

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**НІЛОТИНІБ**  
**(Nilotinib)**

**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, полоксамер 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 АТХ L01X E08.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

Нілотиніб 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 IC<sub>50</sub> нМ)*

Bcr-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<sub>max</sub> 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 Нілотиніб 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.

### *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 90 % дози виводилось протягом 7 днів, переважно з калом (94 % дози). Вихідний препарат становив 69 % дози.

Уявний період напіввиведення, що розраховувався для фармакокінетики багатократної дози при щоденному застосуванні, становив 17 год. Вираженість варіабельності фармакокінетики нілотинібу у різних пацієнтів коливається від помірної до високої.

### *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.

Рівноважний стан досягався переважно на 8-й день. Підвищення плазмової експозиції нілотинібу між першою дозою та рівноважним станом було приблизно 2-кратним при застосуванні 1 раз на добу та 3,8-кратним при застосуванні препарату 2 рази на добу.

### *Дослідження biodоступності/біоеквівалентності*

Доведено, що однократна доза 400 мг нілотинібу, 2 капсули по 200 мг, за умови, що вміст кожної капсули був висипаний в одну чайну ложку яблучного пюре, була біоеквівалентною однократній дозі двох закритих капсул по 200 мг.

### *Доклінічні дані з безпеки.*

Нілотиніб вивчали в ході досліджень фармакологічної безпеки, токсичності повторних доз, генотоксичності, репродуктивної токсичності, фототоксичності і канцерогенності (миші, пацюки).

Нілотиніб не впливав на центральну нервову систему 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 систем *in vitro* і систем *in vitro* та *in vivo* систем ссавців, із застосуванням і без застосування метаболічної активації, не виявили доказів мутагенного потенціалу нілотинібу.

Під час 2-річного дослідження канцерогенності у щурів основним органом-мішенню непухлинних уражень була матка (розширення, судинна ектазія, гіперплазія ендотеліальних клітин, запалення та/або епітеліальна гіперплазія). Ознак канцерогенності при введенні нілотинібу у дозах 5, 15 та 40 мг/кг/д не було. Вплив (за AUC) найвищої дози представляв собою 2-3-кратний вплив на людину у стані спокою (800 мг/д нілотинібу).

Під час 26-тижневого дослідження канцерогенності у мишей Tg.rasH2, де нілотиніб вводили в дозах 30, 100 та 300 мг/кг/д, папіломи шкіри/карциноми були виявлені при дозі 300 мг/кг, що представляє собою 30-40-кратний вплив на людину (на основі AUC) у максимальній затвердженій дозі 800 мг/д (що вводиться по 400 мг двічі на добу). Рівень, що не викликає видимих негативних ефектів (щодо пухлинних уражень шкіри), становив 100 мг/кг/д, що представляє собою приблизно від 10-20-кратний вплив на людину у максимальній затвердженій дозі 800 мг/д (що вводиться по 400 мг двічі на добу). Основними органами-мішеннями непухлинних уражень були шкіра (епідермальна гіперплазія), зуби у процесі росту (дегенерація/атрофія емалевого органа верхніх різців і запалення ясен/одонтогенного епітелію різців) і тимус (збільшення частоти та/або тяжкості зниження рівня лімфоцитів).

Нілотиніб не був тератогенним, але проявляв ембріо- і фетотоксичність при дозах, що також є токсичними для матері. Підвищена частота випадків втрати зародка у післяімплантаційний період 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. У дослідженнях до- та післяпологового розвитку у щурів при введенні матерям нілотиніб викликав зниження маси тіла у потомства з відповідними змінами фізичних параметрів розвитку, а також зниження індексів спаровування і фертильності у потомстві. Експозиція нілотинібу у самок при рівнях, що не викликають побічних реакцій, була переважно нижчою або дорівнювала експозиції у людини при застосуванні дози 800 мг/добу.

У ході дослідження 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. Крім стандартних параметрів дослідження, оцінювали основні етапи розвитку, впливу на ЦНС, спаровування і фертильності. Виходячи зі зниження маси тіла у обох статей та уповільнений розвиток крайньої плоти у самців (що може бути пов'язано зі зменшенням ваги), вважається, що 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.

Впливу на кількість/рухливість сперматозоїдів або фертильність у самців і самок щурів, що отримували максимальні протестовані дози, які приблизно в 5 разів перевищують рекомендовану дозу для людини, не відзначено.

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.

## **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.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до нілотинібу та інших компонентів препарату.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Нілотиніб можна застосовувати за клінічними показниками у комбінації з гематопоетичними факторами росту, такими як еритропоетин або колоній-стимулюючий фактор гранулоцитів (G-CSF). При клінічній необхідності його можна застосовувати з гідроксисечовиною або анагрелідом.

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 СYP3A4 і/або Pgp.

#### ***Препарати, що можуть підвищувати концентрацію нілотинібу у сироватці крові***

Одночасне застосування нілотинібу з іматинібом (субстрат і модератор Pgp і СYP3A4 спричинювало слабку інгібуючу дію на СYP3A4 і/або Pgp. При одночасному застосуванні обох препаратів, АUC іматинібу збільшувалось на 18-39 %, а АUC нілотинібу – на 18-40 %.

Біодоступність нілотинібу у здорових добровольців підвищувалася в 3 рази при одночасному застосуванні із сильним інгібітором СYP3A4 кетоконазолом. Таким чином, слід уникати супутнього лікування із застосуванням сильних інгібіторів СYP3A4 (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 СYP3A4 або з відсутністю такої дії.

#### ***Препарати, що можуть знижувати концентрацію нілотинібу у сироватці крові***

Ріфампіцин, потужний індуктор СYP3A4, підвищує на 64 %  $C_{\max}$  та скорочує на 80 % АUC нілотинібу. Ріфампіцин та нілотиніб не повинні застосовувати одночасно.

Одночасне застосування індукторів СYP3A4 (наприклад фенітоїну, рифампіцину, карбамазепіну, фенобарбіталу і звіробою) може зменшити експозицію нілотинібу. У разі коли пацієнтам показані індуктори СYP3A4, слід розглянути можливість застосування альтернативних засобів з менш вираженою здатністю індукувати ферменти.

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 % АUC<sub>0-∞</sub>). У разі потреби Нілотиніб можна застосовувати одночасно з езомепразолом або іншими інгібіторами протонної помпи.

У ході проведення досліджень здоровим добровольцям не спостерігали значних змін у фармакокінетиці нілотинібу, якщо дозу 400 мг Нілотиніб одноразово приймали через 10 годин після фамотидину або за 2 години до нього. Таким чином, коли є необхідним одночасне застосування H<sub>2</sub> блокатора, останній можна приймати приблизно за 10 годин до застосування Нілотиніб або через 2 години після цього.

У ході подібних досліджень при застосуванні антацидних засобів (алюмінію гідроксид/ магнію гідроксид/ симетикон) за 2 години до або після застосування дози 400 мг одноразово не спостерігалось значних змін у фармакокінетиці нілотинібу. Таким чином, коли є необхідним одночасне застосування антацидів, останні можна приймати приблизно за 2 години до застосування Нілотиніб або через 2 години після цього.

### 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).

У пацієнтів з ХМЛ нілотиніб, що застосовувався у дозі 400 мг двічі на день протягом 12 днів, підвищував експозицію мідазоламу (субстрату CYP3A4), що застосовувався перорально, в 2,6 рази та 2 рази відповідно. Нілотиніб є помірним інгібітором CYP3A4. Як результат, експозиція інших препаратів, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад певні інгібітори ГМГ-СоА редуктази), може бути підвищена при сумісному застосуванні з нілотинібом. При сумісному застосуванні з нілотинібом препаратів, що є субстратами CYP3A4 і які мають низький терапевтичний індекс (наприклад, алфентаніл, циклоспорин, дигідроерготамін, ерготамін, фентаніл, сиролімус, такролімус), може бути необхідним належний моніторинг та коригування дози.

### 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 спричиняти подовження інтервалу QT (включаючи хлорохін, халофантрин, кларитриміцин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил і пімозид).

### Взаємодії з їжею

У разі застосування разом з їжею абсорбція та біодоступність нілотинібу підвищуються, 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.

### **Особливості застосування.**

Для дозування 150мг

### Мієлосупресія

Лікування із застосуванням Нілотиніб 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 Нілотиніб або зниженням дози.

### Подовження інтервалу QT

Отримані 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 Rh+ 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 дослідженні за участю здорових добровольців з експозицією, порівнянною з експозицією у пацієнтів, усереднене за часом середнє значення зміни Q-TcF від початкового рівня, за

винятком плацебо, становило 7 мс ( $ДІ \pm 4$  мс). У жодного з учасників тривалість Q-TcF не перевищувала 450 мс. Крім того, під час дослідження не зафіксовано випадків клінічно значущої аритмії. Зокрема, не виявлено епізодів двобічної шлуночкової тахікардії (тимчасової або стійкої).

Можливе значне подовження інтервалу Q-T у випадках, коли препарат Нілотиніб застосовують неправильно: одночасно з сильними інгібіторами СYP 3A4 та/або з лікарськими препаратами, які подовжують інтервал Q-T, та/або з їжею. Наявність гіпокаліємії та гіпомангіємії може додатково посилювати цей ефект. Подовження інтервалу Q-T може призводити до летального наслідку.

Для дозування 200мг

#### Мієлосупресія

Лікування із застосуванням Нілотиніб 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 Нілотиніб або зниженням дози.

#### Подовження інтервалу QT

Отримані 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). В клінічних дослідженнях епізоди двобічної шлуночкової тахікардії не спостерігалися.

У ході дослідження за участю здорових добровольців при експозиції, порівнянній з експозицією у хворих, середнє за часом значення зміни QTcF, за винятком плацебо, становило 7 мсек. ( $ДІ \pm 4$  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 Нілотиніб 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. Подовження інтервалу QT може призводити до летального наслідку.

#### Для дозування 150мг та 200мг

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

- пацієнтам з синдромом пролонгації QT;
- пацієнтам 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 Нілотиніб і в подальшому за клінічними показаннями. Гіпокаліємія або гіпомагніємія потребують корекції до призначення препарату Нілотиніб 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 імаїнібу, які застосовували Нілотиніб 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. Не було повідомлень про випадки раптової смерті в ході дослідження фази III при вперше діагностованій Ph+ ХМЛ-ХФ.

#### Затримка рідини

Тяжкі форми затримки рідини, такі як плевральний випіт, набряк легенів та перикардальний випіт спостерігались нечасто (від 0,1 до 1%) у дослідженні III фази пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ. Подібні явища спостерігались у постмаркетинговий період. Слід ретельно досліджувати непередбачене швидке збільшення ваги тіла. При появі ознак значної затримки рідини під час лікування нілотинібом, необхідно оцінити причину цього явища та призначити пацієнту відповідну терапію.

#### Серцево-судинні явища

Серцево-судинні явища було зареєстровано в рандомізованому дослідженні нілотинібом фази III у пацієнтів з вперше діагностованою ХМЛ та спостерігались в пост-маркетингових звітах. При середній тривалості терапії 60,5 місяця в клінічних дослідженнях випадки серцево-судинних явищ 3/4 ступеня включали оклюзійні захворювання периферичних артерій (1,4% і 1,1% при застосуванні 300 мг та 400 мг два рази на день відповідно), ішемічну хворобу серця (2,2 % і 6,1% при застосуванні 300 мг та 400 мг два рази на день відповідно) та ішемічні судинні явища (1,1% та 2,2% при застосуванні 300 мг та 400 мг два рази на день, відповідно). Якщо виникають гострі ознаки або симптоми серцево-судинних явищ, пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря. Стан серцево-судинної системи пацієнтів має бути оцінено, і фактори ризику з боку серцево-судинної системи слід спостерігати та контролювати під час терапії препаратом Нілотиніб у відповідності із стандартами лікування.

#### Реактивація гепатиту В

Реактивація гепатиту В у пацієнтів, які є хронічними носіями цього вірусу, відбувалася після того, як ці пацієнти отримували інгібітори BCR-ABL-тирокінази.

У деяких випадках це спричиняло гостру печінкову недостатність або гепатит з фульмінантним перебігом, що призводило до трансплантації печінки або летальних наслідків. Перед початком лікування пацієнтів необхідно обстежити на наявність HBV-інфекції.

Перед початком лікування пацієнтів з позитивною серологічною реакцією на гепатит В (включаючи пацієнтів з хворобою в активній фазі) та пацієнтів, у яких визначена наявність HBV-інфекції, слід направити на консультацію до інфекціоністів та гепатологів, які мають досвід лікування гепатиту В. Носіїв вірусу гепатиту В, які потребують лікування за допомогою препарату Нілотиніб, слід ретельно перевіряти на предмет наявності симптомів активної інфекції гепатиту В під час лікування та протягом декількох місяців після закінчення терапії.

#### Лабораторні тести та моніторинг

##### Ліпідний профіль крові

У дослідженні Фази III у пацієнтів із вперше діагностованою ХМЛ у 1,1 % пацієнтів, що отримували 400 мг нілотиніб двічі на день, встановлено підвищення рівня холестерину

3-4 ступеня; однак у групі пацієнтів, що отримували 300 мг нілотинібу двічі на день, підвищення рівня холестерину 3-4 ступеню не відзначено. Рекомендується визначати профіль ліпідів до початку терапії препаратом, та проводити моніторинг через 3 та 6 місяців після початку лікування та, що найменше, щорічно при тривалому лікуванні. При виникненні необхідності лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (ліпідознижувальними засобами), перед початком

лікування слід ознайомитись із особливостями взаємодії даних засобів, оскільки певні інгібітори ГМГ-КоА-редуктази метаболізуються тим же шляхом, що і СУРЗА4.

#### Глюкоза крові

У дослідженні фази III у пацієнтів із вперше діагностованою ХМЛ у 6,9 % пацієнтів, що отримували 400 мг нілотинібу двічі на день, та у групі пацієнтів (7,2 %), що отримували 300 мг нілотинібу двічі на день, встановлено підвищення рівня глюкози 3 – 4 ступеня. Рекомендується проводити оцінку рівня глюкози до початку терапії препаратом, протягом лікування та за відповідними клінічними показаннями. При виникненні необхідності лікування слід застосовувати стандартні схеми лікування.

#### Взаємодія з лікарськими засобами

Слід уникати призначення Нілотиніб разом із сильними інгібіторами СУРЗА4 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 Нілотинібом. Якщо тимчасове переривання застосування Нілотиніб неможливе, показане ретельне спостереження за станом пацієнта для виявлення подовження інтервалу QT.

Одночасне застосування Нілотиніб з препаратами, що є потужними індукторами СУРЗА4 (наприклад фенітоїном, рифампіцином, карбамазепіном, фенобарбіталом та звіробоем), ймовірно, призводитиме до клінічно значущого зниження експозиції нілотинібу. Таким чином, для одночасного застосування пацієнтам, які застосовують Нілотиніб, слід обирати альтернативні терапевтичні засоби з менш вираженою здатністю індукувати СУРЗА4.

#### Вплив їжі

Їжа підвищує біодоступність нілотинібу. Препарат Нілотиніб 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 СУРЗА4 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 аланінамінотрансферази і/або аспартатамінотрансферази, що більше ніж у 2,5 рази (або більше ніж у

5 разів, за наявності захворювання) перевищують верхню межу норми і/або рівнем загального білірубину, 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 Нілотиніб.

#### Лактоза

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Немає відповідних даних щодо застосування Нілотиніб вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності. Не слід застосовувати Нілотиніб під час вагітності, за винятком випадків нагальної 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 препарату Нілотиніб та протягом двох тижнів після закінчення терапії.

*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 Нілотиніб, оскільки не можна виключити існування ризику для дитини.

*Фертильність.* У дослідженнях на тваринах не було виявлено впливу на фертильність самців та самок щурів.

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

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.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### Для дозування 150 мг

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

#### Дозування

Рекомендована доза препарату Нілотиніб становить 300 мг двічі на добу. Терапію необхідно продовжувати, доки пацієнт відповідає на лікування.

Для застосування дози 400 мг двічі на день (див. «Корекцію дози» нижче) використовують тверді капсули 200 мг. Якщо пацієнт пропустив прийом дози, не слід приймати додаткову дозу, а прийняти наступну дозу відповідно до призначення.

#### *Корекція дози*

Можлива тимчасова відміна лікування або зменшення дози препарату Нілотиніб для зниження гематологічної токсичності (нейтропенія, тромбоцитопенія), яка не пов'язана з самою лейкемією.

## Корекція дози при нейтропенії та тромбоцитопенії

Вперше діагностовано ХМЛ в хронічній фазі. Доза 300 мг двічі на добу	АКН* $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ та/або кількість тромбоцитів $<50 \cdot 10^9/\text{л}$	1. Припинити прийом Нілотиніб та контролювати формулу крові. 2. Поновити прийом протягом двох тижнів у попередній дозі, якщо АКН $>1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ та/або кількість тромбоцитів $>50 \cdot 10^9/\text{л}$ . 3. Якщо показники крові залишаються низькими, може потребуватися зменшення дози до 400 мг один раз на добу.
--	--	--

\*АКН – абсолютна кількість нейтрофілів

Якщо виникає клінічно значуща помірна або тяжка негематологічна токсичність, лікування препаратом слід припинити, а після нормалізації стану можливе поновлення прийому препарату в дозі 400 мг 1 раз на добу. Якщо доцільно з клінічної точки зору, слід спробувати знову підвищити дозу до 300 мг двічі на добу.

При підвищенні сироваткової ліпази до 3–4 ступеня дозу знижують до 400 мг один раз на добу або припиняють прийом препарату. Рівні сироваткової ліпази слід контролювати щомісяця або за клінічними показаннями.

При підвищенні рівня білірубину або печінкових трансаміназ до 3–4-го ступеня слід зменшити дозу до 400 мг один раз на добу або припинити застосування препарату. Рівень білірубину та печінкових трансаміназ слід контролювати щомісячно або за клінічними показаннями.

### *Пацієнти похилого віку*

Вік приблизно 12% учасників клінічного дослідження становив 65 років та більше. Суттєвих відмінностей щодо ефективності та безпеки препарату у пацієнтів віком  $\geq 65$  років у порівнянні з дорослими пацієнтами у віці 18 – 65 років не виявлено.

### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Клінічних досліджень за участю пацієнтів з порушенням функції нирок не проводили.

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

### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

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

### *Пацієнти з захворюваннями серця*

З клінічних досліджень виключали пацієнтів з неконтрольованими або тяжкими захворюваннями серця (наприклад, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, нестабільна стенокардія або клінічно значуща брадикардія). Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з такими захворюваннями серця.

Під час терапії препаратом Нілотиніб було зареєстровано підвищення загального рівня холестерину в сироватці крові. Ліпідні профілі слід визначити до початку терапії препаратом Нілотиніб, оцінюючи через 3 та 6 місяців після початку терапії та принаймні 1 раз на рік під час тривалої терапії.

Під час терапії препаратом Нілотиніб було зареєстровано підвищення рівня глюкози в крові. Рівень глюкози в крові слід оцінювати до початку терапії препаратом Нілотиніб та контролювати його протягом курсу лікування.

### Спосіб застосування

Препарат Нілотиніб слід застосовувати 2 рази на добу, з інтервалом приблизно 12 годин; препарат не слід приймати під час їди. Тверді капсули ковтають цілими, запиваючи водою. Не можна їсти принаймні за 2 години до прийому дози та щонайменше протягом однієї години

після прийому.

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

#### Для дозування 200мг

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

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

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

Для застосування дози 300 мг двічі на день використовують тверді капсули 150 мг.

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

Може виникнути необхідність тимчасового припинення застосування препарату Нілотиніб або зменшення дози препарату при проявах гематологічної токсичності (нейтропенія та тромбоцитопенія), яка не пов'язана з самою лейкемією.

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 <sup>1</sup> <1*10 <sup>9</sup> /л і/або кількість тромбоцитів <50*10 <sup>9</sup> /л	Припинити застосування препарату Нілотиніб і контролювати формулу крові. Відновити застосування препарату протягом 2 тижнів у попередній дозі за умови, що АКН >1*10 <sup>9</sup> /л і/або тромбоцити >50*10 <sup>9</sup> /л. 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 іматинібу при дозі 400 мг двічі на добу (для таблеток 200 мг).	АКН <sup>1</sup> <0,5*10 <sup>9</sup> /л і/або кількість тромбоцитів <10*10 <sup>9</sup> /л	Припинити застосування препарату Нілотиніб і контролювати формулу крові. Відновити застосування препарату протягом 2 тижнів у попередній дозі за умови, що АКН >1*10 <sup>9</sup> /л і/або кількість тромбоцитів >20*10 <sup>9</sup> /л. Якщо кількість клітин крові залишається низькою, може бути потрібним зниження дози до 400 мг один раз на добу.

<sup>1</sup>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 Ph+ ХМЛ-ХФ) або до 400 мг (Ph+ 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  $\geq$  65 років порівняно з дорослими пацієнтами віком від 18 до 65 років не спостерігалось.

*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.

Були повідомлення щодо підвищення рівня холестерину у сироватці крові при лікуванні препаратом. Тому перед початком лікування необхідно визначати рівень холестерину та проводити моніторинг через 3 та 6 місяців після початку лікування та, що найменше, щорічно при тривалому лікуванні.

Були повідомлення щодо підвищення концентрації глюкози у крові при лікуванні препаратом. Тому перед початком лікування, а також протягом лікування необхідно проводити моніторинг концентрації глюкози у крові.

Спосіб застосування

Препарат Нілотиніб 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.

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.

*Діти.*

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

***Передозування.***

Отримано окремі повідомлення про випадки навмисного передозування нілотинібу, коли неуточнену кількість капсул Нілотиніб 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.

## ***Побічні реакції.***

### Дозування 150 мг

Дані, наведені нижче, відображають вплив препарату Нілотиніб під час рандомізованого дослідження III фази за участю 279 пацієнтів із вперше діагностованою Ph + ХМЛ в хронічній фазі, які отримували рекомендовану дозу препарату 300 мг двічі на добу.

Середня експозиція становила 60,5 місяця (від 0,1 до 70,8 місяця).

Найчастішими ( $\geq 10\%$ ) негематологічними побічними реакціями на препарат (ПРП) були висип, свербіж, головний біль, нудота, стомлюваність, алопеція, міальгія та біль у верхніх відділах живота. Більшість із цих ПРП були легкими або помірними за тяжкістю (ступінь 1 або 2). Запор, діарея, сухість шкіри, астения, м'язові спазми, артралгія, біль у животі, блювання, периферичні набряки, диспепсія та біль у кінцівках спостерігалися менш часто ( $\leq 10\%$  і  $\geq 5\%$ ) і були легкою або помірною тяжкості, контрольованими і в більшості випадків не вимагали зниження дози.

Гематологічні токсичні прояви, які виникають під час лікування, включають мієлосупресію: тромбоцитопенію (18%), нейтропенію (15%) та анемію (8%). Біохімічні побічні реакції включають підвищення рівнів аланінтрансферази (24%), гіпербілірубінемію (16%), підвищення рівнів аспартаттрансферази (12%), підвищення рівня ліпази (11%), підвищення рівня білірубину в крові (10%), гіперглікемію (4%), гіперхолестеринемію (3%) та гіпертригліцеридемію ( $< 1\%$ ).

Плевральні і перикардіальні випоти незалежно від причини спостерігались у 1% та  $< 1\%$  пацієнтів, які застосовували препарат Нілотиніб у дозі 300 мг 2 рази на добу. Шлунково-кишкові кровотечі з різних причини спостерігались у 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 мс.

У жодного з пацієнтів усіх груп лікування абсолютна тривалість QTcF не перевищувала 500 мс. Подовження QTcF, що перевищує 60 мс, зафіксовано у  $< 1\%$  пацієнтів. Зниження від початкового рівня середньої фракції викиду лівого шлуночка під час лікування не спостерігалось. 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.

Припинення лікування внаслідок небажаних реакцій на препарат спостерігалось у 10% пацієнтів.

### 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 Нілотиніб, 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 ( $\geq 5\%$ усіх пацієнтів)*

Дозування 150 мг

Клас системи органів	Частота	Побічні реакції	Всі ступені	Ступінь 3–4
			%	%
Порушення з боку нервової системи	Дуже часто	Головний біль	16	2
Порушення з боку шлунково–кишкового тракту	Дуже часто	Нудота	14	<1
	Дуже часто	Біль у верхній частині живота	10	1
	Часто	Запор	10	0
	Часто	Діарея	9	<1
	Часто	Біль у животі	6	0
	Часто	Блювота	6	0
	Часто	Диспепсія	5	0
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто	Висип	33	<1
	Дуже часто	Свербіж	18	<1
	Дуже часто	Алопеція	10	0
	Часто	Сухість шкіри	10	0
Порушення з боку Скелетно–м'язових та сполучних тканин	Дуже часто	Міалгія	10	<1
	Часто	М'язові спазми	9	0
	Часто	Артралгія	8	<1
	Часто	Біль у кістках	5	<1
Загальні порушення	Дуже часто	Втома	12	0
	Часто	Астенія	9	<1
	Часто	Периферичний набряк	5	<1

В клінічних дослідженнях препарату Нілотиніб спостерігалися нижче перелічені побічні реакції з частотою менше 5%. Ці побічні реакції зазначено в порядку зменшення серйозності та розподілено на групи за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), рідко ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

#### *Інфекції та інфазії*

Часто: фолікуліт, інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі фарингіт, назофарингіт, риніт).

Частота невідома: інфекція вірусу герпесу, кандидоз порожнини рота, підшкірні абсцеси, анальний абсцес, дермофетія стопи, реактивація гепатиту В.

*Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи):*

Часто: папіломи шкіри.

Частота невідома: папіломи ротової порожнини, парапротеїнемія.

*Порушення з боку крові та лімфатичної системи*

Часто: лейкопенія, еозинофілія, лімфопенія.

Нечасто: панцитопенія.

Частота невідома: фебрильна нейтропенія.

*Порушення з боку імунної системи:*

Частота невідома: гіперчутливість.

*Порушення з боку ендокринної системи*

Частота невідома: вторинний гіперпаратиреоз.

*Порушення з боку метаболізму та харчування*

Дуже часто: гіпофосфатемія (у тому числі зниження рівня фосфору в крові).

Часто: цукровий діабет, гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, гіперкальціємія, зниження апетиту, гіпокальціємія, гіпокаліємія.

Нечасто: гіперкаліємія, дисліпідемія, подагра.

Частота невідома: гіперурикемія, гіпоглікемія, розлад апетиту.

*Порушення з боку психіки*

Часто: безсоння, депресія, неспокій.

Частота невідома: амнезія, дисфорія.

*Порушення з боку нервової системи*

Часто: запаморочення, гіпестезія, периферична нейропатія.

Нечасто: ішемічний інсульт, церебральний інфаркт, мігрень, парестезії.

Частота невідома: порушення мозкового кровообігу, стеноз базилярної артерії, синкопе, тремор, млявість, дизестезія, синдром неспокійних ніг, гіперестезія.

*Порушення з боку органів зору*

Часто: свербіж очей, кон'юнктивіт, сухість очей (у тому числі ксерофтальмія).

Нечасто: набряк повік, фотопсія, крововилив кон'юнктиви, гіперемія (склери, кон'юнктиви, ока).

Частота невідома: періорбітальний набряк, блефарит, біль в очах, хоріоретинопатія, алергічний кон'юнктивіт, захворювання поверхневих тканин ока.

*Порушення з боку органів слуху та лабіринту*

Часто: вертиго.

*Порушення з боку серця\**

Часто: стенокардія, аритмія (включаючи атріовентрикулярну блокаду, тахікардію, фібриляцію передсердь, вентрикулярну екстрасистолію, брадикардію), продовжений QT інтервал на ЕКГ, прискорене серцебиття, інфаркт міокарда.

Нечасто: серцева недостатність, ціаноз.

Частота невідома: зменшення фракції викиду, перикардіальний випіт, перикардит, діастолічна дисфункція, блокада лівої ніжки пучка Гіса.

\*спостерігалось при прийомі 300 мг двічі на день та/або 400 мг двічі на день у III фазі дослідження.

*Порушення з боку судинної системи*

Часто: гіпертонія, приливи.

Нечасто: гіпертонічний криз, кульгавість, оклюзійні захворювання периферичних артерій, атеросклероз.

Частота невідома: гематоми, стеноз периферичних артерій.

*Порушення з боку дихальної системи, органів грудної кліки та середостіння*

Часто: задишка, кашель.

Нечасто: плевральний випіт.

Частота невідома: задишка при фізичному навантаженні, плеврит, носова кровотеча, біль у ротоглотці.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту*

Часто: здуття живота, дискомфорт у животі, спотворення смаку, метеоризм.

Нечасто: панкреатит, гастрит, чутливість зубів.

Частота невідома: виразки стравоходу, виразка шлунка, біль у стравоході, стоматит, сухість у роті, ентероколіт, геморої, грижа діафрагми стравохідного отвору, ректальна кровотеча, запалення ясен.

*Порушення з боку гепатобіліарної системи*

Дуже часто: гіпербілірубінемія (у тому числі підвищення рівня білірубину в крові).

Часто: порушення функції печінки.

Нечасто: жовтяниця.

Частота невідома: токсичний гепатит.

*Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин*

Часто: еритема, гіпергідроз, синці, акне, дерматит (включаючи алергічний, ексфолювативний та вугровий), нічні потовиділення, екзема.

Нечасто: лікарський дерматит, болісні відчуття шкіри.

Частота невідома: мультиформна еритема, кропивниця, блістер, шкірні кісти, гіперплазія сальних залоз, набряк обличчя, атрофія шкіри, гіпертрофія шкіри, відлущування шкіри, гіперпігментація шкіри, знебарвлення шкіри, гіперкератоз, псоріаз.

*Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини*

Часто: біль у кістках, біль у спині, м'язова слабкість.

Нечасто: кістково-м'язовий біль, біль у боці.

*Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів*

Частота невідома: дизурія, полакіурія, хроматурія.

*Порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз*

Нечасто: еректильна дисфункція.

Частота невідома: гінекомастія, ущільнення в грудях, менорагія, набряк соска.

*Загальні порушення*

Часто: пірексія, біль у грудях (у тому числі несерцевий біль у грудях), дискомфорт у грудях.

Нечасто: біль, озноб, відчуття зміни температури тіла (у тому числі почуття гарячки, озноб), нездужання.

Частота невідома: набряк обличчя, локалізований набряк.

*Лабораторні дослідження*

Дуже часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартат-амінотрансферази, підвищення рівня ліпази, підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів (у тому числі низької щільності та високої щільності), підвищення рівня загального холестерину, підвищення рівня тригліцеридів в крові.

Часто: зниження рівня гемоглобіну, підвищення рівня амілази в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, збільшення ваги, підвищення рівня інсуліну в крові, зниження рівня глобулінів.

Частота невідома: підвищення рівня паратиреоїдного гормону в крові, зниження рівня інсуліну в крові, зниження рівня С-пептиду інсуліну, зниження ваги.

Таблиця 3 Відхилення лабораторних показників від норми 3–4 ступеня\*

	n=279 (%)
Гематологічні показники	
Мієлосупресія	
- Нейтропенія	12
- Тромбоцитопенія	10
- Анемія	4
Біохімічні показники	



- Підвищений рівень креатиніну	0
- Підвищений рівень ліпази	9
- Підвищений рівень СГОТ (АСТ)	1
- Підвищений рівень СГФТ (АЛТ)	4
- Гіпофосфатемія	7
- Підвищений рівень білірубіну (загальний)	4
- Підвищений рівень глюкози	7
- Підвищений рівень холестерину (загальний)	0
- Підвищений рівень тригліцеридів	0

### Опис окремих побічних реакцій

#### *Реактивація гепатиту В*

Повідомляється про реактивацію гепатиту В у пацієнтів після прийому інгібітору BCR-ABL-тирозинкінази (ІТК). У деяких випадках це спричиняло гостру печінкову недостатність або гепатит з фульмінантним перебігом, що призводить до необхідності трансплантації печінки або летальних наслідків.

#### Постмаркетинговий досвід

Наступні побічні реакції були визначені з постмаркетингового досвіду стосовно препарату Нілотиніб шляхом отримання спонтанних повідомлень, випадків, описаних в літературі, програм розширеного доступу, та клінічних досліджень відмінних від глобальних реєстраційних клінічних досліджень. Оскільки ці реакції добровільно отримані з популяції невизначеного розміру, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок впливу нілотинібу.

Рідкі випадки: Випадки синдрому лізису пухлини були зареєстровані у пацієнтів, що приймали препарат Нілотиніб.

#### Повідомлення про небажані реакції, що підозрюються

Повідомлення про небажані реакції, що підозрюються, після реєстрації лікарського засобу, є дуже важливими. Це дає можливість тривалого моніторингу співвідношення користь/ризик для лікарського засобу. Медичні працівники також повинні повідомляти про будь-які підозри щодо небажаних реакцій за допомогою національної системи інформування.

#### Дозування 200 мг

Дані, наведені нижче, відображають вплив препарату Нілотиніб загалом у 717 пацієнтів під час рандомізованого дослідження III фази, зокрема пацієнтів із вперше діагностованою Ph + ХМЛ в хронічній фазі, які отримували рекомендовану дозу препарату 300 мг двічі на добу (n=279), та під час відкритого багаточентрового дослідження II фази за участю пацієнтів з ХМЛ з резистентністю або непереносимістю іматинібу в хронічній фазі (n=321) та у прискореній фазі (ФА) (n=137), які отримували рекомендовану дозу препарату 400 мг двічі на добу.

У пацієнтів із вперше діагностованою ХМЛ в хронічній фазі.

Середня тривалість експозиції становила 60,5 місяця (від 0,1 до 70,8 місяця).

Найчастішими ( $\geq 10\%$ ) негематологічними побічними реакціями на препарат (ПРП) були висип, свербіж, головний біль, нудота, стомлюваність, алопеція, міальгія та біль у верхніх відділах живота. Більшість із цих ПРП були легкими або помірними за тяжкістю (ступінь 1 або 2). Запор, діарея, сухість шкіри, астения, м'язові спазми, артралгія, біль у животі, блювання, 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.

Гематологічні токсичні прояви, які виникають під час лікування, включають мієлосупресію: тромбоцитопенію (18%), нейтропенію (15%) та анемію (8%). Біохімічні побічні реакції включають підвищення рівнів аланінтрансферази (24%), гіпербілірубінемію (16%), підвищення рівнів аспартаттрансферази (12%), підвищення рівня ліпази (11%), підвищення рівня білірубину в крові (10%), гіперглікемію (4%), гіперхолестеринемію (3%) та гіпертригліцеридемію (<1%). Плевральні і перикардальні випоти незалежно від причин спостерігались у 2% та < 1 % пацієнтів відповідно, які застосовували препарат Нілотиніб у дозі 300 мг 2 рази на добу. Шлунково-кишкові кровотечі з різних причин спостерігалися у 3 % 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 мс.

У жодного з пацієнтів усіх груп лікування абсолютна тривалість QTcF не перевищувала 500 мс. Подовження QTcF, що перевищує 60 мс, зафіксовано у < 1 % пацієнтів. Зниження від початкового рівня середньої фракції викиду лівого шлуночка під час лікування не спостерігалось. 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.

Припинення лікування внаслідок небажаних реакцій на препарат спостерігалось у 10 % пацієнтів.

Пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА за наявності резистентності або непереносимості іматинібу

Дані, наведені нижче, відображають експозиції препарату Нілотиніб у 458 пацієнтів у відкритому багатоцентровому дослідженні II фази, зокрема за участю пацієнтів з ХМЛ при наявності резистентності або непереносимості іматинібу в хронічній фазі (n=321) та у фазі акселерації (n=137), які отримували рекомендовану дозу препарату 400 мг двічі на добу.

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 кістках, периферичні набряки, астенія, 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 Нілотиніб, розвивались плевральні і перикардальні 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 мс, зафіксований у < 1% пацієнтів. Випадків двонаправленої шлуночкової тахікардії (тимчасової або стійкої) не спостерігалось.

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 Нілотиніб, 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 ( $\geq 5\%$  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 імаїнібу (400 мг двічі на добу), n=458				
	60-місячний аналіз			24-місячний аналіз				
	Часто- та	Усі ступені %	Ступінь 3-4%	Часто- та	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	16	2	Дуже часто	15	1	2	<1
Шлунково-кишкові розлади								
Нудота	Дуже часто	14	<1	Дуже часто	20	<1	<1	<1
Біль у верхніх відділах живота	Дуже часто	10	1	Часто	5	<1	<1	0
Запор	Часто	10	0	Дуже часто	12	<1	<1	0
Діарея	Часто	9	<1	Дуже часто	11	2	2	<1
Біль у животі	Часто	6	0	Часто	6	<1	<1	<1
Бльовання	Часто	6	0	Дуже часто	10	<1	<1	0
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	Дуже часто	10	0	Часто	9	0	0	0
Сухість шкіри	Часто	10	0	Часто	5	0	0	0
Еритема	Часто	3	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
М'язові спазми	Часто	9	0	Часто	8	<1	<1	0
Артралгія	Часто	8	<1	Часто	7	<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	12	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

В клінічних дослідженнях препарату Нілотиніб спостерігалися нижче перелічені побічні реакції з частотою менше 5%. Ці побічні реакції зазначено в порядку зменшення серйозності та розподілено на групи за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), рідко ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

#### *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, реактивація гепатиту В.

#### *Доброякісні, злаякісні і неуточнені новоутворення*

часто – папілома шкіри;

невідомо частота – папілома ротової порожнини, парапротеїнемія.

#### *Порушення з боку крові і лімфатичної системи*

часто – лейкопенія, еозинofilія, фебрильна нейтропенія, лімфопенія, панцитопенія;

нечасто – тромбоцитопенія, лейкоцитоз.

#### *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 – 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, гіпертригліцеридемія;

нечасто – дегідратація, посилення апетиту, подагра, дисліпідемія;

частота невідома – гіперурикемія, гіпоглікемія.

#### *З боку психіки*

часто – депресія, безсоння, тривожність;

частота невідома – дезорієнтація, сплутаність свідомості, амнезія, дисфорія.

#### *З боку нервової системи*

часто – запаморочення, периферична нейропатія, парестезія, гіпестезія;

нечасто – внутрішньочерепний крововилив, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, церебральний інфаркт, мігрень, втрата свідомості (включаючи синкопе), тремор, порушення уваги, гіперестезія;

частота невідома – порушення мозкового кровообігу, набряк мозку, неврит зорового нерва, летаргія, дизестезія, синдром неспокійних ніг.

#### *З боку органів 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 – папілоєдема, хоріоретинопатія, диплопія, фотобіємія, набряк ока, блефарит, біль в очах, алергічний кон'юнктивіт, захворювання поверхні ока.

### *З боку органів слуху і лабіринту*

часто – вертиго;

частота невідома – погіршення слуху, біль у вухах, дзвін у вухах.

### *Порушення з боку серця*

Часто: стенокардія, аритмія (включаючи атріовентрикулярну блокаду, тремтіння серця, екстрасистолія, тахікардія, фібриляція передсердь, брадикардія), прискорене серцебиття, продовжений QT інтервал на ЕКГ.

Нечасто: серцева недостатність, інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, серцевий шум, перикардит, ціаноз.

Частота невідома: шлуночкова дисфункція, перикардит, зменшення фракції викиду.

### *Порушення з боку судинної системи*

Часто: гіпертонія, приливи, стеноз периферичних артерій.

Нечасто: гіпертонічний криз, оклюзійні захворювання периферичних артерій, кульгавість, стеноз артерій кінцівок, гематоми, атеросклероз.

Частота невідома: геморагічний шок, гіпотензія, тромбоз.

### *Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітини та середостіння*

Часто: задишка, задишка при фізичному навантаженні, носова кровотеча, кашель, дисфонія.

Нечасто: набряк легенів, плеврит, інтерстиціальна хвороба легенів, плевральний біль, плеврит, біль у гортані та глотці, подразнення горла.

Частота невідома: легенева гіпертензія, свист під час дихання, біль у ротоглотці.

### *Порушення з боку шлунково-кишкового тракту*

Часто: панкреатит, дискомфорт у животі, здуття живота, спотворення смаку, метеоризм.

Нечасто: шлунково-кишкові кровотечі, мелена, виразки ротової порожнини, шлунково-стравохідний рефлюкс, стоматит, біль у стравоході, сухість у роті, гастрит, чутливість зубів.

Частота невідома: виразки шлунково-кишкового тракту з перфорацією, заочеревинна кровотеча, гематемезис, виразка шлунка, езофагіт виразковий, часткова непрохідність кишечника, ентероколіт, геморої, грижа діафрагми стравохідного отвору, ректальні кровотеча, запалення ясен.

### *Порушення з боку гепатобіліарної системи*

Дуже часто: гіпербілірубінемія (у тому числі підвищення рівня білірубіну в крові).

Часто: порушення функції печінки.

Нечасто: гепатотоксичність, токсичний гепатит, жовтяниця.

Частота невідома: холестаза, гепатомегалія.

### *Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин*

Часто: нічні потовиділення, екзема, кропив'янка, гіпергідроз, синці, акне, дерматит (включаючи алергічний, ексфолювативний та вугровий).

Нечасто: ексфолювативний висип, лікарський дерматит, болісні відчуття шкіри, екхімози, набряк обличчя.

Частота невідома: мультиформна еритема, вузлувата еритема, виразки шкіри, долонно-підшовний синдром, еритродізестезія, петехії, світлочутливість, блістер, шкірні кісти, гіперплазія сальних залоз, атрофія шкіри, знебарвлення шкіри, відлущування шкіри, гіперпигментація шкіри, гіпертрофія шкіри, гіперкератоз, псоріаз.

### *Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини*

Часто: кістково-м'язовий біль у грудях, кістково-м'язовий біль, біль в спині, біль у боці, біль у шії, м'язова слабкість.

Нечасто: м'язово-скелетна скованість, набряклість суглобів.

Частота невідома: артрит

### *Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів*

Часто: полакіурія.

Нечасто: дизурія, позиви до сечовипускання, ніктурія.

Частота невідома: ниркова недостатність, гематурія, нетримання сечі, хроматурія.

### *Порушення з боку репродуктивної системи*

Нечасто: біль у грудях, гінекомастія, еректильна дисфункція.

Частота невідома: затвердіння в молочній залозі, менорагія, набряклість сосків.

#### *Загальні порушення*

Часто: біль у грудній клітці (у тому числі екстракардіальний біль), біль, пірексія, дискомфорт у грудях, нездужання.

Нечасто: набряк обличчя, гравітаційний набряк, грипоподібне захворювання, озноб, відчуття зміни температури тіла (у тому числі почуття гарячки, озноб).

Частота невідома: локалізований набряк.

#### *Лабораторні дослідження*

Дуже часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартат-амінотрансферази, підвищення рівня ліпази, підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів (у тому числі низької щільності та високої щільності), підвищення рівня загального холестерину, підвищення рівня тригліцеридів у крові.

Часто: зниження рівня гемоглобіну, підвищення рівня амілази в крові, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня креатиніну фосфокінази в крові, зниження ваги, збільшення ваги, підвищення рівня інсуліну в крові, зниження рівня глобулінів.

Нечасто: підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, зниження рівня глюкози в крові, підвищення рівня сечовини в крові.

Частота невідома: підвищення рівня тропоніну, підвищення рівня некон'югованого білірубину в крові, зниження рівня інсуліну в крові, зниження рівня С-пептиду інсуліну, підвищення рівня паратиреоїдного гормону в крові.

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

#### Відхилення від норми лабораторних показників.

	Уперше діагностована Rh+ ХМЛ-ХФ	Резистентність або непереносимість Rh+	
	НІЛОТИНІБ 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 рівня креатиніну	0	1	<1
- підвищення рівня ліпази	9	18	18
- підвищення рівня АСТ	1	3	2
- підвищення рівня АЛТ	4	4	4
- гіпофосфатемія	7	17	15
- підвищення рівня білірубину (загального)	4	7	9
- підвищений рівень глюкози	7	12	6
- підвищений рівень холестерину (загальний)	0	**	**
- підвищений рівень тригліцеридів			

---

0	**	**
---	----	----

---

\*\*Даних немає.

### Опис окремих побічних реакцій

#### 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 імаїнібу або його непереносимості, які мали в анамнезі захворювання серця або істотні фактори ризику розвитку серцевих захворювань.

#### Реактивація гепатиту В

Повідомляється про реактивацію гепатиту В у пацієнтів після прийому інгібітору BCR-ABL-тирозинкінази (ІТК). У деяких випадках це спричиняло гостру печінкову недостатність або гепатит з фюльмінантним перебігом, що призводить до необхідності трансплантації печінки або летальних наслідків.

#### Постмаркетинговий досвід

Наступні побічні реакції виявлено на підставі спонтанних повідомлень, літературних даних, програм розширеної оцінки та клінічних досліджень, що не входили до загальних реєстраційних випробувань. Оскільки про ці реакції повідомлялось для популяцій не визначеного розміру, не завжди можливо реально встановити їх частоту або причинно-наслідковий зв'язок із нілотинібом.

Рідкі реакції: повідомлялось про випадки синдрому лізису пухлини у пацієнтів, які застосовували Нілотиніб.

#### Повідомлення про передбачувані побічні реакції

Після реєстрації медичного продукту важливими є повідомлення про підозрювані побічні реакції. Це дозволяє продовжити моніторинг співвідношення користь/ризик медичного продукту. Фахівців охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.