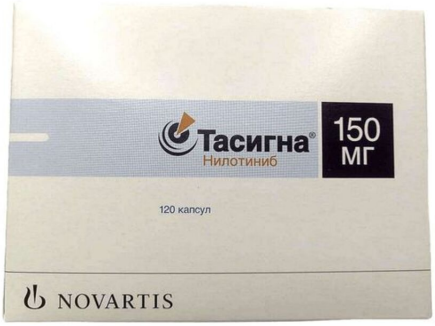
Инструкция по применению
Тасигна Капсулы 150 мг 120 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Швейцария
Производитель: Новартис Фарма
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Нилотиниб
Количество в упаковке: 120
Дозировка действующего вещества: 150 мг



Описание

Красно-коричневые непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 1 с осевой маркировкой “NVR” и BCR черными чернилами. Содержимое капсул: порошок от белого до желтовато-белого цвета.

Действующее вещество

Нилотиниб

Состав

1 твердая желатиновая капсула №01 содержит: действующее вещество: 165,45 мг нилотиниба гидрохлорида моногидрата, что эквивалентно 150,00 мг нилотиниба, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кросповидон, полоксамер 188, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, состав оболочки капсул: желатин, титана диоксид (Е171), краситель железа оксид красный (Е172), краситель железа оксид желтый (Е172), состав чернил черных: шеллак, краситель железа оксид черный (Е172), этанол дегидратированный, бутанол, вода очищенная, пропиленгликоль, изопропанол, аммония гидроксид.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Абсорбция Среднее время достижения максимальной концентрации нилотиниба в плазме крови (tmax) составляет около 3 ч. Абсорбция нилотиниба после перорального применения - около 30 %. Абсолютная биодоступность нилотиниба не определена. По сравнению с раствором для перорального приема (pH от 1,2 до 1,3), относительная биодоступность капсул нилотиниба составляет примерно 50 %. У здоровых добровольцев при одновременном приеме препарата с пищей максимальная концентрация (Cmax) 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 шоре 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. Метаболизм 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. Выведение 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 (по сравнению с пациентами без нарушений функции печени). Cmax нилотиниба в равновесном состоянии увеличивалась на 29 %, 18 % и 22 %, соответственно. Индивидуальные различия фармакокинетики среди пациентов были от умеренных до выраженных.

Показания

Впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) в хронической фазе у взрослых с возможностью отмены терапии при стабильном глубоком молекулярном ответе на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет..

Способ применения и дозы

Препарат Тасигна® принимают внутрь 2 раза в сутки (каждые 12 ч) через 2 ч после еды. После приёма пищи — не ранее чем через 1 ч. Капсулы проглатывают целиком, запивая водой. Для пациентов с затруднённым глотанием: содержимое капсулы растворяют в 1 чайной ложке яблочного пюре использовать только яблочное пюре не растворять в объёме более 1 чайной ложки. При пропуске дозы не принимают дополнительно — следующую дозу принимают в назначенное время. Дозировки: капсулы 150 мг и 200 мг. Для коррекции до некратной 150 мг используют капсулы 200 мг. Мониторинг при терапии: ЭКГ — перед началом, через 7 дней и в процессе лечения калий и магний в сыворотке крови — особенно у пациентов с риском метаболических нарушений липидный профиль — до начала терапии, через 3 и 6 месяцев, далее 1 раз в год глюкоза в плазме крови — до начала и при необходимости во время лечения. Перед применением корректируют дегидратацию и повышенную концентрацию мочевой кислоты (риск синдрома лизиса опухоли). Лечение впервые выявленного Ph+ХМЛ в хронической фазе (взрослые): 300 мг 2 раза в сутки. Лечение продолжают при сохранении клинического эффекта. Отмена терапии при стабильном глубоком МО (МО 4.5) на фоне терапии нилотинибом ⩾ 3 лет: возможна у пациентов, получавших 300 мг 2 раза в сутки ⩾ 3 лет и достигших стабильного МО ⩾ 1 года перед прекращением инициирует только врач с опытом лечения ХМЛ контроль BCR-ABL и общеклинического анализа крови: ежемесячно в 1-й год, каждые 6 недель во 2-й год, далее каждые 12 недель. При потере МО 4.0 (но не БМО): контроль BCR-ABL каждые 2 недели до возврата в диапазон МО 4.0–МО 4.5. При потере БМО: возобновление

терапии в течение 4 недель: 300 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки (если перед прекращением была уменьшенная доза) ежемесячный контроль BCR-ABL до повторного достижения БМО. Критерии отмены терапии: подтверждённая экспрессия типичных транскриптов BCR-ABL (e13a2/b2a2 или e14a2/b3a2). Контроль после прекращения терапии: количественный тест BCR-ABL с чувствительностью МО 4.5 — перед отменой и в период без лечения. Пациенты с нарушением функции печени: коррекция дозы не требуется, но применять с осторожностью. Пациенты с нарушением функции почек: данных нет существенного снижения клиренса нилотиниба не ожидается. Пациенты с тяжёлыми заболеваниями сердца: применять с осторожностью (нет клинических данных). Пациенты ⩾ 65 лет: существенных отличий в эффективности и безопасности не выявлено. Дети (до 18 лет): безопасность и эффективность не изучены. Коррекция дозы при нейтропении/тромбоцитопении: отмена препарата и регулярные анализы крови возобновление при нейтрофилах > 1×109/л и/или тромбоцитах > 50×109/л при сохранении цитопении — снижение дозы до 400 мг 1 раз в сутки. Коррекция при негематологических НЯ: прерывание терапии при умеренно выраженных/тяжёлых НЯ возобновление с дозы 400 мг 1 раз в сутки возможно увеличение до 300 мг 2 раза в сутки (при впервые выявленном Ph+ХМЛ) при повышении липазы (в 2 раза ВГН), билирубина (в 3 раза ВГН) или трансаминаз (в 5 раз ВГН) — снижение до 400 мг 1 раз в сутки или временное прерывание.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский и подростковый возраст до 18 лет (данные по применению отсутствуют). Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глокозо-галактозная мальабсорбция, т.к. лекарственная форма содержит лактозу.

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение препарата Тасигна® при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Во время терапии препаратом Тасигна® и как минимум в течение 2-х недель после завершения терапии пациентам, особенно женщинам детородного возраста, следует применять надежные методы контрацепции. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использование эффективных методов контрацепции (индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение года применения контрацептива) составляет ® и спустя 2 недели после завершения терапии. Основываясь на доклинических данных и учитывая период полувыведения нилотиниба у человека, составляющий 17 часов (диапазон: от 3,2 до 54,7 часа), в качестве меры предосторожности не рекомендуется грудное вскармливание во время лечения нилотинибом и в течение 2 недель после приема последней дозы препарата Тасигна®. Нет данных

Побочные действия

Наиболее частые (≥10%) негематологические НЯ при приёме Тасигна® (300 мг 2 раза в сутки): кожная сыпь (33%) кожный зуд (18%) головная боль (16%) тошнота (14%) повышенная утомляемость (12%) алопеция (10%) миалгия (10%) боль в верхней части живота (10%) запор (10%) диарея (9%) мышечные спазмы (9%) астения (9%) артралгия (8%) рвота (6%). Гематологические НЯ (3–4 степень тяжести): тромбоцитопения — 10% нейтропения — 12% анемия — 4%. Биохимические отклонения (3–4 степень тяжести): повышение активности липазы — 9% гипербилирубинемия — 4% повышение АЛТ — 4% гипергликемия — 7% гипофосфатемия — 8% повышение АСТ — 1%. Редкие НЯ (сухость кожи, периферические отёки, рвота, астения, запор, диарея, мышечные спазмы, боль в суставах и животе. Серьёзные, но редкие осложнения: плевральный выпот — 1% перикардиальный выпот — желудочно-кишечные кровотечения — 3%. Изменения ЭКГ: среднее отклонение QTcF — 6 мс увеличение QTcF на ⩾60 мс от исходного — у Отмена терапии из-за НЯ потребовалась 10% пациентов. Основные группы НЯ по системам органов: Инфекции: фолликулит, инфекции ВДП (часто), пневмония, бронхит (нечасто). Обмен веществ: гипофосфатемия (очень часто), гипергликемия, гиперхолестеринемия (часто). Нервная система: головная боль (очень часто), головокружение, нейропатия (часто). Скелетно-мышечная система: миалгия, артралгия (очень часто), мышечные спазмы (часто). Кровь и лимфа: тромбоцитопения, нейтропения, анемия (очень часто). Кожа: сыпь, зуд, алопеция, сухость кожи (очень часто). Сердце и сосуды: стенокардия, аритмия (часто), сердечная недостаточность (нечасто). Дыхательная система: одышка, носовое кровотечение (часто), отёк лёгких (нечасто). Пищеварение: тошнота, запор, диарея, рвота (очень часто). Печень: гипербилирубинемия (очень часто), нарушение функции печени (часто). Почки: поллакиурия (часто), дизурия (нечасто). Общие расстройства: утомляемость, астения, отёки (очень часто). При отмене терапии чаще возникают НЯ со стороны скелетно-мышечной системы: миалгия, боль в конечностях, артралгия, боль в костях. В исследовании у 24,7% пациентов такие симптомы отмечались в течение года после отмены (против 16,3% на терапии). В клинической практике отмечены (без установленной частоты): синдром лизиса опухоли, паралич лицевого нерва. При ухудшении любых побочных эффектов или появлении не указанных в инструкции — сообщите врачу.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими препаратами

Метаболизм нилотиниба Нилотиниб метаболизируется главным образом через изофермент CYP3A4 и является субстратом Р-гликопротеина (Р-ГП). Препараты, влияющие на CYP3A4/Р-ГП, могут изменять его абсорбцию и элиминацию. Средства, повышающие концентрацию нилотиниба в плазме Иматиниб: повышение AUC нилотиниба на 18–40 %. Мощные ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин, телитромицин): увеличение биодоступности нилотиниба до 3 раз. Грейпфрутовый сок и иные ингибиторы CYP3A4: следует избегать одновременного применения. Рекомендации: — избегать сочетания с мощными ингибиторами CYP3A4 — при необходимости — приостановить приём Тасигна® или выбрать альтернативную терапию — контролировать интервал QTcF при совместном применении. Средства, снижающие концентрацию нилотиниба в плазме Индукторы CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный): снижение AUC нилотиниба до 80 %. Рекомендации: — рассмотреть альтернативную терапию — выбирать препараты с меньшим индуцирующим влиянием на CYP3A4. Влияние pH-зависимых средств Эзомепразол (40 мг/сут): умеренное снижение всасывания нилотиниба (Cmax # 27 %, AUC # 34 %). Допустимо совместное применение. Фамотидин: принимать за 10 ч до или через 2 ч после Тасигна®. Антациды (гидроксид алюминия/магния/симетикон): принимать за 2 ч до или через 2 ч после Тасигна®. Влияние нилотиниба на другие препараты Варфарин (субстрат CYP2C9): клинически значимого влияния нет. Мидозалам (субстрат CYP3A4): увеличение системной экспозиции в 2,6 раза при приёме внутрь. Препараты с узким терапевтическим индексом (метаболизируемые CYP3A4: алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, сиролимус, такролимус и др.): требуется контроль и коррекция дозы. Противопоказания к сочетанию Антиаритмики (амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин, соталол и др.). Средства, удлиняющие интервал QT (хлорохин, галофантрин, кларитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и др.). Прочие взаимодействия Приём с пищей: повышает абсорбцию и биодоступность нилотиниба. Стимуляторы гемопоэза (эритропоэтины, Г-КСФ), гидроксикарбамид, анагрелид: допустимо совместное применение.

Особые указания

Лечение препаратом Тасигна® должны проводить специалисты с опытом лечения ХМЛ. Миелосупрессия При применении Тасигна® возможны тромбоцитопения, нейтропения и анемия. Рекомендуется: клинический анализ крови каждые 2 недели первые 2 месяца терапии далее — ежемесячно или по клинической необходимости при миелосупрессии — временное прекращение терапии или снижение дозы. Случаи внезапной смерти В клинических исследованиях зафиксированы случаи внезапной смерти (0,1–1%) у пациентов с заболеваниями сердца. Пострегистрационные данные: 0,02% на 1 пациента в год. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы Отмечены случаи: окклюзии периферических артерий ишемической болезни сердца ишемических цереброваскулярных явлений. При симптомах острых нарушений — немедленная медицинская помощь. Необходим постоянный контроль функции сердечно-сосудистой системы. Задержка жидкости Нечасто (0,1–1%) отмечались тяжёлые формы задержки жидкости. При внезапном увеличении массы тела — обследование. При тяжёлых симптомах — уточнение этиологии и лечение. Реактивация вируса гепатита В У носителей вируса возможна реактивация после терапии. Перед началом лечения и во время него — обследование на вирус гепатита В. При положительном результате — консультация гепатолога. Контроль состояния во время и после терапии. Лабораторный контроль при глубоком молекулярном ответе Для рассмотрения отмены терапии необходимо: подтверждённая экспрессия типичных транскриптов BCR-ABL соответствие критериям отмены терапии. После отмены — мониторинг уровня транскрипта BCR-ABL. При потере БМО — возобновление лечения в течение 4 недель. Контроль лабораторных данных Липидный профиль Повышение холестерина отмечено у 1,1% пациентов при дозе 400 мг 2 раза/сутки. Рекомендован контроль: до начала терапии через 3 и 6 месяцев 1 раз в год при длительном применении. Концентрация глюкозы Повышение глюкозы отмечено у 6,9% (400 мг 2 раза/сутки) и 7% (300 мг 2 раза/сутки) пациентов. Контроль до начала и при необходимости во время лечения. Активность липазы При повышении с абдоминальными симптомами — прекращение приёма и обследование на панкреатит. Функция печени Ежемесячный контроль трансаминаз и билирубина. Пациенты с гастрэктомией У пациентов с тотальной гастрэктомией — тщательный контроль состояния из-за возможного снижения биодоступности препарата. Синдром лизиса опухоли Перед применением — коррекция дегидратации и повышенной концентрации мочевой кислоты. Влияние на управление транспортом При головокружении или зрительных нарушениях — воздержаться от управления транспортными средствами и потенциально опасных видов деятельности.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.