Инструкция по применению
Тасигна Капсулы 200 мг 120 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: Фармстандарт
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Нилотиниб
Количество в упаковке: 1

Описание

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы №0 светло-желтого цвета с осевой маркировкой NVR и TKI красного цвета. Содержимое капсулы - порошок белого или почти белого цвета.

Действующее вещество

Нилотиниб

Состав

1 капсула содержит: активное вещество: 200 мг нилотиниба, что соответствует 220,60 мг нилотиниба гидрохлорида моногидрата, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 156,11 мг, кросповидон 15,91 мг, полоксамер 188 3,18 мг, кремния диоксид коллоидный 2,10 мг, магния стеарат 2,10 мг, желатин 98,82%, титана диоксид (E171) 1,00%, краситель железа оксид желтый (E172) 0,18%, состав чернил: шеллак (E904), пропиленгликоль, краситель железа оксид красный (E172), калия гидроксид, вода.

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 биодоступиость 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 внутрь в течение 12 месяцев 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 нарушениями 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

Положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз (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 молекулярном ответе на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет после смены лечения иматинибом на Нилотиниб.

Способ применения и дозы

Препарат Тасигна следует принимать 2 раза в сутки (каждые 12 ч), через 2 ч после еды. После применения препарата Тасигна принимать пищу следует не ранее, чем через 1 ч. Капсулы необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Для пациентов с затрудненным глотанием возможно растворение содержимого капсул в одной чайной ложке яблочного пюре непосредственно перед приемом. Для растворения содержимого капсул следует использовать только яблочное пюре. Содержимое капсул не следует растворять более чем в одной чайной ложке яблочного пюре. В случае пропуска очередной дозы, не следует производить дополнительный прием препарата, необходимо принять следующую назначенную дозу препарата Тасигна. Перед началом, через 7 дней после начала и в процессе лечения препаратом рекомендуется проводить ЭКГ-исследование. Перед применением препарата при необходимости следует проводить коррекцию гипомагниемии и гиокалиемии. В процессе лечения рекомендуется контролировать содержание калия и магния в сыворотке крови, особенно у пациентов с риском развития метаболических нарушений. На фоне применения препарата Тасигна отмечалось увеличение концентрации общего холестерина в сыворотке крови. Рекомендовано определять липидный профиль до начала терапии препаратом Тасигна, а также через 3 и 6 месяцев после начала лечения и минимум 1 раз в год при длительном применении. На фоне применения препарата Тасигна отмечалось увеличение концентрации глюкозы в плазме крови. Следует оценивать концентрацию глюкозы в плазме крови до начала лечения, и при

необходимости во время лечения препаратом Тасигна. Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед применением препарата следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенную концентрацию мочевой кислоты у пациентов. 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. Для лечении Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, рекомендуемая доза препарата Тасигна составляет 400 мг 2 раза в сутки. 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 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 транскриита 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. 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 Тасигна. Тем не менее, применять препарат у этих пациентов следует с осторожностью. Пациенты с нарушением функции почек Нет данных по применению препарата Тасигна у пациентов с нарушением функции почек (концентрация креатинина в плазме крови в 1,5 раза > верхней границы нормы (ВГН)). Поскольку почки не играют существенной роли в выведении нилотиниба и его метаболитов, не ожидается снижения общего клиренса нилотиниба при применении препарата у пациентов данной категории. Пациенты с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы Поскольку клинические данные по применению препарата Тасигна у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца (в т.ч. нестабильной стенокардией, неконтролируемой хронической сердечной недостаточностью, выраженной брадикардией или недавно перенесенным инфарктом миокарда) отсутствуют, следует с осторожностью применять препарат у этих пациентов. Пациенты в возрасте ≥65 лет В клинических исследованиях пациенты в возрасте >65 лет с Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации с непереносимостью или резистентностью к предшествующей терапии, включая нематиниб, составляли 12% и 30% от общего числа пациентов соответственно. Существенных отличий в эффективности и безопасности применения препарата Тасигна у пациентов данной категории в сравнении с пациентами в возрасте от 18 до 65 лет выявлено не было. Применение у детей (до 18 лет): безопасность и эффективность препарата у детей и подростков до 18 лет не изучены. 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 Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии в хронической фазе - 400 мг 2 раза в сутки Снижение абсолютного числа нейтрофилов 1. Отмена препарата Тасигна и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Тасигна в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число нейтрофилов > 1 х 109/л и/или число тромбоцитов >50х109/л. 3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата Тасигна до 400 мг 1 раз в сутки. Снижение абсолютного числа нейтрофилов Отмена препарата Тасигна и проведение регулярных клинических анализов крови. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Тасигна в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число нейтрофилов >1х109/л и/или число тромбоцитов >20х109/л. 3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата Тасигна до 400 мг 1 раз в сутки. Коррекция режима дозирования при развитии серьезных негематологических нежелательных явлений При развитии умеренно выраженных или тяжелых негематологических нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, терапию препаратом Тасигна следует прервать. После исчезновения побочных явлений лечение препаратом может бы ть возобновлено в дозе 400 мг один раз в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы препарата до 400 мг 2 раза в сутки. При увеличении активности липазы крови в 2 раза выше ВГП, концентрации билирубина в 3 раза выше ВГП или печеночных трансаминаз в 5 раз выше ВГП дозу препарата Тасигна рекомендуется снизить до 400 мг 1 раз в сутки или временно прервать терапию.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Детский и подростковый возраст до 18 лет (данные по применению отсутствуют). Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-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 Перли (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение года применения контрацептива) составляет

Побочные действия

У пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, получающих препарат Тасигна в дозе 400 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми (≥10%) негематологическими НЯ, связанными с применением препарата, были: кожная сыпь, кожный зуд, тошнота, головная боль, повышенная утомляемость, запор, диарея, рвота и миалгия. Большинство вышеуказанных НЯ были слабо или умеренно выражены. Менее часто (Удлинение интервала QTcF более 500 мс наблюдалось у 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 препаратом Тасигна составляла 47,2 месяца по сравнению с медианой продолжительности терапии иматинибом 37,0 и 26,7 месяцев в дозе 400 мг и 600 мг соответственно. Более часто, чем в группе иматиниба, у пациентов, получавших терапию нилотинибом, отмечались головная боль, кожная сыпь и кожный зуд, которые были зарегистрированы минимум у 20% пациентов в группе нилотиниба. По сравнению с группой иматиниба, у пациентов, получавших терапию нилотинибом, чаще развивались НЯ, приводившие к временному или полному прекращению терапии или коррекции дозы препарата. У пациентов, получавших терапию препаратом Тасигна, часто отмечались увеличение концентрации билирубина и активности трансаминаз. На протяжении 48 недель исследования зарегистрированы 3 летальных исхода на фоне терапии, из них 2 - на фоне терапии нилотинибом и 1 - на фоне лечения иматинибом. У 3 пациентов

летальный исход наступил более чем через 28 дней после прекращения терапии исследуемым препаратом (1 - в группе нилотиниба и 2 - в группе иматиниба). У 4 пациентов, получавших лечение нилотинибом, отмечено увеличение интервала QT >450 мс на 8 сутки. Увеличение QT >480 мс на фоне терапии нилотинибом не зарегистрировано. У 8 пациентов, получавших Нилотиниб, отмечено увеличение интервала QT >30 мс от исходного значения (7,9%). На фоне терапии нилотинибом не отмечено увеличения интервала QT >60 мс. НЯ перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, Частота развития НЯ, отмечаемых более чем в 5% случаев, представлена в скобках. Инфекционные и паразитарные заболевания: 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 стон, реактивация вируса гепатита В. Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: часто - папиллома кожи, частота неизвестна - папиллома слизистой оболочки полости рта, парапротеинемия. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - гипофосфатемия (включая снижение фосфора крови), часто - снижение аппетита (8%), нарушения водно-электролитного баланса (гипомагниемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, гиперфосфатемия), гипергликемия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, нечасто - подагра, дегидратация, повышение аппетита, дислипидемия, частота неизвестна - гиперурикемия, гипогликемия. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль (15%), часто - головокружение, периферическая нейропатия, гипестезия, парестезия, нечасто - внутричерепное кровоизлияние, ишемический инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инфаркт мозга, мигрень, потеря сознания (в том числе синкопе), тремор, нарушение концентрации внимания, гиперестезия, частота неизвестна - острое нарушение мозгового кровообращения, стеноз базилярной артерии, отек мозга, неврит зрительного нерва, заторможенность, дизестезия, синдром беспокойных ног. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - миалгия (10%), часто - артралгия (7%), мышечный спазм (8%), боль в костях (6%), боль в конечностях, боль в подвздошной области, костно-мышечная боль (в том числе костномышечная 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 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. Нарушения со стороны эндокринной системы: нечасто - гипертиреоз, гипотиреоз, частота неизвестна - вторичный гиперпаратиреоз, тиреоидит. Нарушения психики: часто - депрессия, бессонница, тревожность, частота неизвестна - дезориентация, спутанность сознания, амнезия, дисфория. 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 лабиринтные нарушения: 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, перикардиальный 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, 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. Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота (20%), запор (12%), диарея (11%), рвота (10%), боль в верхней части живота (5%), часто - дискомфорт в области живота, вздутие живота, диспепсия, дисгевзия, панкреатит, метеоризм, нечасто - желудочно-кишечное кровотечение, мелена, изъязвление слизистой оболочки полости рта, гастро-эзофагеальный рефлюкс, стоматит, боль в пищеводе, сухость во рту, гастрит, повышение чувствительности зубной эмали, частота неизвестна - перфорация желудочно-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 - холостаз, 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 почек и мочевыводящих путей: часто - поллакиурия, нечасто - дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия, частота неизвестна - почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, хроматурия. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - боль в грудной железе, гинекомастия, эректильная дисфункция, частота неизвестна - уплотнение грудных желез, меноррагия, набухание сосков. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - повышенная утомляемость (17%), часто - астения (6%), задержка жидкости и отеки (6%), повышение температуры тела, боль в груди (включая некардиогенную боль), дискомфорт в груди, общее недомогание, нечасто - отек лица, гравитационные отеки, гриппоподобный синдром, озноб, ощущение изменения температуры тела (чередование ощущения жара и ощущения холода), частота неизвестна - локальный отек. Лабораторные и инструментальные данные: очень часто - увеличение активности печеночных трансаминаз, увеличение активности липазы крови, увеличение концентрации холестерина липопротеинов крови (в т.ч. липопротеинов низкой и высокой плотности), увеличение концентрации общего холестерина, увеличение концентрации триглицеридов крови, часто - уменьшение концентрации гемоглобина, увеличение активности амилазы, гамма-глутаминтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, увеличение концентрации инсулина в плазме крови, уменьшение или увеличение массы тела, уменьшение концентрации глобулинов в крови, нечасто - увеличение активности лактатдегидрогеназы, увеличение концентрации мочевины в плазме крови, частота неизвестна - увеличение концентрации тропонинов в плазме крови, концентрации неконъюгированного билирубина, уменьшение концентрации инсулина и С-пептида крови, увеличение концентрации паратгормона в плазме крови. Таблица 2: Отклонения лабораторных параметров от нормы 3 и 4 НЯ Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости

предшествующей терапии Хроническая фаза, % Фаза акселерации, % Гематологические параметры Нейтропения 31 42 Тромбоцитопения 30 42 Анемия 11 27 Биохимические параметры Увеличение концентрации креатинина 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 препаратом Тасигна при попытке достижения ремиссии без лечения могут более часто, чем до отмены терапии, возникать следующие НЯ: симптомы со стороны скелетно-мышечной системы, такие как миалгия, боль в конечностях, артралгия, боль в костях, боль в позвоночнике или скелетно- мышечная боль. В клиническом исследовании в течение года после отмены терапии у 42,1% пациентов с резистентным к терапии иматинибом Ph+ ХМЛ в хронической фазе отмечались симптомы со стороны скелетно- мышечной системы по сравнению с 14,3% на протяжении предыдущего года терапии нилотинибом. Опыт применения в клинической практике На фоне терапии препаратом Тасигна отмечались следующие НЯ без указаний на причинно-следственную связь с применением нилотиниба (частота НЯ не установлена): случаи синдрома лизиса опухоли, паралич лицевого нерва. * - 3 и 4 степень тяжести по классификации CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) у пациентов с вновь диагностированным Ph+ ХМЛ в хронической фазе Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции побочных эффектов или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Сообщалось о единичных случаях преднамеренной 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 нс 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

Нилотиниб метаболизируется главным образом в печени с участием изофермента CYP3A4, который является основным фактором окислительного метаболизма.

Нилотиниб также является субстратом для системы выведения многихлекарственных средств - Р-гликопротеина (Р-ГП). На абсорбцию и последующую элиминацию препарата Тасигна могут повлиять препараты, действующие на изофермент CYP3A4 и /или Р-ГП. Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию нилотиниба в плазме крови В клинических исследованиях при применении нилотиниба вместе с иматинибом (субстрат и ингибитор изофермента CYP3A4 и Р-ГП), оба препарата незначительно ингибировали изофермент CYP3A4 и Р-ГП, при этом 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 изоферменга CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом, ритопавиром, кларитромицином и гели гром ицином) 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 Тасигна должно быть по возможности приостановлено. При необходимости одновременного применения препарата Тасигна с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, необходимо проводить тщательный индивидуальный контроль для выявления возможного удлинения интервала QTcF. Следует также избегать одновременного применения препарата Тасигна с грейпфрутовым соком и другими продуктами, являющимися известными ингибиторами изоферменга 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 Cmax и AUC на 27% и 34%. соответственно). При необходимости препарат Тасигна можно применять одновременно с эзомепразолом или другими ингибиторами протонной помпы. В исследовании у здоровых добровольцев не было выявлено каких-либо существенных изменений в фармакокинетике нилотиниба при приеме препарата Тасигна в дозе 400 мг через 10 часов после приема фамотидина и за 2 часа до приема фамотидина. Таким образом, если на фоне терапии препаратом Тасигна применение Н2-блокаторов гистаминовых рецепторов является необходимым, их следует принимать за 10 часов до или через 2 часа после приема препарата Тасигна . В том же исследовании было показано, что применение антацидов (гидроксид алюминия / гидроксид магния / симетикон) за 2 часа до или через 2 часа после приема препарата Тасигна в дозе 400 мг также не изменяет фармакокинетику нилотиниба. Поэтому при необходимости применения антацидов их следует принимать за 2 часа до или примерно через 2 часа после приема препарата Тасигна. Влияние нилотиниба на концентрацию в плазме лекарственных средств, применяемых в качестве сопутствующей терапии Нилотиниб, являясь 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 препарат Тасигна следует применять одновременно с варфарином без увеличения противосвертывающего эффекта последнего. У пациентов с ХМЛ при одновременном применении 400 мг нилотиниба 2 раза в день на протяжении 12 дней и мидозолама (субстрат CYP3A4) системная экспозиция последнего при приеме внутрь увеличивалась в 2,6 раз. Нилотиниб является умеренными ингибитором изофермента CYP3A4, в связи с чем при одновременном применении препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием изофермента CYP3A4 (например, некоторые ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы), их системная экспозиция может увеличиваться. При одновременном применении нилотиниба и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, имеющих узкий терапевтический индекс (в том числе, алфентапил, циклоспорин, дигидроэрготамип, эрготамин, фентанил, сиролимус, гакролимус 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, хлорохиином, галофантрином,

кларитромицином, галоперидолом, метадоном, моксифлоксацином, бепридилом и пимозидом). Другие виды взаимодействии, 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 Тасигна вместе со стимуляторами гемопоэза, такими как эритропоэтины, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, а также с гидроксикарбамидом и анагрелидом.

Особые указания

Лечение должны осуществлять специалисты, имеющие опыт лечения ХМЛ. Миелосупрессия Поскольку при применении препарата Тасигна 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. Миелосуирсссия, как правило, была обратимой и контролируемой. Нормализации количества тромбоцитов и нейтрофилов обычно удавалось достичь после временного прекращения терапии препаратом Тасигна или снижения дозы препарата. Случаи внезапной смерти При применении препарата Тасигна 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 препарата Тасигна 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 препаратом Тасигна. 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 разви тие 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 препаратом Тасигна, 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-КоД- редуктазы (гиполипидемические средства) одновременно с препаратом Тасигна, поскольку путь метаболических превращений ингибиторов ГМГ-КоЛ-редуктазы происходит при участии изофермента CYP3A4 (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия). Концентрация глюкозы в плазме крови В клиническом исследовании у 6,9% пациентов с впервые выявленным Ph+ XMJI, 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 препаратом Тасигна. 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 Тасигна 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.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Некоторые побочные действия препарата, такие как головокружение или зрительные нарушения, а также другие нежелательные явления, могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Поэтому в период лечения следует соблюдать осторожность при управлении

транспортными средствами и выполнении потенциально опасных видов деятельности. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от указанных видов деятельности.

Условия хранения

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