

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ТАСИГНА (TASIGNA®)

Склад:

діюча речовина: 1 капсула містить 165,45 мг нілотинібу гідрохлориду моногідрату, що відповідає 150 мг нілотинібу безводної основи; або 220,6 мг нілотинібу гідрохлориду моногідрату, що відповідає 200 мг нілотинібу безводної основи;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, кросповідон, поллоксамер 188, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, желатин, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), для капсул по 150 мг – заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.
Код АТС L01X E08.

Клінічні характеристики.

Показання.

Таблетки 150 мг

Лікування уперше діагностованої хронічної фази хронічної мієлоїдної лейкемії (Ph+ ХМЛ), у дорослих пацієнтів з філадельфійською хромосомою.

Таблетки 200 мг

Лікування уперше діагностованої хронічної фази хронічної мієлоїдної лейкемії (Ph+ ХМЛ), у дорослих пацієнтів з філадельфійською хромосомою.

Лікування хронічної та прискореної фази (ФА) хронічної мієлоїдної лейкемії (Ph+ ХМЛ) у дорослих пацієнтів з філадельфійською хромосомою, у разі резистентності або непереносимості попередньої терапії, включаючи терапію іматинібом.

Противоказання. Підвищена чутливість до нілотинібу та інших компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози.

Терапію повинен призначати лікар, який має досвід діагностики та лікування пацієнтів з ХМЛ.

Препарат Тасигна слід застосовувати двічі на добу з інтервалом приблизно 12 годин; препарат не слід приймати під час їди. Капсули слід ковтати цілими, запиваючи водою. Не можна їсти принаймні за 2 години до прийому препарату і щонайменше протягом однієї години після прийому препарату.

Якщо прийом препарату був пропущений, то приймати додаткову дозу не слід, а потрібно прийняти наступну дозу відповідно до призначення.

Для пацієнтів, які не можуть проковтнути капсулу, вміст однієї капсули можна висипати в одну чайну ложку яблучного пюре і відразу прийняти. Не слід використовувати більше однієї ложки яблучного пюре або інший продукт.

Якщо є клінічні показання, Тасигну можна призначати у комбінації з препаратами гемопоетичного фактора росту, такими як еритропоетин або гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор G-CSF, а також з гідроксисечовиною або анагрелідом.

Дозування для пацієнтів з уперше діагностованою Ph⁺ ХМЛ- хронічної фази (ХФ)

Рекомендована доза Тасигни становить 300 мг двічі на добу. Лікування продовжують доти, доки є відповідь на терапію.

Дозування для пацієнтів з Ph⁺ ХМЛ- хронічної фази і ХМЛ-ФА за наявності резистентності або непереносимості до попередньої терапії

Рекомендована доза Тасигни становить 400 мг двічі на добу. Лікування продовжують доти, доки є відповідь на терапію.

Рекомендації щодо спостереження та корекції дози.

Перед тим як почати терапію із застосуванням Тасигни, слід зробити ЕКГ, яку повторюють через 7 днів і за наявності клінічних показань. До початку застосування препарату Тасигна необхідна корекція гіпокаліємії і гіпомagneмії, а рівні калію і магнію в крові слід періодично контролювати протягом курсу терапії, особливо у пацієнтів з ризиком виникнення порушень електролітного балансу.

Може виникнути необхідність тимчасового припинення застосування препарату Тасигна і/або зменшення дози препарату при проявах гематологічної токсичності.

Корекція дози при нейтропенії і тромбоцитопенії.

Уперше діагностована ХМЛ у хронічній фазі при дозі 300 мг двічі на добу. ХМЛ у хронічній фазі з наявністю резистентності або непереносимості при дозі 400 мг двічі на добу.	АКН* <1 x 10 ⁹ /л і/або кількість тромбоцитів <50 x 10 ⁹ /л	Припинити застосування препарату Тасигна і контролювати формулу крові. 2. Відновити застосування препарату протягом 2 тижнів у попередній дозі за умови, що АКН >1 x 10 ⁹ /л і/або тромбоцити >50 x 10 ⁹ /л. 3. Якщо кількість клітин крові залишається низькою, може бути потрібним зниження дози до 400 мг 1 раз на добу.
ХМЛ у фазі акселерації з наявністю резистентності або непереносимості при дозі 400 мг двічі на добу (для таблеток 200 мг).	АКН* <0,5 x 10 ⁹ /л і/або кількість тромбоцитів <10 x 10 ⁹ /л	Припинити застосування препарату Тасигна і контролювати формулу крові. 2. Відновити застосування препарату протягом 2 тижнів у попередній дозі за умови, що АКН >1 x 10 ⁹ /л і/або кількість тромбоцитів >20 x 10 ⁹ /л. 3. Якщо кількість клітин крові залишається низькою, може бути потрібним зниження дози до 400 мг один раз на добу.

*АКН = абсолютна кількість нейтрофілів

У разі розвитку клінічно значущої, помірної тяжкості або тяжкої негематологічної токсичності застосування препарату слід припинити з можливим відновленням прийому в дозі 400 мг один раз на добу після зникнення токсичних явищ. Якщо доцільно з клінічної

точки зору, слід спробувати знову збільшити дозу до 300 мг (уперше діагностована Rh+ ХМЛ-ХФ) або до 400 мг (Rh+ ХМЛ-ХФ або ХМЛ-ФА із резистентністю до іматинібу або непереносимістю лікування) двічі на добу.

Підвищений рівень сироваткової ліпази. При підвищенні рівня ліпази до 3-4 ступеня слід зменшити дозу до 400 мг один раз на добу або припинити застосування препарату. Рівень сироваткової ліпази слід контролювати щомісячно або за клінічними показаннями.

Підвищений рівень білірубіну і печінкових трансаміназ. При підвищенні рівня білірубіну або печінкових трансаміназ до 3-4 ступеня слід зменшити дозу до 400 мг один раз на добу або припинити застосування препарату. Рівень білірубіну і печінкових трансаміназ слід контролювати щомісячно або за клінічними показаннями.

Пацієнти літнього віку.

Вік приблизно 12 % учасників клінічних досліджень фази III, які проводились за участю пацієнтів з вперше виявленою ХМЛ у хронічній фазі, та приблизно 30 % учасників клінічних досліджень фази II, які проводились за участю пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та фазі акселерації за наявності резистентності до іматинібу або його непереносимості, становив 65 років або більше. Істотних відмінностей ефективності і безпеки застосування препарату у пацієнтів віком ≥ 65 років порівняно з дорослими пацієнтами віком від 18 до 65 років не спостерігалося.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Клінічних досліджень за участю пацієнтів із порушенням функції нирок не проводилося. Із клінічних досліджень виключали пацієнтів з концентрацією креатиніну у сироватці крові, що більш ніж у 1,5 раза перевищувала верхню межу норми.

Оскільки нілотиніб і його метаболіти не виводяться нирками, немає підстав очікувати зниження загального кліренсу у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Вплив порушення функції печінки на фармакокінетику нілотинібу незначний. Вважається, що необхідність корекції дози для пацієнтів з порушенням функції печінки відсутня, проте лікування таких пацієнтів слід проводити з обережністю.

Захворювання серця.

Із клінічних досліджень виключали пацієнтів із неконтрольованими або тяжкими захворюваннями серця, включаючи нещодавно перенесений інфаркт міокарда, застійну серцеву недостатність, нестабільну стенокардію або клінічно значущу брадикардію.

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із серйозними захворюваннями серця.

Побічні реакції.

Наведені нижче дані отримані за результатами рандомізованого дослідження фаза III за участю пацієнтів з уперше виявленою Rh+ ХМЛ у хронічній фазі та відкритого багатоцентрового дослідження фаза II за участю пацієнтів з ХМЛ за наявності резистентності або непереносимості до іматинібу у хронічній фазі.

Середня тривалість експозиції становила 36,4 місяців (діапазон 0,1-46,7 місяця).

Уперше діагностована Rh+ ХМЛ-ХФ

Найчастішими (≥ 10 %) негематологічними побічними реакціями на препарат (ПРП) були висип, свербіж, головний біль, нудота, стомлюваність і міалгія. Більшість із цих ПРП були легкими або помірними за тяжкістю (ступінь 1 або 2). Біль у верхніх відділах живота, алопеція, запор, діарея, астения, сухість шкіри, м'язові спазми, артралгія, блювання, біль у

животі, периферичні набряки, диспепсія та біль у кінцівках спостерігалися менш часто ($\leq 10\%$ і $\geq 5\%$) і були легкої або помірної тяжкості, контрольованими і в більшості випадків не вимагали зниження дози. Припинення лікування внаслідок небажаних реакцій на препарат спостерігалось у 10% пацієнтів.

Гематологічні токсичні прояви, які виникають під час лікування, включають мієлосупресію: тромбоцитопенію (18%), нейтропенію (15%) та анемію (7%). Плевральні і перикардіальні випоти незалежно від причини спостерігались у 1% та $< 1\%$ пацієнтів відповідно, які застосовували препарат Тасигна у дозі 300 мг 2 рази на добу. Повідомлення про шлунково-кишкові кровотечі незалежно від причини, отримані стосовно 2,5% пацієнтів.

Зміна початкового рівня тривалості усередненого за часом інтервалу QTcF у стадії рівноваги при застосуванні нілотинібу у рекомендованій дозі 300 мг двічі на добу становила 6 мсек. У групах застосування нілотинібу у дозі 400 мг двічі на добу і 400 мг 1 раз на добу тривалість усередненого за часом інтервалу QTcF у рівноважному стані становила відповідно 6 мсек і 3 мсек. У жодного з пацієнтів усіх груп лікування абсолютна тривалість QTcF не перевищувала 500 мсек, а також не спостерігалось явищ двонаправленої шлуночкової тахікардії. Подовження QTcF, що перевищує 60 мсек, зафіксовано у $< 1\%$ пацієнтів (один – з групи лікування 300 мг двічі на добу і два – з групи лікування 400 мг двічі на добу).

Ні в одній із груп не було пацієнтів з ФВЛШ (фракція викиду лівого шлуночка) $< 45\%$ під час лікування або пацієнтів з абсолютним зниженням ФВЛШ на 15% або більше.

Не було повідомлень про випадки раптової смерті.

Гематологічні ПРП включають прояви мієлосупресії: тромбоцитопенію (18%), нейтропенію (15%) і анемію (7%).

Rh+ ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА за наявності резистентності або непереносимості до іматинібу

Наведені нижче дані отримані за результатами відкритого багатоцентрового дослідження фази II за участю пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та фазі акселерації за наявності резистентності або непереносимості до іматинібу.

Найбільш частими ($> 10\%$ в об'єднаній популяції пацієнтів з ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА) негематологічними ПРП були висип, свербіж, нудота, стомлюваність, головний біль, блювання, міалгія, запор і діарея. Більшість цих ПРП були легкими або помірними за тяжкістю. Алопеція, м'язові спазми, зниження апетиту, артралгія, біль у животі, біль у кінцівках, периферичні набряки, астения, біль у верхніх відділах живота, сухість шкіри, еритема та біль у кінцівках спостерігались менш часто ($\leq 10\%$ і $> 5\%$) і були легкої і середньої тяжкості (ступінь 1 або 2). Припинення лікування внаслідок небажаних реакцій на препарат спостерігалось у 16% пацієнтів із хронічною фазою та 10% пацієнтів з фазою акселерації.

Гематологічні токсичні прояви, які виникають під час лікування, включають мієлосупресію: тромбоцитопенію (31%), нейтропенію (17%) та анемію (14%). Менш ніж у 1% пацієнтів, які застосовували Тасигну, розвивались плевральні і перикардіальні випоти, а також затримка рідини. Застійна серцева недостатність спостерігалась менше ніж у 1% пацієнтів. Повідомлення про шлунково-кишкові кровотечі і про крововиливи в ЦНС отримані відносно 1% і $< 1\%$ пацієнтів відповідно.

Інтервал QTcF, що перевищує 500 мсек, зафіксований у $< 1\%$ пацієнтів. Випадків двонаправленої шлуночкової тахікардії (тимчасової або стійкої) не спостерігалось.

Припинення лікування внаслідок розвитку побічних явищ незалежно від їх причини відмічене у 16 % пацієнтів з ХФ і у 10 % пацієнтів з ФА.

Побічні реакції на препарат, повідомлення про які були найбільш частими у ході клінічних досліджень

Негематологічні побічні реакції на препарат (за винятком відхилення від норми лабораторних показників), повідомлення про які отримані принаймні відносно 5 % пацієнтів під час клінічних досліджень Тасигни, представлені нижче. Вони впорядковані за частотою у порядку спадання, з використанням такої класифікації: дуже часто ($\geq 1/10$) або часто ($\geq 1/100, \leq 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000, < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$) та частота невідома (не можна оцінити на основі доступних даних). У межах кожної групи частоти небажані ефекти представлені у порядку зменшення серйозності.

Додаткові дані, отримані в ході клінічних досліджень

Негематологічні побічні реакції (≥ 5 % усіх пацієнтів)

Клас системи органів/ побічна реакція	Вперше виявлена ХМЛ-ХФ (300 мг двічі на добу), n=279			ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА за наявності резистентності або непереносимості до іматинібу (400 мг двічі на добу), n=458				
	36-місячний аналіз			24-місячний аналіз				
	Частота	Усі ступені %	Ступінь 3-4 %	Частота	Усі ступені %	Ступінь 3-4 %	ХМЛ-ХФ n=321 ступінь 3-4 %	ХМЛ-ФА n=137 ступінь 3-4 %
Порушення обміну речовин, метаболізму								
Зниження апетиту(у т.ч. анорексія)	Часто	4	0	Часто	8	<1	<1	0
Неврологічні розлади								
Головний біль	Дуже часто	15	1	Дуже часто	15	1	2	<1
Шлунково-кишкові розлади								
Нудота	Дуже часто	14	<1	Дуже часто	20	<1	<1	<1
Запор	Часто	10	0	Дуже часто	12	<1	<1	0
Діарея	Часто	9	<1	Дуже часто	11	2	2	<1
Блювання	Часто	6	0	Дуже часто	10	<1	<1	0
Біль у верхніх відділах живота	Часто	10	1	Часто	5	<1	<1	0
Біль у животі	Часто	6	0	Часто	6	<1	<1	<1
Диспепсія	Часто	5	0	Часто	3	0	0	0

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини								
Висип	Дуже часто	33	<1	Дуже часто	28	1	2	0
Свербіж	Дуже часто	18	<1	Дуже часто	24	<1	<1	0
Алопеція	Часто	10	0	Часто	9	0	0	0
Сухість шкіри	Часто	9	0	Часто	5	0	0	0
Еритема	Часто	2	0	Часто	5	<1	<1	0
Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини								
Міалгія	Дуже часто	10	<1	Дуже часто	10	<1	<1	<1
Артралгія	Часто	7	<1	Часто	7	<1	1	0
М'язові спазми	Часто	9	0	Часто	8	<1	<1	0
Біль у кістках	Часто	4	0	Часто	6	<1	<1	0
Біль у кінцівках	Часто	5	<1	Часто	5	<1	<1	<1
Загальні розлади та розлади, пов'язані зі способом застосування								
Стомлюваність	Дуже часто	11	0	Дуже часто	17	1	1	<1
Астенія	Часто	9	<1	Часто	6	<1	0	<1
Периферичні набряки	Часто	5	0	Часто	6	0	0	0

Нижчезазначені побічні реакції виникали з частотою менше 5 % у пацієнтів, які застосовували Тасигну в рекомендованих дозах у ході клінічних досліджень. Побічні реакції на препарат, зазначені в підгрупі «Обстеження», включають дуже часті реакції ($\geq 1/10$), не зазначені вище. Ці побічні реакції подані за з їх клінічною значущістю, та зазначені в порядку зменшення серйозності в рамках кожної категорії.

Інфекції і інвазії: часто – фолікуліт, інфекції верхніх дихальних шляхів (включаючи фарингіт, назофарингіт, риніт); нечасто – пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів, гастроентерит, бронхіт, герпетична вірусна інфекція, кандидоз (у тому числі кандидоз ротової порожнини); частота невідома – сепсис, підшкірний абсцес, анальний абсцес, фурункул, дерматофітія стоп.

Доброякісні, злаякісні і неуточнені новоутворення: часто – папілома шкіри; невідома частота – папілома ротової порожнини, парапротейінемія.

З боку крові і лімфатичної системи: часто – лімфопенія, панцитопенія; нечасто – тромбоцитопенія, лейкоцитоз, невідомо – фебрильна нейтропенія, еозинофілія.

З боку імунної системи: частота невідома – гіперчутливість.

З боку ендокринної системи: нечасто – гіпертиреоз, гіпотиреоз; частота невідома – вторинний гіперпаратиреоз, тиреоїдит.

З боку метаболізму і харчування: дуже часто – розлади апетиту, гіпофосфатемія (у тому числі зниження рівня фосфору у крові); часто – електролітний дисбаланс (у тому числі гіпомагніємія, гіперкаліємія, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія, гіперкальціємія, гіперфосфатемія), цукровий діабет, гіперглікемія, гіперхолестеринемія, гіперліпідемія;

нечасто – дегідратація, посилення апетиту, подагра; частота невідома – гіперурикемія, гіпоглікемія, дисліпідемія.

З боку психіки: часто – депресія, безсоння, тривожність; частота невідома – дезорієнтація, сплутаність свідомості, амнезія, дисфорія.

З боку нервової системи: часто – зниження настрою, запаморочення, гіпестезія, периферична нейропатія, парестезія; нечасто – внутрішньочерепний крововилив, мігрень, втрата свідомості (включаючи синкопе), тремор, порушення уваги, гіперестезія; частота невідома – набряк мозку, неврит зорового нерва, летаргія, дизестезія, синдром неспокійних ніг.

З боку органу зору: часто – крововилив в око, періорбітальний набряк, свербіж у очах, кон'юнктивіт, сухість очей (у тому числі ксерофтальмія); нечасті – погіршення зору, нечіткість зору, зниження гостроти зору, кон'юнктивальний крововилив, набряк повік, фотопсія, подразнення очей, гіперемія (склери, кон'юнктиви, ока); частота невідома – набряк диска зорового нерва, диплопія, фотофобія, набряк ока, блефарит, біль в очах, хоріоретинопатія, алергічний кон'юнктивіт, захворювання поверхні ока, гіперемія склери.

З боку органів слуху і лабіринту: часто – вертиго; частота невідома – погіршення слуху, біль у вухах, дзвін у вухах.

З боку серця: часто – стенокардія, аритмія (включаючи атріовентрикулярну блокаду, блокада лівої ніжки пучка Гіса, тріпотіння серця, шлуночкові екстрасистולי, тахікардію, фібриляцію передсердь, синусову брадикардію), пальпітація, подовження QT за даними ЕКГ; нечасто – серцева недостатність, перикардіальний випіт, захворювання коронарних артерій, ціаноз, шум в серці; частота невідома – інфаркт міокарда, порушення функції шлуночків, перикардит, зниження фракції викиду.

З боку судинної системи: часто – артеріальна гіпертензія, припливи крові; нечасто – гіпертонічний криз, оклюзійна хвороба периферичних артерій, гематома; частота невідома – геморагічний шок, артеріальна гіпотензія, тромбоз, артеріосклероз.

З боку органів дихання, грудної клітки і середостіння: часто – задишка, задишка при фізичному навантаженні, носова кровотеча, кашель, дисфонія; нечасто – набряк легенів, плевральний випіт, інтерстиціальне захворювання легенів, плевральний біль, плеврит, фаринголарингеальний біль, подразнення горла; частота невідома – легенева гіпертензія, свистяче дихання, орофарингеальний біль.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – розлади апетиту, панкреатит, дискомфорт у животі, здуття живота, дисгевзія, метеоризм; нечасто – шлунково-кишкова кровотеча, мелена, виразка слизової оболонки порожнини рота, гастроезофагеальний рефлюкс, стоматит, біль у стравоході, сухість у роті, чутливість зубів; частота невідома – перфорація виразки шлунка і кишечника, ретроперитонеальна кровотеча, блювання кров'ю, виразка шлунка, виразковий езофагіт, часткова кишкова непрохідність, гастрит, ентероколіт, геморой, грижа стравохідного отвору діафрагми, ректальна кровотеча, гінгівіт.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже часто – гіпербілірубінемія (у тому числі підвищення рівня білірубіну); часто – порушення функції печінки, нечасто – гепатотоксичність, токсичний гепатит, жовтяниця; частота невідома – холестаза, гепатомегалія.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – нічна пітливість, екзема, кропив'янка, еритема, гіпергідроз, забиття, акне, дерматит (у тому числі алергічний, ексфолюативний та вугровий), сухість шкіри; нечасто – ексфолюативний висип, медикаментозний висип,

болючисть шкіри, екхімоз, набряк обличчя; частота невідома – поліморфна еритема, вузликова еритема, виразка шкіри, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, петехії, фоточутливість, пухир, дермальна кіста, гіперплазія сальних залоз, атрофія шкіри, зміна забарвлення шкіри, лущення шкіри, гіперпігментація шкіри, гіпертрофія шкіри, гіперкератоз, псоріаз.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини: часто – скелетно-м'язовий біль у грудній клітці, скелетно-м'язовий біль, біль у спині, біль у шиї, біль у боці; нечасто – м'язово-скелетна скованість, м'язова слабкість, набряклість суглобів; частота невідома – артрит.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: часто – полакіурія; нечасто – дизурія, позиви до сечовипускання, ніктурія; частота невідома – ниркова недостатність, гематурія, нетримання сечі, хроматурія.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: нечасто – біль у молочних залозах, гінекомастія, еректильна дисфункція; частота невідома – затвердіння в молочній залозі, менорагія, набряклість сосків.

Загальний стан і порушення, пов'язані зі способом застосування: часто – пірексія, біль у грудній клітці (у тому числі екстракардіальний біль), біль, дискомфорт у грудній клітці, загальне нездужання; нечасто – набряк обличчя, гравітаційний набряк, грипоподібне захворювання, озноб, відчуття зміни температури тіла (у тому числі відчуття жару, відчуття холоду); частота невідома – локалізований набряк.

Обстеження: дуже часто – підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня ліпази; часто – зниження рівня гемоглобіну, підвищення рівня амілази у крові, зменшення кількості тромбоцитів, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, зменшення маси тіла, збільшення маси тіла; нечасто – зниження кількості нейтрофілів, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, зниження рівня глюкози в крові, підвищення рівня сечовини у крові, зниження рівнів глобуліну; частота невідома – підвищення рівня тропоніну, підвищення рівня незв'язаного білірубіну в крові, підвищення або зниження рівня інсуліну в крові, зниження рівня С-пептиду інсуліну, підвищення вмісту ліпопротеїдів дуже низької та високої щільності, підвищення вмісту гормонів паращитовидної залози в крові, підвищення рівня калію в крові, зниження кількості лейкоцитів.

Відхилення від норми лабораторних показників

Клінічно значущі або виражені відхилення від норми лабораторних показників загального та біохімічного аналізу крові вказані в таблиці нижче.

	Уперше діагностована Ph+ ХМЛ-ХФ			Резистентність або непереносимість Ph+	
	ТАСИГНА 300 мг двічі на добу, n = 279 %			ХМЛ-ХФ, n = 321 %	ХМЛ-ФА, n = 137 %
Показники загального аналізу крові					
Мієлосупресія:					

- нейтропенія	12			31	42
- тромбоцитопенія	10			30	42
- анемія	4			11	27
Біохімічні показники:					
- підвищення креатиніну	0			1	<1
- підвищення ліпази	8			18	18
- підвищення АСТ	1			3	2
- підвищення АЛТ	4			4	4
- гіпофосфатемія	6			17	15
- підвищення білірубіну (загального)	4			7	9

Раптова смерть

У ході клінічних досліджень та/або програм застосування незареєстрованого препарату у зв'язку з винятковими обставинами спостерігалися нечасті випадки (від 0,1 до 1 %) раптової смерті пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі або фазі акселерації за наявності резистентності до іматинібу або його непереносимості, які мали в анамнезі захворювання серця або істотні фактори ризику розвитку серцевих захворювань.

Передозування.

Отримано окремі повідомлення про випадки навмисного передозування нілотинібу, коли неуточнену кількість капсул Тасигна приймали у поєднанні з алкоголем та іншими лікарськими препаратами. Реакції, що спостерігались у цих випадках, включали нейтропенію, блювання і сонливість. Про зміни на ЕКГ або прояви гепатотоксичності не повідомлялося. Про результати випадків повідомлено, як про одужання.

У разі передозування слід обстежити пацієнта і призначити відповідне підтримуюче лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Немає відповідних даних щодо застосування Тасигни вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали відсутність тератогенності, однак спостерігалася ембріо- і фетотоксичність. Не слід застосовувати Тасигну під час вагітності, за винятком необхідності. Якщо препарат застосовують під час вагітності, пацієнтку потрібно проінформувати про можливий ризик для плода.

Жінки репродуктивного віку. Жінкам репродуктивного віку необхідно використовувати ефективні протизаплідні засоби під час застосування Тасигни для запобігання вагітності.

Годування груддю. Невідомо, чи виділяється нілотиніб у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показують, що препарат екскретується в молоко. Жінкам не слід годувати груддю у період лікування препаратом Тасигна, оскільки не можна виключити існування ризику для дитини.

Фертильність. Не виявлено впливу на число/рухливість сперматозоїдів і на фертильність самців і самок щурів при застосуванні найвищої досліджуваної дози, що приблизно в 5 разів перевищує рекомендовану для людини дозу.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям віком до 18 років не встановлені.

Особливості застосування.

Мієлосупресія

Лікування із застосуванням Тасигни часто супроводжується тромбоцитопенією, нейтропенією і анемією (3/4 ступінь згідно з загальними критеріями токсичності Національного інституту раку [NCI CTC]). Частота таких випадків вища у пацієнтів з ХМЛ за наявності резистентності або непереносимості іматинібу, зокрема у пацієнтів з ХМЛ-ФА. Розгорнутий аналіз крові слід проводити кожні два тижні протягом перших 2 місяців і потім щомісячно або за клінічними показаннями. В більшості випадків мієлосупресія є оборотною і регулюється тимчасовим припиненням застосування препарату Тасигна або зниженням дози.

Подовження інтервалу QT

Отримані при дослідженнях *in vitro* дані свідчать про те, що нілотиніб може подовжувати фазу реполяризації шлуночків серця (інтервал QT на ЕКГ) залежно від концентрації.

У ході дослідження фази III за участю пацієнтів з уперше діагностованою Ph⁺ ХМЛ-ХФ зміна середнього значення за часом інтервалу QTcF у стадії рівноваги, що спостерігалось в групі нілотинібу (300 мг двічі на добу), становила 6 мсек. При рекомендованій дозі 300 мг двічі на добу у жодного з пацієнтів не зафіксовано абсолютного значення QTcF, що перевищує 480 мсек, а також явищ двонаправленої шлуночкової тахікардії.

У ході дослідження фази II у пацієнтів з ХМЛ за наявності резистентності або непереносимості іматинібу в хронічній фазі і фазі акселерації при застосуванні нілотинібу у дозі 400 мг 2 рази на добу зміна середнього значення за часом інтервалу QTcF в рівноважному стані становила відповідно 5 і 8 мсек. Значення QTcF, що перевищує 500 мсек, зафіксоване у 4 пацієнтів (< 1% пацієнтів).

У ході дослідження за участю здорових добровольців при експозиції, співставній з експозицією у хворих середнє за часом значення зміни QTcF, за винятком плацебо, становило 7 мсек. (ДІ ± 4 мсек). У жодного учасника довжина QTcF не перевищувала 450 мсек. Крім того, під час проведення дослідження не зафіксовано випадків клінічно значущої аритмії. Зокрема, не спостерігалось епізодів двонаправленої шлуночкової тахікардії (тимчасової або стійкої).

Можливе значне подовження інтервалу QT у випадках, коли препарат Тасигна застосовують неправильно – разом з їжею та/або сильними інгібіторами СYP3A4 та/або лікарськими препаратами з відомою здатністю пролонгувати QT. Таким чином, слід уникати застосування препарату разом з їжею і одночасного застосування із сильними інгібіторами СYP3A4 і/або лікарськими засобами з відомою здатністю пролонгувати QT. Наявність гіпокаліємії і гіпомангіємії може додатково підсилювати цей ефект.

Тасигну слід застосовувати з обережністю пацієнтам із пролонгованим QT або з високим ризиком виникнення подовження QT, а саме:

- з синдромом пролонгації QT;
- з неконтрольованими або тяжкими захворюваннями серця, включаючи недавно перенесений інфаркт міокарда, застійну серцеву недостатність, нестабільну стенокардію або клінічно значущу брадикардію;
- тим, хто приймає антиаритмічні лікарські засоби або інші речовини, що призводять до подовження QT.

Рекомендовано проводити ретельний контроль за впливом на інтервал QTc, а також доцільно зробити базову ЕКГ до початку лікування препаратом Тасигна і в подальшому за клінічними показаннями. Гіпокаліємія або гіпомагніємія потребують корекції до призначення препарату Тасигна і періодичного контролю протягом лікування.

Раптова смерть

У ході клінічних досліджень отримано повідомлення про нечасті випадки (від 0,1 до 1%) раптової смерті пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі або фазі акселерації за наявності резистентності або непереносимості іматинібу, які застосовували Тасигну і мали в анамнезі захворювання серця або істотні фактори ризику розвитку серцевих захворювань. Часто відмічались супутні захворювання, в тому числі злякисні новоутворення, що вимагають одночасного медикаментозного лікування. Порушення реполяризації шлуночків також могли бути сприяючими чинниками. Грунтуючись на постмаркетингових даних експозиції препарату в пацієнто-роках, встановлений показник частоти спонтанних повідомлень «раптова смерть» становить 0,02 % на пацієнто-рік. Не було повідомлень про випадки раптової смерті в ході дослідження фази III при вперше діагностованій Ph+ ХМЛ-ХФ.

Взаємодія з лікарськими засобами

Слід уникати призначення Тасигни разом із сильними інгібіторами CYP3A4 і препаратами, що можуть подовжувати інтервал QT, такими як антиаритмічні засоби (включаючи кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, кларитроміцин, телітроміцин, ритонавір, але не обмежуючись ними). Якщо потрібне лікування із застосуванням одного з цих засобів, рекомендується по можливості перервати терапію Тасигною. Якщо тимчасове переривання застосування Тасигни неможливе, показане ретельне спостереження за станом пацієнта для виявлення подовження інтервалу QT.

Одночасне застосування Тасигни з препаратами, що є потужними індукторами CYP3A4 (наприклад фенітоїном, рифампіцином, карбамазепіном, фенобарбіталом та звіробоем), ймовірно, призводитиме до клінічно значущого зниження експозиції нілотинібу. Таким чином, для одночасного застосування пацієнтам, які застосовують Тасигну, слід обирати альтернативні терапевтичні засоби з менш вираженою здатністю індукувати CYP3A4.

Вплив їжі

Їжа підвищує біодоступність нілотинібу. Препарат Тасигна не можна приймати разом з їжею. Препарат слід застосовувати через 2 години після їди. Їжу не слід приймати принаймні протягом однієї години після прийому дози. Вживання грейпфрутового соку і інших харчових продуктів з відомою здатністю інгібувати CYP3A4 слід уникати у будь-який час.

Пацієнти, які не можуть проковтнути капсулу, можуть висипати вміст капсули в одну чайну ложку яблучного пюре і відразу прийняти. Не слід використовувати більше однієї ложки яблучного пюре або інший продукт.

Порушення функції печінки

Вплив порушення функції печінки на фармакокінетику нілотинібу незначний. Застосування разової дози нілотинібу 200 мг призводило до збільшення AUC відповідно на 35 %, 35 % і 19 % у пацієнтів з легкою, помірною і тяжкою печінковою недостатністю порівняно з контрольною групою пацієнтів з нормальною функцією печінки. Прогнозована в рівноважному стані C_{max} нілотинібу показала підвищення на 29 %, 18 % і 22 % відповідно. З клінічних досліджень виключали пацієнтів з рівнем АЛТ і/або АСТ, що більше ніж у 2,5 раза (або більше ніж у 5 разів, за наявності захворювання) перевищують

верхню межу норми і/або рівнем загального білірубіну, що більше ніж в 1,5 раза перевищує верхню межу норми. Метаболізм нілотинібу відбувається переважно в печінці, внаслідок цього пацієнти з порушенням функції печінки можуть мати підвищену експозицію нілотинібу. Отже, рекомендується з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з печінковою недостатністю.

Сироваткова ліпаза

Спостерігалось підвищення рівня сироваткової ліпази. Рекомендується з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з панкреатитом в анамнезі. У випадках, коли підвищення рівня ліпази супроводжується абдомінальними симптомами, слід припинити застосування препарату і провести відповідні діагностичні заходи для виключення панкреатиту.

Тотальна гастректомія

Біодоступність нілотинібу може бути зниженою у пацієнтів, які перенесли тотальну гастректомію. Слід розглянути питання про частіші спостереження стану таких пацієнтів.

Синдром лізису пухлини

У зв'язку з можливим виникненням синдрому лізису пухлини (TLS) рекомендується проведення корекції клінічно значущого зневоднення і лікування високого рівня сечової кислоти до початку лікування препаратом Тасигна.

Лактоза

Оскільки капсули містять лактозу, Тасигна не рекомендується пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, тяжкий дефіцит лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Дослідження впливу нілотинібу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводились. Пацієнтам, які відчувають запаморочення, стомлюваність, погіршення зору або інші побічні реакції, що потенційно впливають на здатність безпечно керувати автотранспортом або механізмами, слід утриматися від цих видів діяльності на час, поки такі явища тривають.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, що можуть підвищувати концентрацію нілотинібу у сироватці крові

Нілотиніб метаболізується переважно в печінці, а також є субстратом для ефлюксного насоса багатьох препаратів, Р-глікопротеїну (Pgp). Отже, на абсорбцію і подальше виведення системно абсорбованого нілотинібу можуть впливати препарати, що інгібують CYP3A4 і/або Pgp.

Одночасне застосування нілотинібу з іматинібом (субстрат і модератор Pgp і CYP3A4) спричинювало слабку інгібуючу дію на CYP3A4 і/або Pgp. При одночасному застосуванні обох препаратів, AUC іматинібу збільшувалось на 18-39 %, а AUC нілотинібу – на 18-40 %.

Біодоступність нілотинібу у здорових добровольців підвищувалася в 3 рази при одночасному застосуванні із сильним інгібітором CYP3A4 кетоконазолом. Таким чином, слід уникати супутнього лікування із застосуванням сильних інгібіторів CYP3A4 (включаючи кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, ритонавір, кларитроміцин і

телітроміцин, але не обмежуючись тільки ними). Слід розглянути можливість застосування альтернативного супутнього лікування з мінімальною інгібуючою дією на CYP3A4 або з відсутністю такої дії.

Препарати, що можуть знижувати концентрацію нілотинібу у сироватці крові

Індуктори активності CYP3A4 можуть підвищувати метаболізм нілотинібу, знижуючи таким чином його плазмові концентрації. Одночасне застосування індукторів CYP3A4 (наприклад фенітоїну, рифампіцину, карбамазепіну, фенобарбіталу і звіробою) може зменшити експозицію нілотинібу. У разі коли пацієнтам показані індуктори CYP3A4, слід розглянути можливість застосування альтернативних засобів з менш вираженою здатністю індукувати ферменти.

У здорових добровольців при застосуванні індуктора CYP3A4 рифампіцину у дозі 600 мг на добу протягом 12 днів системна експозиція (AUC) нілотинібу була знижена приблизно на 80 %.

Нілотинібу властива рН-залежна розчинність з нижчою розчинністю при вищому рН. У здорових добровольців при застосуванні 40 мг езомепразолу на добу протягом 5 днів шлунковий рН був значно підвищеним, але абсорбція нілотинібу лише помірно знизилася (зниження на 27 % C_{max} і на 34 % $AUC_{0-\infty}$). У разі потреби Тасигну можна застосовувати одночасно з езомепразолом або іншими інгібіторами протонної помпи.

Препарати, на системну концентрацію яких може впливати нілотиніб

Нілотиніб визначений як конкурентний інгібітор CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 і UGT1A1 *in vitro*, з найбільш низьким значенням K_i для CYP2C9 ($K_i = 0,13$ мікром). У ході дослідження взаємодії лікарських засобів з одноразовим введенням за участю здорових добровольців застосування 25 мг варфарину, чутливого субстрату CYP2C9, та 800 мг нілотинібу не призвело до будь-яких змін фармакокінетики або фармакодинаміки варфарину при вимірюванні протромбінового часу (PT) та міжнародного нормалізованого відношення (INR). Дані у рівноважному стані відсутні. Дані цього дослідження свідчать про те, що клінічно значима лікарська взаємодія між нілотинібом та варфарином є менш імовірною при дозах варфарину до 25 мг. У зв'язку з відсутністю даних у рівноважному стані рекомендовано проводити контроль фармакодинамічних показників варфарину (INR або PT) після початку лікування нілотинібом (принаймні протягом перших 2 тижнів). Крім того, при разовому застосуванні препарату Тасигна разом з мідазоламом здоровим добровольцям спостерігалось підвищення експозиції мідазоламу на 30 %, при цьому метаболічне співвідношення 1-гідроксимідазоламу і мідазоламу залишалось незмінним. Не можна виключити, що ефект нілотинібу є більш вираженим у рівноважному стані. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні препарату Тасигна із субстратами цих ферментів, що мають вузький терапевтичний індекс [такими як, астемізол, терфенадин, цизаприд, пімозид, хінідин, бепридил або алкалоїди ріжків (ерготамін, дигідроерготамін)].

Антиаритмічні препарати і інші лікарські засоби, що можуть пролонгувати інтервал QT

Слід уникати одночасного застосування антиаритмічних препаратів (включаючи аміодарон, дизопірамід, прокаїнамід, хінідин і соталол), а також інших лікарських засобів, здатних спричинити подовження інтервалу QT (включаючи хлорохін, халофантрин, кларитриміцин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил і пімозид).

Інші взаємодії, що можуть впливати на концентрації в сироватці крові

У разі застосування разом з їжею абсорбція нілотинібу підвищується, що призводить до вищої концентрації у сироватці крові.

У будь-який час слід уникати вживання грейпфрутового соку і інших продуктів з відомою здатністю інгібувати CYP3A4.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Нілотиніб – потужний і селективний інгібітор активності тирозинкінази Abl онкопротеїну Vcr-Abl, що діє в клітинних лініях і в первинних позитивних за філадельфійською хромосомою лейкоцитних клітках. Препарат міцно зв'язується в ділянці зв'язування АТФ, формуючи таким чином потужний інгібітор дикого типу Vcr-Abl, і зберігає активність проти 32 із 33 резистентних до іматинібу мутуючих форм Vcr-Abl. Унаслідок такої біохімічної активності нілотиніб вибірково інгібує проліферацію і індукує апоптоз у клітинних лініях і в первинних позитивних за філадельфійською хромосомою лейкоцитних клітинах, отриманих у пацієнтів з ХМЛ. На моделі ХМЛ у мишей після перорального введення тільки нілотинібу спостерігалось зменшення пухлинної маси і подовження тривалості життя.

Тасигна впливає трохи або не впливає на більшість інших досліджених протеїнкіназ, включаючи серинпротеїнкіназу (Src), за винятком тромбоцитарного чинника росту (PDGF), рецептора тирозинкіназної активності (Kit CSF-1R, DDR) і ефринрецепторних кіназ, які препарат інгібує при концентраціях, що досягаються після перорального застосування в терапевтичних дозах, рекомендованих для лікування ХМЛ (див. таблицю нижче).

Кіназний профіль нілотинібу (фосфорилування IC₅₀nM)

Vcr-Abl	PDGFR	KIT
20	69	210

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після застосування нілотинібу пікова концентрація досягається протягом 3 годин; абсорбція становить приблизно 30 %. При застосуванні разом з їжею C_{max} і площа під кривою залежності концентрації нілотинібу в сироватці від часу (AUC) порівняно з такими при застосуванні натще збільшується на 112 % та 82 % відповідно. При застосуванні препарату Тасигна через 30 хвилин або 2 години після їди біодоступність нілотинібу збільшується на 29 % та 15 % відповідно. Абсорбція нілотинібу (відносна біодоступність) може знижуватися приблизно на 48 % і на 22 % у пацієнтів, які перенесли, відповідно, тотальну гастректомію або часткову резекцію шлунка.

Підтверджено, що нілотиніб у разовій дозі 400 мг у вигляді 2 капсул по 200 мг, коли вміст кожної капсули висипають в одну чайну ложку яблучного пюре, є біоеквівалентним препарату при його застосуванні у вигляді 2 інтактних капсул по 200 мг.

Розподіл. Співвідношення нілотинібу в крові/плазмі становить 0,71. Зв'язування з білками плазми крові, виходячи з даних, отриманих в експериментах *in vitro*, становить приблизно 98 %.

Біотрансформація. Основними шляхами метаболізму є окислення та гідроксилювання. Основний циркулюючий в сироватці крові компонент представлений нілотинібом. Жоден з метаболітів не відіграє істотної ролі у фармакологічній активності нілотинібу. Нілотиніб головним чином метаболізується CYP3A4, можливо частково – CYP2C8.

Виведення. Після разового застосування здоровим добровольцям нілотинібу, міченого радіоактивним ізотопом, більше 94 % дози виводилось протягом 7 днів переважно з калом. Вихідний препарат становив 69 % дози.

Лінійність/нелінійність. Експозиція нілотинібу в рівноважному стані дозозалежна з менше ніж дозопропорційним підвищенням системної експозиції при дозуванні, що перевищує 400 мг один раз на добу. Добова сироваткова експозиція нілотинібу при застосуванні в дозі 400 мг двічі на добу в рівноважному стані була на 35 % вища, ніж за умови застосування 800 мг один раз на добу. Системна експозиція (AUC) нілотинібу в рівноважному стані при дозуванні 400 мг двічі на добу була приблизно на 13,4 % вище, ніж при застосуванні 300 мг двічі на добу. Середня залишкова і максимальна концентрації нілотинібу впродовж 12 місяців були приблизно на 15,7 % і на 14,8 % вищими після застосування 400 мг двічі на добу порівняно з такими при застосуванні 300 мг двічі на добу. Значущого збільшення експозиції нілотинібу при підвищенні дози з 400 мг двічі на добу до 600 мг двічі на добу не відмічалось.

Характеристики пацієнтів. Рівноважний стан досягався переважно на 8-й день. Підвищення сироваткової експозиції нілотинібу було приблизно 2-кратним при застосуванні один раз на добу і 3,8-кратним при застосуванні препарату 2 рази на добу. Період напіввиведення, визначений на основі ФК при застосуванні один раз на добу, становив приблизно 17 годин. Вираженість варіабельності ФК нілотинібу у різних пацієнтів коливалася від помірної до високої.

Доклінічні дані з безпеки. Нілотиніб вивчали в ході досліджень фармакологічної безпеки, токсичності повторних доз, генотоксичності, репродуктивної токсичності і фототоксичності.

Нілотиніб не впливав на ЦНС або функцію дихання. *In vitro* дослідження кардіологічної безпеки показали подовження інтервалу QT та збільшення тривалості потенціалу дії на моделі ізольованого серця кроля під впливом нілотинібу. Не спостерігалось впливу на показники ЕКГ у собак або мавп при введенні препарату протягом 39 тижнів або в ході спеціальних телеметричних досліджень на собаках.

Дослідження токсичності повторної дози на собаках тривалістю до 4 тижнів і на яванських макаках тривалістю до 9 місяців виявили, що печінка є основним цільовим органом для токсичності нілотинібу. Зміни включали підвищення активності АЛТ і лужної фосфатази, а також патогістологічні зміни (головним чином гіперплазію/гіпертрофію синусоїдальних клітин або куперівських клітин, гіперплазію жовчної протоки і парапортальний фіброз). У більшості випадків зміни біохімічних показників були оборотними протягом чотиритижневого періоду відновлення, а оборотність патогістологічних змін виявилася лише частковою. Експозиція при найнижчих рівнях дозування, при яких спостерігався вплив на печінку, була нижчою, ніж експозиція у людини при дозі 800 мг/добу. У мишей і щурів, яким вводили препарат протягом 26 тижнів, відмічені тільки незначні зміни в печінці. У щурів, собак і мавп у більшості випадків спостерігалось оборотне підвищення рівня холестерину.

Дослідження генотоксичності з використанням бактеріальних *in vitro* систем і *in vitro* та *in vivo* систем ссавців із застосуванням і без метаболічної активації не виявили доказів мутагенного потенціалу нілотинібу.

Нілотиніб не був тератогенним, але проявляв ембріо- і фетотоксичність при дозах, що також є токсичними для матері. Підвищена частота випадків втрати зародка в післяімплантаційному періоді спостерігалась під час досліджень фертильності при

введенні препарату самцям і самкам, а також у ході дослідження ембріотоксичності при введенні препарату самкам. У ході досліджень ембріотоксичності спостерігалися ембріолетальність і вплив на плід (переважно зниження маси плода, зміни внутрішніх органів і скелета) у щурів і підвищена резорбція плода і відхилення з боку скелета у кролів. Експозиція нілотинібу у самок при рівнях, що не викликають побічних реакцій, була переважно нижчою або рівною експозиції у людини при застосуванні дози 800 мг/добу.

Під час дослідження пре- і постнатального періодів, пероральне введення нілотинібу в дозі 60 мг/кг самкам щурів з 6-го дня гестації по 21-й або 22-й день після пологів спричиняв материнські побічні ефекти у самок (зниження споживання їжі і зниження росту маси) і подовження періоду гестації. Доза 60 мг/кг, введення самці, призводила до зниження маси тіла у потомства і деяких змін показників фізичного розвитку (середній день розгортання зовнішнього вуха, прорізування зубів і розкриття очей наступав раніше). Рівень дозування, що не спричиняє побічних реакцій у самок, а також реакцій у потомства, відповідав дозі 20 мг/кг для самки. У ході дослідження на статевонезрілих тваринах нілотиніб вводили за допомогою перорального зонда статевонезрілим щурам починаючи з першого тижня після народження і до дозрівання (70 днів після народження) в дозах 2, 6 і 20 мг/кг/добу. Ефекти були обмеженими при дозах до 20 мг/кг/добу і характеризувалися зниженням показників маси тіла і нормалізацією споживання корму після припинення введення препарату. У щурів рівень дози, при якому не спостерігалось побічних ефектів, становив 6 мг/кг/добу. Загалом профіль токсичності у статевонезрілих щурів був співставним з профілем, що спостерігався у дорослих щурів.

Доведено, що нілотиніб поглинає світло в діапазонах UV-B і UV-A, а також розподіляється в шкірі, проявляючи фототоксичний потенціал *in vitro*. При цьому подібних ефектів *in vivo* не спостерігалось. Таким чином, є підстави вважати, що ризик фотосенсибілізації у пацієнтів, які застосовують нілотиніб, є дуже низьким.

Дослідження канцерогенності нілотинібу не проводилися.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 150 мг – червоні непрозорі капсули із чорним аксіальним написом «NVR» і «BCR», що містять порошок від білого до жовтуватого кольору;

капсули по 200 мг – світло-жовті непрозорі капсули із червоним аксіальним написом «NVR» і «TKI», що містять порошок від білого до жовтуватого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С, в оригінальній упаковці, у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 капсули у блістері, по 7 блістерів у коробці з картону пакувального (для капсул по 150 мг).

По 14 капсул у блістері, по 2 блістери у коробці з картону пакувального. Упаковка календарна. По 4 капсули у блістері, по 7 блістерів у коробці з картону пакувального (для капсул по 200 мг).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія /Novartis Pharma Stein AG.

Місцезнаходження. Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія / Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland.