

Форма выпуска, состав и упаковка

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, непрозрачные, светло-желтого цвета, с осевой маркировкой "NVR" и "TKI" красного цвета; содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета.

1 капсул.

нилотиниб гидрохлорида моногидрат

220.6 мг,

что соответствует содержанию nilотиниба

200 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 156.11 мг, кросповидон - 15.91 мг, поллоксамер 188 - 3.18 мг, кремния диоксид коллоидный - 2.1 мг, магния стеарат - 2.1 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин - 98.82%, титана диоксид (E171) - 1%, краситель железа оксид желтый (E172) - 0.18%.

Состав чернил: шеллак (E904), пропиленгликоль, краситель железа оксид красный (E172), калия гидроксид, вода.

4 шт. - блистеры (7) - пачки картонные.

4 шт. - блистеры (7) - пачки картонные (4) - коробки картонные.

8 шт. - блистеры (5) - пачки картонные.

8 шт. - блистеры (5) - пачки картонные (3) - коробки картонные.

Фармакологическое действие

Противоопухолевый препарат, ингибитор протеин-тирозинкиназы.

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

Препарат обладает высоким сродством к участкам связывания с АТФ и, таким образом, оказывает выраженное ингибирующее влияние на Vcr-Abl онкопротеин дикого типа, а также демонстрирует активность в

отношении иматиниб-резистентных 32 и 33 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 (PDGFR), Kit-, CSF-1-, 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/сут у взрослых пациентов с Ph+ХМЛ в хронической фазе при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии, включая иматиниб, частота достижения большого цитогенетического ответа составила 52%, причем этот ответ достигался достаточно быстро - в течение первых 3 месяцев терапии (медиана - 2.8 месяца) - и сохранялся на фоне продолжающегося приема препарата (в течение 24 месяцев) у 77% больных. Общая выживаемость больных через 24 месяца терапии составила 87%.

При применении нилотиниба в дозе 400 мг 2 раза/сут у взрослых пациентов с Ph+ХМЛ в фазе акселерации при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, частота достижения 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% больных. Частота достижения большого цитогенетического ответа составила 32%, и этот ответ сохранялся у 66% больных при продолжающемся приеме препарата (в течение 24 месяцев).

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь абсорбция нилотиниба составляет около 30%. Среднее T_{max} препарата в плазме крови составляет около 3 ч. У здоровых добровольцев при одновременном приеме препарата с пищей C_{max} и AUC нилотиниба увеличивались на 112% и 82% соответственно, по сравнению с применением нилотиниба натощак. При приеме препарата через 30 мин или 2 ч после приема пищи биодоступность нилотиниба повышается 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 нилотиниба в дозе 400 мг 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. Связывание 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/сут, повышение экспозиции нилотиниба в зависимости от увеличения дозы препарата было выражено в меньшей степени.

Суточная C_{ss} нилотиниба в плазме была на 35% выше при применении в дозе 400 мг 2 раза/сут, чем при применении в дозе 800 мг 1 раз/сут. AUC нилотиниба при приеме в дозе 400 мг 2 раза/сут была приблизительно на 13.4% выше таковой при применении препарата в дозе 300 мг 2 раза/сут. При приеме препарата в течение 12 месяцев внутрь в дозе 400 мг 2 раза/сут C_{min} и C_{max} нилотиниба на 15.7% и 14.8% были выше таковых при применении препарата в дозе 300 мг 2 раза/сут соответственно. Не было отмечено значительного увеличения C_{ss} нилотиниба при повышении дозы с 400 мг 2 раза/сут до 600 мг 2 раза/сут. Плазменная экспозиция нилотиниба в период между применением первой дозы и достижением C_{ss} повышается примерно в 2 раза при приеме препарата 1 раз/сут и в 3.8 раз при приеме 2 раза/сут. C_{ss} 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. $T_{1/2}$ 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 легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени (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.

Показания

- впервые выявленный Rh+ХМЛ в хронической фазе у взрослых;
- Rh+ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб.

Режим дозирования

Препарат Тасигна® следует принимать 2 раза/сут (каждые 12 ч), через 2 ч после еды. После приема препарата принимать пищу можно не ранее чем через 1 ч.

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой. Для пациентов с затрудненным глотанием возможно растворение содержимого капсул в 1 чайной ложке яблочного пюре непосредственно перед приемом. Для растворения содержимого капсул следует использовать только яблочное пюре. Содержимое капсул не следует растворять в более, чем одной чайной ложке яблочного пюре.

В случае пропуска приема очередной дозы не следует производить дополнительный прием препарата, необходимо принять следующую назначенную дозу препарата Тасигна®.

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

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

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

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

Для лечения Rh+ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, рекомендуемая доза препарата Тасигна® составляет 400 мг 2 раза/сут.

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

У пациентов с нарушением функции печени при назначении нилотиниба не отмечалось значительного изменения фармакокинетических параметров препарата, поэтому для данной категории пациентов не

требуется коррекция режима дозирования Тасигны. Тем не менее у этих пациентов препарата Тасигна® следует применять с осторожностью.

Данных по применению препарата Тасигна® у пациентов с нарушением функции почек(содержание креатинина в сыворотке крови в 1.5 раза >ВГН) нет. Поскольку почки не играют существенной роли в выведении нилотиниба и его метаболитов, не ожидается снижения общего клиренса при применении препарата Тасигна® у данной категории пациентов.

Пациенты с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы: поскольку клинические данные по применению препарата Тасигна® у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца (в т.ч. нестабильная стенокардия, неконтролируемая хроническая сердечная недостаточность, выраженная брадикардия или недавно перенесенный инфаркт миокарда) отсутствуют, следует с осторожностью назначать препарат в таких случаях.

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

Коррекция режима дозирования при развитии нейтропении и тромбоцитопении

Rh+ХМЛ в хронической фазе - 400 мг 2 раза/сут

Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1×10⁹/л и/или числа тромбоцитов < 50×10⁹/л

1. Отмена препарата Тасигна® и проведение регулярных клинических анализов крови;
2. Возобновление в течение 2 недель лечения препаратом Тасигна® в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число нейтрофилов >1×10⁹/л и/или число тромбоцитов >50×10⁹/л;
3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата Тасигна® до 400 мг 1 раз/сут.

*Ph+ХМЛ в фазе
акселерации - 400
мг 2 раза/сут*

Снижение абсолютного
числа нейтрофилов
<0.5×10⁹/л и/или числа
тромбоцитов <10×10⁹/л

1. Отмена препарата Тасигна® и проведение регулярных клинических анализов крови;
2. Возобновление в течение 2 недель лечения препаратом Тасигна® в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число нейтрофилов > 1×10⁵/л и/или число тромбоцитов >20×10⁹/л;
3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата Тасигна® до 400 мг 1 раз/сут.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных негематологических побочных эффектов

При развитии умеренно выраженных или тяжелых негематологических побочных эффектов, связанных с приемом препарата, терапию препаратом Тасигна® следует прервать.

После исчезновения побочных эффектов лечение препаратом может быть возобновлено в дозе 400 мг 1 раз/сут. При необходимости возможно повышение дозы препарата до 400 мг 2 раза/сут.

При повышении активности липазы в крови 2 раза выше ВГН, концентрации билирубина в 3 раза выше ВГН или печеночных трансаминаз в 5 раз выше ВГН дозу препарата Тасигна® рекомендуется снизить до 400 мг 1 раз/сут или временно прервать терапию.

Побочное действие

Наиболее частые негематологические побочные эффекты, связанные с применением препарата: сыпь, кожный зуд, тошнота, головная боль, повышенная утомляемость, запор, диарея, рвота, миалгия. Большинство побочных эффектов было умеренно выражено. *Менее часто* (<10% и ≥5%): умеренно выраженные алопеция, мышечные спазмы, анорексия, боли в суставах, боли в костях, боли в животе, периферические отеки и астения.

Побочные эффекты перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100),

<1/10) нечасто ($\geq 1/1000$, <1/100), отдельно представлены побочные эффекты с неизвестной частотой.

Частота развития побочных эффектов, отмечавшихся в более чем 5% случаев, представлена в скобках.

Инфекции: часто - [фолликулит](#), нечасто - инфекции верхних дыхательных путей (включая, фарингит, назофарингит, [ринит](#)), [пневмония](#), [бронхит](#), инфекции мочевыводящих путей, герпетическая инфекция, [кандидоз](#) (включая оральный [кандидоз](#)) гастроэнтерит; частота неизвестна - [сепсис](#), подкожный [абсцесс](#), [абсцесс](#) перианальной области, фурункул, [микоз](#) гладкой кожи стоп.

Доброкачественные и злокачественные новообразования: часто - [папиллома](#) кожи; частота неизвестна - [папиллома](#) слизистой оболочки полости рта.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - тромбоцитопения (31%), нейтропения (17%), [анемия](#) (14%); часто - фебрильная нейтропения, панцитопения, лимфопения; частота неизвестна - тромбоцитемия, лейкоцитоз, эозинофилия.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна - гиперчувствительность.

Со стороны эндокринной системы: нечасто - гипертиреоз, [гипотиреоз](#); частота неизвестна - вторичный [гиперпаратиреоз](#), тиреоидит.

Со стороны обмена веществ: часто - [анорексия](#) (7%), электролитные нарушения (гипомагниемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипофосфатемия, гиперкальциемия, гиперфосфатемия), гипергликемия, [сахарный диабет](#), гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, снижение аппетита; нечасто - дегидратация, повышение аппетита; частота неизвестна - гиперурикемия, [подагра](#), гипогликемия, дислипидемия.

Со стороны нервной системы: очень часто - [головная боль](#) (15%); часто - головокружение, периферическая невропатия, парестезия, гипестезия, нарушение вкусовых ощущений; нечасто - внутричерепное кровоизлияние, мигрень, потеря сознания, тремор, нарушение

концентрации внимания, гиперестезия; частота неизвестна - отек мозга, неврит зрительного нерва, заторможенность, дизестезия, синдром "беспокойных" ног.

Психические нарушения: часто - [депрессия](#), [бессонница](#), тревожность; частота неизвестна - дезориентация, спутанность сознания, амнезия, дисфория.

Со стороны органа зрения: часто - внутриглазное кровоизлияние, периорбитальный отек, [конъюнктивит](#), зуд в глазах, синдром "сухого" глаза; нечасто - ухудшение зрения, затуманивание зрения, снижение остроты зрения, отек век, фотопсия, гиперемия (склер, конъюнктивы, глазного яблока), раздражение глаз; частота неизвестна - отек диска зрительного нерва, диплопия, светобоязнь, припухлость век, [блефарит](#), боль в глазу, хориоретинопатия, кровоизлияния в конъюнктиву, аллергический [конъюнктивит](#), заболевания слизистой оболочки глаза.

Со стороны орган слуха и лабиринтные нарушения: часто - вертиго; частота неизвестна - снижение остроты слуха, боль в ушах, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - [стенокардия](#), [аритмии](#) (включая AV-блокаду, трепетание предсердий, [экстрасистолию](#), тахикардию, фибрилляцию предсердий, брадикардию), ощущение сердцебиения, удлинение интервала QT на ЭКГ, приливы крови, повышение АД; нечасто - [сердечная недостаточность](#), перикардальный выпот, ИБС, цианоз, появление шумов в сердце, [гипертонический криз](#), окклюзия периферических артерий, образование гематом; частота неизвестна - [инфаркт миокарда](#), нарушение функции желудочков, [перикардит](#), снижение фракции выброса, геморрагический шок, снижение АД, тромбоз.

Со стороны дыхательной системы: часто - одышка в покое и при физической нагрузке, [носовое кровотечение](#), кашель, дисфония; нечасто - отек легких, плевральный выпот, интерстициальные заболевания легких, боль в грудной клетке, плевральная боль, [плеврит](#), боль в области глотки и/или гортани, раздражение слизистой оболочки глотки; частота неизвестна - легочная гипертензия, хрипы.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота (20%), [запор](#) (12%), [диарея](#) (11%), рвота (10%); часто - боль в животе (включая боль в эпигастрии) (6%), дискомфорт в области живота, вздутие живота, диспепсия, [метеоризм](#), панкреатит, нарушение функции печени; нечасто - желудочно-кишечное кровотечение, мелена, изъязвления слизистой оболочки полости рта, [гастроэзофагеальный рефлюкс](#), [стоматит](#), сухость во рту, боль в пищеводе, гепатит, [желтуха](#), токсическое поражение печени; частота неизвестна - перфорация желудочно-кишечных язв, ретроперитонеальное кровоизлияние, рвота с кровью, язва желудка, язвенный эзофагит, частичная [кишечная непроходимость](#), гастрит, энтероколит, [геморрой](#), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ректальное кровотечение, повышение чувствительности зубной эмали, [гингивит](#), холестаза, гепатомегалия.

Дерматологические реакции: очень часто - сыпь (28%), зуд (24%); часто - повышенное потоотделение в ночное время, [экзема](#), [крапивница](#), эритема, гипергидроз, дерматит (аллергический и акнеформный), сухость кожи, подкожные кровоизлияния, [акне](#); нечасто - эксфолиативная сыпь, припухлость лица, лекарственная сыпь, болезненность кожи, экхимозы; частота неизвестна - многоформная эритема, узловатая эритема, язвы кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, петехии, повышенная фоточувствительность, волдыри, кожные кисты, гиперплазия сальных желез, атрофия кожи, изменение цвета кожи, шелушение кожи, гиперпигментация кожи, гипертрофия кожи.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - миалгия (10%); часто - артралгия (7%), мышечные спазмы (8%), боль в костях (6%), боль в конечностях, боль в подвздошной области, костно-мышечные боли в грудной клетке, костно-мышечные боли, боль в боку; нечасто - скованность, мышечная слабость, отеки суставов; частота неизвестна - артрит.

Со стороны мочевыводящей системы: часто - поллакиурия; нечасто - дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия; частота неизвестна - почечная недостаточность, [гематурия](#), недержание мочи, хроматурия.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто - боль в молочной железе, [гинекомастия](#), [эректильная дисфункция](#); частота неизвестна - уплотнение молочных желез, меноррагия, набухание сосков.

Общие реакции: очень часто - повышенная утомляемость (17%); часто - астения (6%), задержка жидкости и отеки (5%), повышение температуры тела, боль в груди (включая некардиологическую боль), боль в шее и спине, дискомфорт в груди, общее недомогание; нечасто - отеки лица, периферические отеки, гриппоподобный синдром, озноб, ощущение изменения температуры тела (чередование "ощущения жара" и "ощущения холода"); частота неизвестна - локализованные отеки.

Со стороны лабораторных показателей: часто - снижение гемоглобина, повышение в плазме крови активности амилазы, ГГТ, КФК, ЩФ, уменьшение или увеличение массы тела; нечасто - повышение активности ЛДГ в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови; частота неизвестна - повышение в плазме крови концентрации тропонина, содержания неконъюгированного билирубина, концентрации инсулина, повышение содержания ЛПОНП и ЛПВП, повышение содержания паратиреоидного гормона в плазме крови.

Опыт применения в клинической практике

На фоне терапии препаратом Тасигна® отмечались следующие побочные эффекты без указаний на причинно-следственную связь с применением нилотиниба (частота не установлена): случаи синдрома лизиса опухоли.

Противопоказания к применению

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (данные по применению отсутствуют);
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы-галактозы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарата у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT на ЭКГ (с врожденным удлинением интервала QT, с медикаментозно неконтролируемыми или тяжелыми заболеваниями сердца, включая недавно перенесенный [инфаркт миокарда](#), хроническую [сердечную недостаточность](#), нестабильную [стенокардию](#) или клинически значимую брадикардию), с нарушениями функции печени, с панкреатитом (в т.ч. в анамнезе).

Не следует назначать совместно с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3F4 или удлиняющими интервал QT, особенно пациентам с гипокалиемией и гипомагниемией (возможно более выраженное удлинение интервала QT).

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

Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Во время терапии препаратом Тасигна® пациентам, особенно женщинам детородного возраста, следует использовать надежные способы контрацепции.

Применение при нарушениях функции печени

С осторожностью следует применять препарат при печеночной недостаточности.

Применение при нарушениях функции почек

Поскольку почки не играют существенной роли в выведении нилотиниба и его метаболитов, не ожидается снижения общего клиренса при применении Тасигны у пациентов с почечной недостаточностью.

Применение у детей

Противопоказание: детский и подростковый возраст до 18 лет (данные по применению отсутствуют).

Применение у пожилых пациентов

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Особые указания

Лечение должны осуществлять специалисты, имеющие опыт лечения ХМЛ.

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.

Миелосупрессия, возникающая на фоне терапии, как правило, является обратимой и управляемой. Нормализации количества тромбоцитов и нейтрофилов обычно удавалось достигнуть после временного прекращения терапии Тасигной или снижения дозы препарата.

При применении препарата Тасигна® в клинических исследованиях нечасто (0.1-1%) отмечались случаи внезапной смерти пациентов с заболеваниями сердца или высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Эти пациенты часто имели сопутствующие заболевания и получали сопутствующую терапию. Нарушения реполяризации желудочков могут являться дополнительным фактором риска. По данным постмаркетинговых исследований расчетная частота спонтанных сообщений о случаях внезапной смерти составила 0.02% на 1 пациента в год.

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

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

Поскольку у больных, перенесших тотальную гастрэктомию, биодоступность нилотиниба может быть снижена, необходим тщательный контроль за состоянием данных пациентов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные эффекты препарата, в т.ч. головокружение или зрительные нарушения, могут отрицательно влиять на способность к управлению транспортными средствами и потенциально опасным видам деятельности, требующим повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Поэтому в период лечения пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и других потенциально опасных видах деятельности.

Передозировка

Симптомы: сообщалось о единичных случаях передозировки препаратом, в которых осуществлялся совместный прием неустановленного количества капсул с алкоголем и другими лекарственными средствами. Отмечалось развитие нейтропении, рвоты и сонливости. Изменений ЭКГ и признаков токсического поражения печени отмечено не было.

Лечение: наблюдение за пациентами, проведение симптоматической терапии.

Лекарственное взаимодействие

Препараты, которые способны повышать концентрацию нилотиниба в плазме крови

Нилотиниб метаболизируется главным образом в печени, а также является субстратом для системы выведения многих лекарственных средств - Р-гликопротеина. На абсорбцию и последующую элиминацию нилотиниба, могут повлиять препараты, действующие на изофермент CYP3A4 и/или Р-гликопротеин. В клинических исследованиях при применении нилотиниба вместе с иматинибом (субстрат и модератор изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина), оба препарата незначительно ингибировали изофермент CYP3A4 и Р-гликопротеин, 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 сильным ингибитором

изофермента CYP3A4 кетоконазолом. Следует избегать одновременного применения нилотиниба с препаратами, являющимися сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. с кетоконазолом, интраконазолом, вориконазолом, ритонавиром, кларитромицином и телитромицином) и рассмотреть возможность альтернативной терапии лекарственными средствами, не ингибирующими или незначительно ингибирующими изофермент CYP3A4. При необходимости лечения препаратами, являющимися сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, лечение препаратом Тасигна® должно быть, по возможности, приостановлено. При необходимости совместного применения Тасигны с препаратами, являющимися сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, необходимо проводить тщательный индивидуальный контроль для выявления возможного удлинения интервала QTcF.

Препараты, которые способны 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 препаратами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой продырявленный) возможно снижение концентрации нилотиниба. При необходимости терапии препаратами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4, следует рассмотреть возможность применения других средств, оказывающих меньшее индуцирующее влияние на изофермент CYP3A4.

При назначении здоровым добровольцам нилотиниба 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 является pH-зависимой, таким образом, при повышении pH (снижение кислотности) растворимость препарата уменьшается. У здоровых лиц с выраженным повышением pH на фоне приема эзомепразола (в дозе 40 мг 1 раз/сут в течение 5 дней), снижение всасывания нилотиниба было умеренным (уменьшение C_{max} и AUC на 27% и 34% соответственно). При необходимости препарат

Тасигна® можно применять одновременно с эзомепразолом или другими ингибиторами протонной помпы.

Влияние нилотиниба на концентрацию в плазме препаратов, применяемых в качестве сопутствующей терапии

Нилотиниб является конкурентным ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и UGT1A1 in vitro, при этом самое низкое значение константы ингибирования (K_i) составляет 0.13 мкмоль для CYP2C9. У здоровых лиц применение нилотиниба вместе с варфарином (субстратом CYP2C9) не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина. При необходимости препарат Тасигна® можно применять одновременно с варфарином без увеличения противосвертывающего эффекта последнего. При однократном применении препарата Тасигна® с мидазоламом у здоровых добровольцев отмечалось повышение концентрации мидазолама на 30%, однако уровень метаболизма мидазолама до его основного метаболита, 1-гидроксимидазолама, не изменялся.

Антиаритмические препараты и другие лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT

Не следует назначать нилотиниб вместе с антиаритмическими препаратами (например, амиодароном, дизопирамидом, прокаинамидом, хинидином и соталолом) и другими лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT (например, хлорохином, галофантрином, кларитромицином, галоперидолом, метадоном, моксифлоксацином, бепридиллом и пимозидом).

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

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

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

При необходимости, возможно применение Тасигны вместе со стимуляторами гемопоэза, такими как эритропоэтины, ГКСФ, а также с гидроксикарбамидом и анагрелидом.

Условия и сроки хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности - 3 года.

Условия отпуска из аптек

Препарат отпускается по рецепту.