для 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 препаратом 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 повышение 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-Фарм-Синтез 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 у пациентов.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Нилотиниб-Фарм-Синтез содержит лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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-гр), оба препарата незначительно ингибировали изофермент CYP3A4 и Р-гр, при этом площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) иматиниба повышалась на 18–39 %, а AUC нилотиниба – на 18–40 %.

Биодоступность нилотиниба у здоровых добровольцев увеличивалась в 3 раза при одновременном применении с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом. Следует избегать одновременного применения нилотиниба с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом, ритонавиром, кларитромицином и телитромицином), и рассмотреть возможность альтернативной терапии лекарственными средствами, не ингибирующими или незначительно ингибирующими изофермент CYP3A4. При необходимости лечения препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, лечение нилотинибом должно быть, по возможности, приостановлено. При необходимости одновременного применения нилотиниба с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, необходимо проводить тщательный индивидуальный контроль для выявления возможного удлинения интервала QTcF.

Следует также избегать одновременного применения нилотиниба 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, фенobarбитал и зверобой продырявленный) возможно снижение концентрации нилотиниба. При необходимости терапии лекарственными средствами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4, следует рассмотреть возможность терапии альтернативными препаратами или применения других средств, оказывающих меньшее индуцирующее влияние на изофермент CYP3A4.

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

Растворимость нилотиниба pH-зависима, таким образом, при повышении pH (снижение кислотности) растворимость препарата уменьшается. У здоровых лиц с выраженным увеличением pH на фоне приема эзомепразола (в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней), снижение всасывания нилотиниба было умеренным (уменьшение максимальной концентрации (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 нилотиниба.

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 нилотиниба.

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 (Ki) 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 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 другими лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT (например, хлорохином, галофантрином, кларитромицином, галоперидолом, метадоном, моксифлоксацином, бепридилом и пимозидом и др.).

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 нилотиниба 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-Фарм-Синтез 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-Фарм-Синтез и спустя 2 недели после завершения терапии.

Беременность

Применение препарата Нилотиниб-Фарм-Синтез при беременности противопоказано.

Лактация

Применение препарата Нилотиниб-Фарм-Синтез 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 нилотиниба.

4.7. 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. При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

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

Резюме профиля безопасности

У пациентов с впервые выявленным Ph^+ ХМЛ, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми ($> 10\%$) негематологическими НР, связанными с применением препарата, были: кожная сыпь, кожный зуд, головная боль, тошнота, повышенная утомляемость, алопеция, миалгия и боль в верхней части живота. Большинство побочных эффектов были умеренно выражены. Менее часто ($< 10\%$ и $\geq 5\%$) наблюдались умеренно выраженные НР, 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 НР, 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%), 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 НР потребовалась 10% пациентов.

Резюме нежелательных реакций

НР перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: 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 НР, отмечаемых более чем в 5% случаев, представлена в скобках.

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 (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 (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;

Частота неизвестна – дезориентация, спутанность сознания, амнезия, дисфория.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто – головная боль (16 %);

Часто – головокружение, периферическая нейропатия, гипестезия, парестезия;

Нечасто – внутримозговое кровоизлияние, ишемический инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инфаркт мозга, мигрень, потеря сознания (в том числе синкопе), тремор, нарушения 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 артериального давления (АД), «приливы» крови;

Нечасто – гипертонический криз, окклюзия периферических артерий, перемежающаяся хромота, стеноз артерий конечностей, образование гематом, артериосклероз;

Частота неизвестна – геморрагический шок, снижение АД, тромбоз, стеноз периферических артерий.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто – одышка в покое и при физической нагрузке, носовое кровотечение, кашель, дисфония;

Нечасто – отек легких, плевральный выпот, интерстициальные заболевания легких, плевральная боль, плеврит, боль в области глотки и/или гортани, раздражение слизистой оболочки глотки;

Частота неизвестна – легочная гипертензия, хрипы, боль во рту и глотке.

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-кишечных язв, ретроперитонеальное кровоизлияние, рвота с кровью, язва желудка, язвенный эзофагит, частичная кишечная непроходимость, энтероколит, геморрой, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ректальное кровотечение, гингивит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто – гипербилирубинемия (включая увеличение билирубина крови);

Часто – нарушение функции печени;

Нечасто – гепатит, желтуха, токсическое поражение печени;

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 – эритема (3 %), повышенное потоотделение в ночное время, экзема, крапивница, гипергидроз, дерматит (аллергический, эксфолиативный и акнеформный), подкожное кровоизлияние, акне;

Нечасто – эксфолиативная сыпь, припухлость лица, лекарственная сыпь, болезненность кожи, экхимозы;

Частота неизвестна – псориаз, многоформная эритема, узловатая эритема, язва кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, петехии, фоточувствительность, волдыри, киста кожи, гиперплазия сальных желез, атрофия кожи, изменение цвета кожи, шелушение кожи, гиперпигментация кожи, гипертрофия кожи, гиперкератоз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Очень часто – миалгия (10 %), артралгия (8 %);

Часто – мышечные спазмы (9 %), боль в костях (4 %), боль в конечностях (5 %), 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 введения

Очень часто – повышенная утомляемость (12 %);

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 – увеличение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение активности липазы крови, увеличение концентрации холестерина липопротеинов крови (в том числе, липопротеинов низкой и высокой плотности), увеличение концентрации общего холестерина, увеличение концентрации триглицеридов крови;

Часто – уменьшение концентрации гемоглобина, увеличение активности амилазы, гамма-глутаминтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, увеличение концентрации инсулина в плазме крови, уменьшение или увеличение массы тела, уменьшение концентрации глобулинов в крови;

Нечасто – увеличение активности лактатдегидрогеназы, увеличение концентрации мочевины в плазме крови;

Частота неизвестна – увеличение концентрации тропонинов в плазме крови, концентрации неконъюгированного билирубина, уменьшение концентрации инсулина и С-пептида крови, увеличение концентрации паратгормона в плазме крови.

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

Таблица 2. Отклонения лабораторных параметров от нормы 3 и 4 степени

Нежелательные реакции	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 креатинина	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

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 НР: симптомы со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани, 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.

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.

Пациенты с Ph⁺ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, получающие нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки

Резюме профиля безопасности

У пациентов с Ph^+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, получавших нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми ($> 10 \%$) негематологическими НР, связанными с применением препарата, были: кожная сыпь, кожный зуд, тошнота, головная боль, повышенная утомляемость, запор, диарея, рвота и миалгия. Большинство НР были слабо или умеренно выражены.

Менее часто ($< 10 \%$ и $> 5 \%$) наблюдались слабо или умеренно выраженные НР, 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 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» (кратковременные или длительные), не наблюдались.

Гематологические НР, включая миелосупрессию: тромбоцитопения (31 %), нейтропения (17 %), анемия (14 %).

Отмена терапии в связи с НР 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-х лет. Пациенты, получавшие лечение иматинибом в данном клиническом исследовании, продолжали лечение препаратом в той же дозе, как и на протяжении предшествующих 2-х 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, получающих терапию нилотинибом, чаще развивались НР, 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-х 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-х 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.

Резюме нежелательных реакций

НР перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

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

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 (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;

Нечасто – внутричерепное кровоизлияние, ишемический инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инфаркт мозга, мигрень, потеря сознания (в том числе синкопе), тремор, нарушения 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, перикардialный выпот, цианоз;

Частота неизвестна – нарушения функции желудочков, перикардит, снижение фракции выброса, диастолическая дисфункция, блокада левой ножки пучка Гиса.

Нарушения со стороны сосудов

Часто – увеличение артериального давления (АД), «приливы» крови;

Нечасто – гипертонический криз, окклюзия периферических артерий, перемежающаяся хромота, стеноз артерий конечностей, образование гематом, атеросклероз;

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, гастроэзофагеальный рефлюкс, стоматит, боль в пищеводе, сухость во рту, гастрит, повышение чувствительности зубной эмали;

Частота неизвестна – перфорация желудочно-кишечных язв, ретроперитонеальное кровоизлияние, рвота с кровью, язва желудка, язвенный эзофагит, частичная кишечная непроходимость, энтероколит, геморрой, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ректальное кровотечение, гингивит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто – гипербилирубинемия (включая увеличение билирубина крови);

Часто – нарушение функции печени;

Нечасто – гепатит, желтуха, токсическое поражение печени;

Частота неизвестна – холестаз, гепатомегалия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто – кожная сыпь (28 %), кожный зуд (24 %), алопеция (9 %);

Часто – повышенное потоотделение в ночное время, экзема, крапивница, гипергидроз, дерматит (аллергический, эксфолиативный и угревидный), подкожное кровоизлияние, акне;

Нечасто – эксфолиативная сыпь, припухлость лица, лекарственная сыпь, болезненность кожи, экхимозы;

Частота неизвестна – псориаз, многоформная эритема, узловатая эритема, язва кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, петехии, фоточувствительность, волдыри, киста кожи, гиперплазия сальных желез, атрофия кожи, изменение цвета кожи, шелушение кожи, гиперпигментация кожи, гипертрофия кожи, гиперкератоз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Очень часто – миалгия (10 %);

Часто – артралгия (7 %), 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;

Нечасто – скованность, отеки 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;

Нечасто – отек лица, гравитационные отеки, гриппоподобный синдром, озноб, ощущение изменения температуры тела (чередование «ощущения жара» и «ощущения холода»);
 Частота неизвестна – локальный отек.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто – увеличение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение активности липазы крови, увеличение концентрации холестерина липопротеинов крови (в том числе липопротеинов низкой и высокой плотности), увеличение концентрации общего холестерина, увеличение концентрации триглицеридов крови;

Часто – уменьшение концентрации гемоглобина, увеличение активности амилазы, гамма-глутаминтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, увеличение концентрации инсулина в плазме крови, уменьшение или увеличение массы тела, уменьшение концентрации глобулинов в крови;

Нечасто – увеличение активности лактатдегидрогеназы, увеличение концентрации мочевины в плазме крови;

Частота неизвестна – увеличение концентрации тропонинов в плазме крови, концентрации неконъюгированного билирубина, уменьшение концентрации инсулина и С-пептида крови, увеличение концентрации паратгормона в плазме крови.

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

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

Нежелательные реакции	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 креатинина	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

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 НР: симптомы со стороны скелетно-мышечной системы, такие как миалгия, боль в конечностях, артралгия, боль в костях, боль в позвоночнике или скелетно-мышечная боль.

В клиническом исследовании в течение года после отмены терапии у 42,1 % пациентов с резистентным к терапии иматинибом Ph^+ ХМЛ в хронической фазе отмечались симптомы со стороны скелетно-мышечной системы по сравнению с 14,3 % на протяжении предыдущего года терапии нилотинибом.

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 (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, 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://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о единичных случаях намеренной передозировки препаратом, в которых осуществлялся прием неустановленного 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 нилотинибом 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 АТФ и, таким образом, оказывает выраженное ингибирующее влияние на BCR-ABL онкопротеин дикого типа, а также демонстрирует активность в отношении 32 и 33 основных иматиниб-резистентных мутантных форм BCR-ABL-тирозинкиназы, за исключением T315I мутации. Нилотиниб селективно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеточных линий и Ph-положительных лейкозных клеток у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

Нилотиниб не оказывает или оказывает незначительное влияние на другие известные протеинкиназы (включая киназу белков семейства Src), кроме киназ, имеющих рецепторы к факторам роста тромбоцитов (PDGRF), KIT-, CSF-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 часов. 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 нилотиниба в лекарственной форме капсулы 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 минут или 2 часа 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 приеме 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 достигается к восьмому 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 составляет приблизительно 17 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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.

Индивидуальные различия фармакокинетики среди пациентов были от умеренных до выраженных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Нилотиниб-Фарм-Синтез, 150 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Полоксамер 188

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка капсулы:

Краситель синий патентованный V (E131)

Краситель хинолиновый желтый (E104)

Титана диоксид (E171)

Желатин

Нилотиниб-Фарм-Синтез, 200 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Полоксамер 188

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка капсулы:

Титана диоксид (E171)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (банка в пачке) при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 120 капсул в банки из полиэтилена высокой плотности для лекарственных средств, укупоренные крышкой из полимерных материалов (наружный слой – полиэтилен высокой плотности, внутренний слой – полиэтилен низкой плотности) с контролем первого вскрытия.

На банки наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 банке 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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 249010, Калужская обл., район Боровский, г. Боровск, ул. Московская, д. 30

Тел.: +7 (4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.info

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 249010, Калужская обл., район Боровский, г. Боровск, ул. Московская, д. 30

Тел: +7 (4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.ru; npr@pharm-sintez.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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