

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Нилотиниб-Промомед, 150 мг, капсулы.

Нилотиниб-Промомед, 200 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нилотиниб.

Нилотиниб-Промомед, 150 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 150 мг нилотиниба (в виде малата).

Вспомогательное вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Нилотиниб-Промомед, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 200 мг нилотиниба (в виде малата).

Вспомогательное вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Нилотиниб-Промомед, 150 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус желтого цвета, крышка желтого цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул от белого до светло-желтого цвета. Допускается содержание комочков и столбиков, легко распадающихся при легком надавливании стеклянной палочкой, может иметь вид уплотненной массы в форме цилиндра.

Нилотиниб-Промомед, 200 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 00, корпус белого цвета, крышка белого цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул от белого до светло-желтого цвета. Допускается содержание комочков и столбиков, легко распадающихся при легком надавливании стеклянной палочкой, может иметь вид уплотненной массы в форме цилиндра.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Нилотиниб-Промомед показан к применению только у взрослых для лечения:

- Впервые выявленного положительного по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) в хронической фазе с возможностью отмены терапии при стабильном глубоком молекулярном ответе (МО) на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет.
- Положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелоидного лейкоза (Ph+ ХМЛ) в хронической фазе и фазе акселерации при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, с возможностью отмены терапии при стабильном глубоком МО на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет после смены лечения иматинибом на нилотиниб.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Нилотиниб-Промомед можно проводить только под наблюдением лечащего врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

Препарат Нилотиниб-Промомед доступен в двух дозировках: капсулы 150 мг и 200 мг. При необходимости коррекции дозы препарата до не кратной 150 мг, следует применять препарат Нилотиниб-Промомед, 200 мг, капсулы.

Лечение впервые выявленного Ph+ ХМЛ в хронической фазе у взрослых

Рекомендован прием препарата Нилотиниб-Промомед в дозе 300 мг 2 раза в сутки (каждые 12 часов).

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

Возможность отмены терапии у пациентов с впервые выявленным Ph+ ХМЛ в хронической фазе при стабильном глубоком МО 4.5 на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет.

У пациентов, получавших терапию препаратом Нилотиниб-Промомед в дозе 300 мг 2 раза в сутки в течение предшествующих 3 лет и достигших глубокого МО, стабильного на протяжении минимум 1 года непосредственно перед прекращением лечения препаратом, возможна отмена терапии. Прекращение лечения препаратом должен инициировать только врач с опытом лечения пациентов с ХМЛ.

У пациентов, для которых рассматривается возможность отмены терапии препаратом, следует контролировать уровень транскрипта BCR-ABL и показатели общеклинического

анализа крови с определением лейкоцитарной формулы ежемесячно в течение первого года, затем каждые 6 недель в течение второго года и далее каждые 12 недель.

Для пациентов, у которых выявлена потеря МО 4.0, но не большого молекулярного ответа (БМО) в течение периода без лечения, уровень транскрипта BCR-ABL следует контролировать каждые 2 недели до тех пор, пока уровень транскрипта BCR-ABL не вернется в диапазон между МО 4.0 и МО 4.5. Пациенты, у которых уровень транскрипта BCR-ABL сохраняется в диапазоне между БМО и МО 4.0 в течение как минимум 4 последовательных измерений, могут вернуться к первоначальному графику мониторинга. При потере БМО следует возобновить терапию препаратом Нилотиниб-Промомед в течение 4 недель после диагностирования потери ремиссии. Лечение следует возобновлять в дозе 300 мг 2 раза в сутки или в уменьшенной дозе 400 мг 1 раз в сутки у пациентов, получавших уменьшенную дозу препарата перед прекращением терапии. При возобновлении лечения следует ежемесячно контролировать уровень транскрипта BCR-ABL вплоть до повторного достижения БМО.

Лечение Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб
Рекомендуемая доза препарата Нилотиниб-Промомед составляет 400 мг 2 раза в сутки (каждые 12 часов). Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

Возможность отмены терапии при стабильном глубоком молекулярном ответе (МО) 4.5 на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет после смены лечения иматинибом на нилотиниб

У пациентов, получавших терапию препаратом Нилотиниб-Промомед в течение предшествующих 3 лет и достигших глубокого МО, стабильного на протяжении минимум 1 года непосредственно до прекращения терапии препаратом, возможна отмена лечения. Прекращение терапии препаратом должен инициировать только врач с опытом лечения пациентов с ХМЛ.

У пациентов, для которых рассматривается возможность отмены терапии препаратом, следует контролировать уровень транскрипта BCR-ABL и показатели общеклинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы ежемесячно в течение первого года, затем каждые 6 недель в течение второго года и далее каждые 12 недель.

Для пациентов, у которых выявлена потеря МО 4.0, но не большого молекулярного ответа (БМО) в течение периода без лечения, уровень транскрипта BCR-ABL следует

контролировать каждые 2 недели до тех пор, пока уровень транскрипта BCR-ABL не вернется в диапазон между МО 4.0 и МО 4.5. Пациенты, у которых уровень транскрипта BCR-ABL сохраняется в диапазоне между БМО и МО 4.0 в течение как минимум 4 последовательных измерений, могут вернуться к первоначальному графику мониторинга. У пациентов с подтвержденной потерей МО 4.0 (2 последовательных анализа с интервалом 4 недели, подтверждающих потерю МО 4.0) или потерей БМО лечение препаратом следует возобновить в течение 4 недель после диагностирования потери ремиссии. Терапию препаратом возобновляют в дозе 400 мг 2 раза в сутки. При возобновлении терапии следует ежемесячно контролировать уровень транскрипта BCR-ABL вплоть до повторного достижения предшествующих БМО или МО 4.0.

Соответствие критериям отмены терапии

У пациентов с подтвержденной экспрессией типичных транскриптов BCR-ABL e13a2/b2a2 или e14a2/b3a2 при соответствии критериям возможно рассмотрение вопроса об отмене терапии. Наличие типичных транскриптов BCR-ABL необходимо для возможности определения уровня их экспрессии, глубины МО и оценки возможной потери молекулярной ремиссии после прекращения терапии препаратом.

Контроль после прекращения терапии

У пациентов, для которых рассматривается возможность отмены терапии препаратом, мониторинг уровня транскрипта BCR-ABL необходимо проводить при помощи диагностического количественного теста, валидированного для определения МО с минимальной чувствительностью МО, равному 4.5. Уровень транскрипта BCR-ABL следует определять перед отменой терапии, а также на протяжении периода без лечения.

При потере БМО или подтвержденной потере МО 4.0 (два последовательных анализа с интервалом 4 недели, подтверждающих потерю МО 4.0) следует возобновить лечение препаратом в течение 4 недель после диагностирования потери ремиссии. Для определения возможной потери МО необходимо регулярно и часто определять уровень транскрипта BCR-ABL и проводить общеклинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы.

Пациентам, которые не смогли достигнуть БМО спустя три месяца после возобновления лечения, необходимо провести исследование на определение мутаций киназного домена гена BCR-ABL.

Пропуск дозы

В случае пропуска очередной дозы не следует принимать препарат дополнительно, следующую дозу принимают в назначенное время.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных нежелательных явлений (НЯ) со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, нейтропения тяжелой степени)

При возникновении нейтропении и тромбоцитопении, не связанных с основным заболеванием, требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы, в зависимости от степени выраженности этих НЯ.

Таблица 1. Коррекция дозы препарата в случае возникновения нейтропении и тромбоцитопении

Впервые выявленный Ph+ ХМЛ в хронической фазе – 300 мг 2 раза в сутки	Снижение абсолютного числа нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$	1. Отмена препарата Нилотиниб-Промомед и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2 - х недель лечения препаратом Нилотиниб-Промомед в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число нейтрофилов $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или число тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$. 3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата Нилотиниб-Промомед до 400 мг 1 раз в сутки.
Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии в	Снижение абсолютного числа нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$	1. Отмена препарата Нилотиниб-Промомед и проведение регулярных клинических анализов крови.

хронической фазе – 400 мг 2 раза в сутки		2. Возобновление в течение 2 - х недель лечения препаратом Нилотиниб-Промомед в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число нейтрофилов $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или число тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$. 3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата Нилотиниб-Промомед до 400 мг 1 раз в сутки.
	Снижение абсолютного числа нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$	1.Отмена препарата Нилотиниб-Промомед и проведение регулярных клинических анализов крови. 2. Возобновление в течение 2 - х недель лечения препаратом Нилотиниб-Промомед в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число нейтрофилов $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или число тромбоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$. 3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение дозы препарата Нилотиниб-Промомед до 400 мг 1 раз в сутки.

*Коррекция режима дозирования при развитии серьезных негематологических
нежелательных явлений*

При развитии умеренно выраженных или тяжелых негематологических НЯ, связанных с приемом препарата, терапию препаратом Нилотиниб-Промомед следует прервать. После разрешения НЯ лечение препаратом может быть возобновлено в дозе 400 мг 1 раз в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы препарата до 300 мг 2 раза в сутки (у пациентов с впервые выявленным Rh+ ХМЛ в хронической фазе) или до 400 мг 2 раза в сутки (у пациентов Rh+ ХМЛ в хронической фазе при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии).

При увеличении активности липазы крови в 2 раза выше ВГН концентрации билирубина в 3 раза выше ВГН или «печеночных» трансаминаз в 5 раз выше ВГН дозу препарата Нилотиниб-Промомед рекомендуется снизить до 400 мг 1 раз в сутки или временно прервать терапию.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку при применении у пациентов с нарушениями функции печени не отмечалось значительного изменения фармакокинетических параметров нилотиниба, у пациентов данной категории не требуется коррекции режима дозирования препарата Нилотиниб-Промомед. Тем не менее, применять препарат у этих пациентов следует с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Нет данных по применению нилотиниба у пациентов с нарушением функции почек (концентрация креатинина в плазме крови в 1,5 раза > верхней границы нормы (ВГН)). Поскольку почки не играют существенной роли в выведении нилотиниба и его метаболитов, не ожидается снижения общего клиренса нилотиниба при применении препарата у пациентов данной категории.

Пациенты с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы

Поскольку клинические данные по применению нилотиниба у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца (в том числе нестабильной стенокардией, неконтролируемой хронической сердечной недостаточностью, выраженной брадикардией или недавно перенесенным инфарктом миокарда) отсутствуют, следует с осторожностью применять препарат у данных пациентов.

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

В клинических исследованиях пациенты в возрасте > 65 лет с впервые выявленным Rh+ ХМЛ в хронической фазе и Rh+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации с непереносимостью или резистентностью к предшествующей терапии, включая иматиниб,

составляли 12 % и 30 % от общего числа пациентов соответственно. Существенных отличий в эффективности и безопасности применения нилотиниба у пациентов данной категории в сравнении с пациентами в возрасте от 18 до 65 лет выявлено не было.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность нилотиниба у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Нилотиниб-Промомед следует принимать внутрь через 2 часа после еды. После приема препарата принимать пищу следует не ранее, чем через 1 час.

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

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

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

На фоне применения нилотиниба отмечалось увеличение общего холестерина в сыворотке крови. Рекомендовано определять липидный профиль до начала терапии препаратом Нилотиниб-Промомед, а также через 3 и 6 месяцев после начала лечения и минимум 1 раз в год при длительном применении.

На фоне применения нилотиниба отмечалось увеличение концентрации глюкозы в плазме крови. Следует оценивать концентрацию глюкозы в плазме крови до начала лечения и при необходимости во время лечения препаратом Нилотиниб-Промомед.

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

Следует проводить рутинный контроль ответа на терапию у пациентов с Rh⁺ ХМЛ, как во время применения препарата, так и в случае изменения терапии, с целью выявления субоптимального ответа на лечение, потери ответа, недостаточной приверженности пациента к лечению (комплаентности) или возможного лекарственного взаимодействия.

Коррекцию терапии следует проводить, основываясь на результатах мониторинга.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение должны осуществлять специалисты, имеющие опыт лечения ХМЛ.

Препарат Нилотиниб-Промомед следует с осторожностью применять у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT на ЭКГ: с врожденным удлинением интервала QT, с медикаментозно неконтролируемыми или тяжелыми заболеваниями сердца (включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию и клинически значимую брадикардию), с нарушениями функции печени, с панкреатитом (в том числе в анамнезе).

Препарат Нилотиниб-Промомед не следует применять одновременно с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или удлиняющими интервал QT, особенно у пациентов с гипокалиемией и гипомagneмией (возможно более выраженное удлинение интервала QT).

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

Миелосупрессия

Поскольку при применении препарата Нилотиниб-Промомед возможно развитие тромбоцитопении, нейтропении и анемии (наиболее часто у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации), следует проводить клинический анализ крови каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев терапии препаратом, а затем – ежемесячно или в случае клинической необходимости. Миелосупрессия, как правило, была обратимой и контролируемой. Нормализации количества тромбоцитов и нейтрофилов обычно удавалось достичь после временного прекращения терапии нилотинибом или снижения его дозы.

Случаи внезапной смерти

При применении нилотиниба в клинических исследованиях отмечались случаи (частота 0,1–1 %, градация – «нечасто») внезапной смерти пациентов с заболеваниями сердца или высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Эти пациенты часто имели сопутствующие заболевания и получали сопутствующую терапию. Нарушения

реполяризации желудочков могут являться дополнительным фактором риска. По данным пострегистрационных исследований расчетная частота спонтанных сообщений о случаях внезапной смерти составила 0,02 % на 1 пациента в год.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении нилотиниба в клинических исследованиях, а также в пострегистрационных исследованиях у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ отмечены случаи развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. НЯ 3 и 4 степени включали в себя окклюзию периферических артерий, ишемическую болезнь сердца и ишемические цереброваскулярные явления. При появлении соответствующих жалоб или симптомов острых нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Следует контролировать функцию сердечно-сосудистой системы, а также оценивать факторы риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на всем протяжении терапии препаратом Нилотиниб-Промомед.

Задержка жидкости

В клинических исследованиях у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ нечасто (0,1–1 %) отмечались тяжелые формы задержки жидкости, такие как выпот в плевральную полость, отек легких и выпот в полость перикарда. Сходные случаи были отмечены также и при применении препарата в клинической практике в пострегистрационном периоде. При внезапном и быстром увеличении массы тела у пациента, получающего лечение нилотинибом, следует провести тщательное обследование с целью выяснения причины. При появлении симптомов задержки жидкости тяжелой степени следует уточнить этиологию данного явления и провести соответствующее лечение.

Реактивация вируса гепатита В

У пациентов, являющихся носителями вируса гепатита В, возможна реактивация данного вируса после терапии препаратами ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы, такими как нилотиниб. В некоторых случаях при применении препаратов данного класса отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или летальному исходу.

Перед началом терапии препаратом всех пациентов следует обследовать на наличие вируса гепатита В. Следует также провести обследование пациентов, получающих терапию препаратом в настоящее время, на наличие инфицирования вирусом гепатита В с целью выявления носителей данного возбудителя. При получении положительного результата серологического тестирования (в том числе при активном инфекционном процессе) следует провести консультацию пациента у гепатолога и специалиста по лечению вирусного

гепатита В, как в случае перед началом терапии препаратом, так и пациентов, получающих терапию препаратом в настоящее время.

Состояние пациента, являющегося носителем вируса гепатита В, при необходимости лечения препаратом следует тщательно контролировать на предмет развития признаков и симптомов активного инфекционного процесса как во время терапии препаратом, так и в течение нескольких месяцев после ее окончания.

Лабораторный контроль у пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе, достигших глубокого молекулярного ответа

Соответствие критериям для отмены терапии

У пациентов с подтвержденной экспрессией типичных транскриптов BCR-ABL e13a2/b2a2 или e14a2/b3a2 при соответствии критериям возможно рассмотрение вопроса об отмене терапии. Наличие типичных транскриптов BCR-ABL необходимо для возможности определения уровня их экспрессии, глубины МО и оценки возможной потери молекулярной ремиссии после прекращения терапии препаратом.

Контроль после прекращения терапии

У пациентов, для которых рассматривается возможность отмены терапии препаратом, мониторинг уровня транскрипта BCR-ABL необходимо проводить при помощи диагностического количественного теста, валидированного для определения МО с минимальной чувствительностью МО, равному 4.5. Уровень транскрипта BCR-ABL следует определять перед отменой терапии, а также на протяжении периода без лечения.

При потере БМО или подтвержденной потере МО 4.0 (2 последовательных анализа с интервалом 4 недели, подтверждающих потерю МО 4.0) следует возобновить лечение препаратом в течение 4 недель после диагностирования потери ремиссии. Для определения возможной потери МО необходимо регулярно и часто определять уровень транскрипта BCR-ABL и проводить общеклинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы.

Контроль лабораторных данных

Липидный профиль сыворотки крови

В клиническом исследовании у 1,1 % пациентов с впервые выявленным Ph+ ХМЛ, получавших нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки, отмечалось значимое увеличение концентрации общего холестерина в сыворотке крови. Однако у пациентов, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, не отмечалось подобного повышения концентрации холестерина в сыворотке крови. Рекомендуется определять липидный профиль до начала терапии препаратом Нилотиниб-Промомед, а также через 3 и 6 месяцев после начала лечения, и минимум 1 раз в год при длительном применении.

Следует соблюдать осторожность при необходимости применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (гиполипидемическое средство) одновременно с препаратом Нилотиниб-Промомед, поскольку путь метаболических превращений ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы происходит при участии изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Концентрация глюкозы в плазме крови

В клиническом исследовании у 6,9 % пациентов с впервые выявленным Rh+ ХМЛ, получавших нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки, и у 7,2 % пациентов, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, отмечалось значимое увеличение концентрации глюкозы в плазме крови. Следует оценивать концентрацию глюкозы в плазме крови до начала лечения, а также, при необходимости, во время лечения препаратом Нилотиниб-Промомед.

Повышение активности липазы плазмы крови

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

Нарушения функции печени

При применении препарата Нилотиниб-Промомед рекомендуется проводить ежемесячный контроль функции печени (трансаминазы, билирубин).

Пациенты с гастрэктомией в анамнезе

Поскольку у пациентов с тотальной гастрэктомией в анамнезе биодоступность нилотиниба может быть снижена, необходим тщательный контроль состояния данных пациентов.

Синдром лизиса опухоли

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

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат Нилотиниб-Промомед из-за наличия лактозы в составе вспомогательных веществ.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

является субстратом для системы вывода многих лекарственных средств –

P - гликопротеина (P-ГП). На абсорбцию и последующую элиминацию нилотиниба могут повлиять препараты, действующие на изофермент CYP3A4 и/или P-ГП.

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию нилотиниба в плазме крови

В клинических исследованиях при применении нилотиниба вместе с иматинибом (субстрат и модератор изофермента CYP3A4 и P-ГП) оба препарата незначительно ингибировали изофермент CYP3A4 и P-ГП, при этом AUC иматиниба повышалась на 18-39 %, а AUC нилотиниба - на 18-40 %.

Биодоступность нилотиниба у здоровых добровольцев увеличивалась в 3 раза при одновременном применении с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом. Следует избегать одновременного применения нилотиниба с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом, ритонавиром, кларитромицином и телитромицином) и рассмотреть возможность альтернативной терапии лекарственными средствами, не ингибирующими или незначительно ингибирующими изофермент CYP3A4. При необходимости лечения препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, лечение препаратом Нилотиниб-Промомед должно быть, по возможности, приостановлено. При необходимости одновременного применения препарата Нилотиниб-Промомед с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, необходимо проводить тщательный индивидуальный контроль для выявления возможного удлинения интервала QTcF.

Следует также избегать одновременного применения препарата Нилотиниб-Промомед с грейпфрутовым соком и другими продуктами, являющимися известными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию нилотиниба в плазме крови

При применении нилотиниба у здоровых добровольцев вместе с индуктором изофермента CYP3A4 рифампицином (в дозе 600 мг/сут в течение 12 дней) отмечалось снижение системной экспозиции нилотиниба (AUC) приблизительно на 80 %.

Индукторы изофермента CYP3A4 могут усиливать метаболизм нилотиниба и снижать его концентрацию в плазме крови. При одновременном приеме с лекарственными средствами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4 (в том числе фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой продырявленный), возможно снижение концентрации нилотиниба. При необходимости терапии лекарственными средствами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4, следует рассмотреть возможность

терапии альтернативными препаратами или применения средств, оказывающих меньшее индуцирующее влияние на изофермент CYP3A4.

Растворимость нилотиниба pH-зависима, таким образом, при повышении pH (снижение кислотности) растворимость препарата уменьшается. У здоровых лиц с выраженным повышением pH на фоне приема эзомепразола (в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней) снижение всасывания нилотиниба было умеренным (уменьшение C_{max} и AUC на 27 % и 34 % соответственно). При необходимости препарат Нилотиниб-Промомед можно применять одновременно с эзомепразолом или другими ингибиторами протонной помпы.

В исследовании у здоровых добровольцев не было выявлено каких-либо существенных изменений в фармакокинетике нилотиниба при его приеме в дозе 400 мг через 10 часов после приема фамотидина и за 2 часа до приема фамотидина. Таким образом, если на фоне терапии препаратом Нилотиниб-Промомед применение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов является необходимым, их следует принимать за 10 часов до или через 2 часа после приема препарата Нилотиниб-Промомед.

В том же исследовании было показано, что применение антацидов (гидроксид алюминия/гидроксид магния/симетикон) за 2 часа до или через 2 часа после приема нилотиниба в дозе 400 мг также не изменяет фармакокинетику нилотиниба. Поэтому при необходимости применения антацидов их следует принимать за 2 часа до или примерно через 2 часа после приема препарата Нилотиниб-Промомед.

Влияние нилотиниба на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, применяемых в качестве сопутствующей терапии

Нилотиниб является конкурентным ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и UGT1A1 *in vitro*, при этом самое низкое значение константы ингибирования (K_i) составляет 0,13 мкмоль для CYP2C9. Исследования ферментативной индукции показывают, что нилотиниб *in vitro* можно рассматривать как индуктор активности изоферментов CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. У здоровых добровольцев применение нилотиниба вместе с варфарином (субстратом CYP2C9) не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина. При необходимости препарат Нилотиниб-Промомед следует применять одновременно с варфарином без увеличения противосвертывающего эффекта последнего. У пациентов с ХМЛ при одновременном применении 400 мг нилотиниба 2 раза в день на протяжении 12 дней и мидазолама (субстрат CYP3A4) системная экспозиция последнего при приеме внутрь увеличивалась в 2,6 раз. Нилотиниб является умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, в связи с чем при одновременном применении препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием изофермента CYP3A4 (например, некоторые ингибиторы

ГМГ-КоА редуктазы), их системная экспозиция может увеличиваться. При одновременном применении нилотиниба и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, имеющих узкий терапевтический индекс (в том числе, алфентанил, циклоспорин, диgidроэрготамин, эрготамин, фентанил, сиролimus, такролимус и др.), может потребоваться соответствующий контроль и коррекция дозы.

Антиаритмические препараты и другие лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT

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

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

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

При необходимости возможно применение препарата Нилотиниб-Промомед вместе со стимуляторами гемопоэза, такими как эритропоэтины, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, а также с гидроксикарбамидом и анагребидом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция

Во время терапии препаратом Нилотиниб-Промомед и как минимум в течение 2-х недель после завершения терапии пациентам, особенно женщинам детородного возраста, следует применять надежные методы контрацепции.

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использование эффективных методов контрацепции (индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение года применения контрацептива) составляет < 1) на протяжении всего курса применения препарата Нилотиниб-Промомед и спустя 2 недели после завершения терапии.

Беременность

Применение препарата Нилотиниб-Промомед при беременности противопоказано.

Лактация

Применение препарата Нилотиниб-Промомед в период грудного вскармливания противопоказано.

Основываясь на доклинических данных и учитывая период полувыведения нилотиниба у человека, составляющий 17 часов (диапазон: от 3,2 до 54,7 часа), в качестве меры предосторожности не рекомендуется грудное вскармливание во время лечения нилотинибом и в течение 2 недель после приема последней дозы препарата Нилотиниб-Промомед.

Фертильность

Данные по фертильности отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые нежелательные явления препарата Нилотиниб-Промомед, такие как головокружение или зрительные нарушения, а также другие нежелательные явления, могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Пациенты с впервые выявленным Rh+ ХМЛ

У пациентов с впервые выявленным Rh+ ХМЛ, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми ($\geq 10\%$) негематологическими НЯ, связанными с применением препарата, были: кожная сыпь, кожный зуд, головная боль, тошнота, повышенная утомляемость, алопеция, миалгия и боль в верхней части живота. Большинство НЯ были умеренно выражены. Менее часто ($< 10\%$ и $\geq 5\%$) наблюдались умеренно выраженные НЯ, такие как запор, диарея, сухость кожи, мышечные спазмы, боль в суставах, боль в животе, периферические отеки, рвота и астения. При применении нилотиниба в дозе 300 мг 2 раза в сутки плевральный и перикардиальный выпоты, вне зависимости от их этиологии, наблюдались у 1 % и $< 1\%$ пациентов соответственно. Желудочно-кишечные кровотечения, вне зависимости от этиологии, наблюдались у 3 % пациентов.

Гематологические НЯ, включая миелосупрессию: тромбоцитопения (18 %), нейтропения (15 %), анемия (8 %). Нарушения биохимических лабораторных показателей включают: увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (24 %), гипербилирубинемия (16,5 %), увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) (12 %), увеличение активности липазы (11 %), увеличение концентрации билирубина в крови (10 %), гипергликемию (4 %), гиперхолестеринемию (3 %), гипертриглицеридемию ($< 1\%$).

Отклонение среднего показателя QTcF, усредненного по времени, от исходного составляло 6 мс при применении нилотиниба в равновесном состоянии. Среди всех групп пациентов, получавших терапию препаратом, не отмечено абсолютного увеличения интервала QTcF > 500 мс, а также эпизодов желудочковой тахисистолической аритмии типа «пируэт» (torsade des pointes). Увеличение интервала QTcF на ≥ 60 мс от исходного зарегистрировано у < 1 % пациентов, получавших терапию препаратом. Не отмечено уменьшения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на 45 %, а также не отмечено уменьшения ФВЛЖ на 15 % и более от исходного. Среди всех групп не отмечено случаев внезапной смерти.

Отмена терапии в связи с НЯ потребовалась 10 % пациентов.

Пациенты с Rh+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации

У пациентов с Rh+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, получающих нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми (≥ 10 %) негематологическими НЯ, связанными с применением препарата, были: кожная сыпь, кожный зуд, тошнота, головная боль, повышенная утомляемость, запор, диарея, рвота и миалгия. Большинство вышеуказанных НЯ были слабо или умеренно выражены. Менее часто (< 10 % и ≥ 5 %) наблюдались слабо или умеренно выраженные НЯ, такие как алопеция, мышечный спазм, снижение аппетита, боль в суставах, боль в костях, боль в животе, периферические отеки и астения. Сердечная недостаточность наблюдалась у < 1 % пациентов. Плевральный и перикардиальный выпоты, как и их осложнения, наблюдались у < 1 % пациентов, принимающих нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки. Желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в мозг наблюдались у 1 % и < 1 % пациентов соответственно.

Удлинение интервала QTcF более 500 мс наблюдалось у < 1 % пациентов. Эпизоды желудочковой тахикардии типа «torsade des pointes» (кратковременных или длительных) не наблюдались.

Гематологические НЯ, включая миелосупрессию: тромбоцитопения (31 %), нейтропения (17 %), анемия (14 %).

Отмена терапии в связи с НЯ потребовалась 16 % пациентов с ХМЛ в хронической фазе и 10% пациентов в фазе акселерации.

Пациенты с Rh+ ХМЛ в хронической фазе, не достигшие МО 4.5 или более на фоне терапии иматинибом

Ниже приведены данные, полученные в клиническом исследовании при применении нилотиниба в дозе 400 мг 1 раз в сутки по сравнению с терапией иматинибом в дозе 400 мг или 600 мг в сутки в течение 48 недель у пациентов с Rh+ ХМЛ в хронической фазе после терапии иматинибом на протяжении предшествующих 2 лет. Пациенты, получавшие лечение иматинибом в данном клиническом исследовании, продолжали лечение

препаратом в той же дозе, как и на протяжении предшествующих 2 лет терапии. Медиана продолжительности терапии нилотинибом составляла 47,2 месяца по сравнению с медианой продолжительности терапии иматинибом 37,0 и 26,7 месяцев в дозе 400 мг и 600 мг соответственно.

Более часто, чем в группе иматиниба, у пациентов, получавших терапию нилотинибом, отмечались головная боль, кожная сыпь и кожный зуд, которые были зарегистрированы минимум у 20 % пациентов в группе нилотиниба. По сравнению с группой иматиниба, у пациентов, получавших терапию нилотинибом, чаще развивались НЯ, приводившие к временному или полному прекращению терапии или коррекции дозы препарата. У пациентов, получавших терапию нилотинибом, часто отмечались увеличение концентрации билирубина и активности трансаминаз. На протяжении 48 недель исследования зарегистрированы 3 летальных исхода на фоне терапии, из них 2 – на фоне терапии нилотинибом и 1 – на фоне лечения иматинибом. У 3 пациентов летальный исход наступил более чем через 28 дней после прекращения терапии исследуемым препаратом (1 – в группе нилотиниба и 2 – в группе иматиниба).

У 4 пациентов, получавших лечение нилотинибом, отмечено увеличение интервала QT > 450 мс на 8 сутки. Увеличение QT > 480 мс на фоне терапии нилотинибом не зарегистрировано. У 8 пациентов, получавших нилотиниб, отмечено увеличение интервала QT > 30 мс от исходного значения (7,9 %). На фоне терапии нилотинибом не отмечено увеличения интервала QT > 60 мс.

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции упорядочены по классам систем органов и категориям частоты встречаемости (см. таблицу 2). В рамках каждой группы по частоте проявления нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($> 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$) и неизвестно (оценка не может быть проведена по имеющимся данным).

Частота развития НР, отмечаемых более чем в 5 % случаев, представлена в скобках.

Таблица 2. Перечень нежелательных реакций, зарегистрированных при применении нилотиниба у пациентов с впервые выявленным Rh+ ХМЛ

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>			
	фолликулит	пневмония	сепсис
	инфекции верхних дыхательных путей (включая фарингит, назофарингит, ринит)	бронхит	подкожный абсцесс
		инфекции мочевыводящих путей	абсцесс перианальной области

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
		герпетическая инфекция	фурункул
		кандидоз (включая кандидоз ротовой полости)	микоз гладкой кожи стоп
		гастроэнтерит	реактивация вируса гепатита В
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>			
	папиллома кожи		папиллома слизистой оболочки полости рта
			парапротеинемия
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
тромбоцитопения (30%*)	лейкопения		тромбоцитемия
нейтропения (31%*)	эозинофилия		лейкоцитоз
анемия (11%*)	фебрильная нейтропения		
	панцитопения		
	лимфопения		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
			гиперчувствительность
<i>Эндокринные нарушения</i>			
		гипертиреоз	вторичный гиперпаратиреоз
		гипотиреоз	тиреоидит
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			
гипофосфатемия (включая снижение фосфора крови)	снижение аппетита (4 %)	подагра	гиперурикемия
	нарушения водно-электролитного баланса (гипомагниемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, гиперфосфатемия)	дегидратация	гипогликемия
	гипергликемия	повышение аппетита	
	сахарный диабет	дислипидемия	
	гиперхолестеринемия		
	гиперлипидемия		
	гипертриглицеридемия		
<i>Психические нарушения</i>			
	депрессия		дезориентация
	бессонница		спутанность сознания
	тревожность		амнезия
			дисфория
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
головная боль (16 %)	головокружение	внутричерепное кровоизлияние	острое нарушение мозгового кровообращения
	периферическая нейропатия	ишемический инсульт	стеноз базилярной артерии
	гипестезия	преходящее нарушение мозгового кровообращения	отек мозга
	парестезия	инфаркт мозга	неврит зрительного нерва
		мигрень	заторможенность
		потеря сознания (в том числе синкопе)	дизестезия
		тремор	синдром «беспокойных» ног
		нарушения концентрации внимания	
		гиперестезия	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
	внутриглазное кровоизлияние	ухудшение зрения	отек диска зрительного нерва
	периорбитальный отек	затуманивание зрения	диплопия
	конъюнктивит	снижение остроты зрения	светобоязнь
	зуд в глазах	отек век	припухлость век
	синдром «сухого» глаза (включая ксерофтальмию)	фотопсия	блефарит
		гиперемия (склер, конъюнктивы, глазного яблока)	боль в глазу
		раздражение глаз	хориоретинопатия
		кровоизлияние в конъюнктиву	аллергический конъюнктивит
			заболевания слизистой оболочки глаза
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			
	вертиго		снижение остроты слуха
			боль в ушах
			шум в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
	стенокардия	сердечная недостаточность	нарушения функции желудочков
	аритмия (включая атриовентрикулярную блокаду, трепетание предсердий и желудочков, экстрасистолию, тахикардию, брадикардию, фибрилляцию предсердий)	инфаркт миокарда	перикардит

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
	ощущение сердцебиения	ишемическая болезнь сердца	снижение фракции выброса
	удлинение интервала QT на ЭКГ	появление шумов в сердце	диастолическая дисфункция
		перикардialный выпот	блокада левой ножки пучка Гиса
		цианоз	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
	повышение артериального давления (АД)	гипертонический криз	геморрагический шок
	«приливы» крови	окклюзия периферических артерий	снижение АД
		перемежающаяся хромота	тромбоз
		стеноз артерий конечностей	стеноз периферических артерий
		образование гематом	
		артериосклероз	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
	одышка в покое и при физической нагрузке	отек легких	легочная гипертензия
	носовое кровотечение	плевральный выпот	хрипы
	кашель	интерстициальные заболевания легких	боль во рту и глотке
	дисфония	плевральная боль	
		плеврит	
		боль в области глотки и/или гортани	
		раздражение слизистой оболочки глотки	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
тошнота (14 %)	дискомфорт в области живота	желудочно-кишечное кровотечение	перфорация желудочно-кишечных язв
запор (10 %)	вздутие живота	мелена	ретроперитонеальное кровоизлияние
диарея (9 %)	диспепсия	изъязвление слизистой оболочки полости рта	рвота с кровью
рвота (6%)	дисгевзия	гастроэзофагеальный рефлюкс	язва желудка
боль в верхней части живота (10 %)	панкреатит	стоматит	язвенный эзофагит
	метеоризм	боль в пищеводе	частичная кишечная непроходимость
		сухость во рту	энтероколит
		гастрит	геморрой

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
		повышение чувствительности зубной эмали	грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
			ректальное кровотечение
			гингивит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
гипербилирубинемия (включая увеличение билирубина крови)	нарушение функции печени	гепатит	холестаз
		желтуха	гепатомегалия
		токсическое поражение печени	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
кожная сыпь (33 %)	акне	эксфолиативная сыпь	псориаз
кожный зуд (18 %)	повышенное потоотделение в ночное время	припухлость лица	многоформная эритема
алопеция (10 %)	экзема	лекарственная сыпь	узловатая эритема
сухость кожи (10 %)	крапивница	болезненность кожи	язва кожи
	гипергидроз	экхимозы	синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии
	дерматит (аллергический, эксфолиативный и угревидный)		петехии
	подкожное кровоизлияние		фоточувствительность
	эритема (3 %)		волдыри
			киста кожи
			гиперплазия сальных желез
			атрофия кожи
			изменение цвета кожи
			шелушение кожи
			гиперпигментация кожи
			гипертрофия кожи
			гиперкератоз
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
миалгия (10%)	мышечные спазмы (9 %)	скованность	артрит
артралгия (8%)	боль в костях (4 %)	отечность суставов	
	боль в конечностях (5 %)	мышечная слабость	
	боль в подвздошной области		
	костно-мышечная боль (в том числе костно-мышечная боль в грудной клетке)		
	боль в спине		

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
	боль в шее		
	боль в боку		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
	поллакиурия	дизурия	почечная недостаточность
		императивные позывы к мочеиспусканию	гематурия
		никтурия	недержание мочи
			хроматурия
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>			
		боль в грудной железе	уплотнение грудных желез
		гинекомастия	меноррагия
		эректильная дисфункция	набухание сосков
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
повышенная утомляемость (12 %)	астения (9 %)	отек лица	локальный отек
	задержка жидкости и отеки (5 %)	гравитационные отеки	
	повышение температуры тела	гриппоподобный синдром	
	боль в груди (включая некардиогенную боль)	озноб	
	дискомфорт в груди	ощущение изменения температуры тела (чередование «ощущения жара» и «ощущения холода»)	
	общее недомогание		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
увеличение активности «печеночных» трансаминаз	уменьшение концентрации гемоглобина	увеличение активности лактатдегидрогеназы	увеличение концентрации тропонинов в плазме крови
увеличение активности липазы крови	увеличение активности амилазы, гамма-глутамилтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы	увеличение концентрации мочевины в плазме крови	увеличение концентрации неконъюгированного билирубина
увеличение концентрации холестерина липопротеинов крови (в том числе липопротеинов высокой и низкой плотности)	увеличение концентрации инсулина в плазме крови		уменьшение концентрации инсулина и С-пептида крови
увеличение концентрации общего холестерина	уменьшение или увеличение массы тела		увеличение концентрации

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
			паратгормона в плазме крови
увеличение концентрации триглицеридов крови	уменьшение концентрации глобулинов в крови		

Таблица 3. Перечень нежелательных реакций, зарегистрированных при применении нилотиниба у пациентов с Rh^+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>			
	фолликулит	пневмония	сепсис
	инфекции верхних дыхательных путей (включая фарингит, назофарингит, ринит)	бронхит	подкожный абсцесс
		инфекции мочевыводящих путей	абсцесс периаанальной области
		герпетическая инфекция	фурункул
		кандидоз (включая кандидоз ротовой полости)	микоз гладкой кожи стоп
		гастроэнтерит	реактивация вируса гепатита В
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>			
	папиллома кожи		папиллома слизистой оболочки полости рта
			парапротеинемия
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
тромбоцитопения (30%*)	лейкопения		тромбоцитемия
нейтропения (31%*)	эозинофилия		лейкоцитоз
анемия (11%*)	фебрильная нейтропения		
	панцитопения		
	лимфопения		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
			гиперчувствительность
<i>Эндокринные нарушения</i>			
		гипертиреоз	вторичный гиперпаратиреоз
		гипотиреоз	тиреоидит
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			
гипофосфатемия (включая снижение фосфора крови)	снижение аппетита (8%)	подагра	гиперурикемия
	нарушения водно-электролитного баланса (гипомагниемия,	дегидратация	гипогликемия

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
	гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, гиперфосфатемия)		
	гипергликемия	повышение аппетита	
	сахарный диабет	дислипидемия	
	гиперхолестеринемия		
	гиперлипидемия		
	гипертриглицеридемия		
<i>Психические нарушения</i>			
	депрессия		дезориентация
	бессонница		спутанность сознания
	тревожность		амнезия
			дисфория
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
головная боль (15 %)	головокружение	внутричерепное кровоизлияние	острое нарушение мозгового кровообращения
	периферическая нейропатия	ишемический инсульт	стеноз базилярной артерии
	гипестезия	преходящее нарушение мозгового кровообращения	отек мозга
	парестезия	инфаркт мозга	неврит зрительного нерва
		мигрень	заторможенность
		потеря сознания (в том числе синкопе)	дизестезия
		тремор	синдром «беспокойных» ног
		нарушения концентрации внимания	
		гиперестезия	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
	внутриглазное кровоизлияние	ухудшение зрения	отек диска зрительного нерва
	периорбитальный отек	затуманивание зрения	диплопия
	конъюнктивит	снижение остроты зрения	светобоязнь
	зуд в глазах	отек век	припухлость век
	синдром «сухого» глаза (включая ксерофтальмию)	фотопсия	блефарит
		гиперемия (склер, конъюнктивы, глазного яблока)	боль в глазу
		раздражение глаз	хориоретинопатия
		кровоизлияние в конъюнктиву	аллергический конъюнктивит

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
			заболевания слизистой оболочки глаза
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			
	вертиго		снижение остроты слуха
			боль в ушах
			шум в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
	стенокардия	сердечная недостаточность	нарушения функции желудочков
	аритмия (включая атриовентрикулярную блокаду, трепетание предсердий и желудочков, экстрасистолию, тахикардию, брадикардию, фибрилляцию предсердий)	инфаркт миокарда	перикардит
	ощущение сердцебиения	ишемическая болезнь сердца	снижение фракции выброса
	удлинение интервала QT на ЭКГ	появление шумов в сердце	диастолическая дисфункция
		перикардальный выпот	блокада левой ножки пучка Гиса
		цианоз	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
	повышение артериального давления (АД)	гипертонический криз	геморрагический шок
	«приливы» крови	окклюзия периферических артерий	снижение АД
		перемежающаяся хромота	тромбоз
		стеноз артерий конечностей	стеноз периферических артерий
		образование гематом	
		артериосклероз	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
	одышка в покое и при физической нагрузке	отек легких	легочная гипертензия
	носовое кровотечение	плевральный выпот	хрипы
	кашель	интерстициальные заболевания легких	боль во рту и глотке
	дисфония	плевральная боль	
		плеврит	
		боль в области глотки и/или гортани	
		раздражение слизистой оболочки глотки	

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
тошнота (20 %)	дискомфорт в области живота	желудочно-кишечное кровотечение	перфорация желудочно-кишечных язв
запор (12 %)	вздутие живота	мелена	ретроперитонеальное кровоизлияние
диарея (11 %)	диспепсия	изъязвление слизистой оболочки полости рта	рвота с кровью
рвота (10 %)	дисгевзия	гастроэзофагеальный рефлюкс	язва желудка
боль в верхней части живота (5 %)	панкреатит	стоматит	язвенный эзофагит
	метеоризм	боль в пищеводе	частичная кишечная непроходимость
		сухость во рту	энтероколит
		гастрит	геморрой
		повышение чувствительности зубной эмали	грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
			ректальное кровотечение
			гингивит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
гипербилирубинемия (включая увеличение билирубина крови)	нарушение функции печени	гепатит	холестаз
		желтуха	гепатомегалия
		токсическое поражение печени	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
кожная сыпь (28 %)	акне	эксфолиативная сыпь	псориаз
кожный зуд (24 %)	повышенное потоотделение в ночное время	припухлость лица	многоформная эритема
алопеция (9 %)	экзема	лекарственная сыпь	узловатая эритема
	крапивница	болезненность кожи	язва кожи
	гипергидроз	экхимозы	синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии
	дерматит (аллергический, эксфолиативный и угревидный)		петехии
	подкожное кровоизлияние		фоточувствительность
	эритема (3%)		волдыри
			киста кожи
			гиперплазия сальных желез
			атрофия кожи
			изменение цвета кожи
			шелушение кожи

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
			гиперпигментация кожи
			гипертрофия кожи
			гиперкератоз
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
миалгия (10 %)	мышечный спазм (8 %)	скованность	артрит
	боль в костях (6 %)	отеки суставов	
	боль в конечностях		
	боль в подвздошной области		
	костно-мышечная боль (в том числе костно-мышечная боль в грудной клетке)		
	боль в спине		
	боль в шее		
	боль в боку		
	мышечная слабость		
	артралгия (7 %)		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
	поллакиурия	дизурия	почечная недостаточность
		императивные позывы к мочеиспусканию	гематурия
		никтурия	недержание мочи
			хроматурия
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>			
		боль в грудной железе	уплотнение грудных желез
		гинекомастия	меноррагия
		эректильная дисфункция	набухание сосков
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
повышенная утомляемость (17 %)	астения (6 %)	отек лица	локальный отек
	задержка жидкости и отеки (6 %)	гравитационные отеки	
	повышение температуры тела	гриппоподобный синдром	
	боль в груди (включая некардиогенную боль)	озноб	
	дискомфорт в груди	ощущение изменения температуры тела (чередование «ощущения жара» и «ощущения холода»)	
	общее недомогание		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
увеличение активности	уменьшение концентрации гемоглобина	увеличение активности лактатдегидрогеназы	увеличение концентрации

Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
«печеночных» трансаминаз			тропонинов в плазме крови
увеличение активности липазы крови	увеличение активности амилазы, гамма-глутамилтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы	увеличение концентрации мочевины в плазме крови	увеличение концентрации неконъюгированного билирубина
увеличение концентрации холестерина липопротеинов крови (в том числе липопротеинов высокой и низкой плотности)	увеличение концентрации инсулина в плазме крови		уменьшение концентрации инсулина и С-пептида крови
увеличение концентрации общего холестерина	уменьшение или увеличение массы тела		увеличение концентрации паратгормона в плазме крови
увеличение концентрации триглицеридов крови	уменьшение концентрации глобулинов в крови		

* - 3 и 4 степень тяжести по классификации СТАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) у пациентов с вновь диагностированным Ph+ ХМЛ в хронической фазе

Таблица 4. Отклонения лабораторных параметров от нормы 3 и 4 степени

НЯ	Впервые выявленный Ph+ ХМЛ в хронической фазе
	Нилотиниб 300 мг 2 раза в сутки, %
<i>Гематологические параметры</i>	
Нейтропения	12
Тромбоцитопения	10
Анемия	4
<i>Биохимические параметры</i>	
Увеличение концентрации креатинина	0
Увеличение активности липазы	9
Увеличение активности АСТ	1
Увеличение активности АЛТ	4
Гипофосфатемия	8
Увеличение концентрации общего билирубина	4
Увеличение концентрации глюкозы	7
Увеличение концентрации холестерина	0

Увеличение концентрации триглицеридов	0	
НЯ	Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии	
	Хроническая фаза, %	Фаза акселерации, %
<i>Гематологические параметры</i>		
Нейтропения	31	42
Тромбоцитопения	30	42
Анемия	11	27
<i>Биохимические параметры</i>		
Увеличение концентрации креатинина	1	< 1
Увеличение активности липазы	18	18
Увеличение активности АСТ	3	2
Увеличение активности АЛТ	4	4
Гипофосфатемия	17	15
Увеличение концентрации общего билирубина	7	9
Увеличение концентрации глюкозы	12	6
Увеличение концентрации холестерина	Нет данных	Нет данных
Увеличение концентрации триглицеридов	Нет данных	Нет данных

Описание отдельных нежелательных реакций *Отмена терапии у пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе, достигших стабильного глубокого МО*

При отмене терапии нилотинибом при попытке достижения ремиссии без лечения могут более часто, чем до отмены терапии, возникать следующие НЯ: симптомы со стороны скелетно-мышечной системы, такие как миалгия, боль в конечностях, артралгия, боль в костях, боль в позвоночнике или скелетно-мышечная боль.

В клиническом исследовании в течение года после отмены терапии у 24,7 % пациентов с впервые выявленным Ph+ ХМЛ в хронической фазе отмечались симптомы со стороны скелетно-мышечной системы по сравнению с 16,3 % на протяжении предыдущего года терапии нилотинибом.

В клиническом исследовании в течение года после отмены терапии у 42,1 % пациентов с резистентным к терапии иматинибом Ph+ ХМЛ в хронической фазе отмечались симптомы со стороны скелетно-мышечной системы по сравнению с 14,3 % на протяжении предыдущего года терапии нилотинибом.

Опыт применения в клинической практике

На фоне терапии нилотинибом отмечались следующие НЯ без указаний на причинно-следственную связь с применением нилотиниба (частота НЯ не установлена): случаи синдрома лизиса опухоли, паралич лицевого нерва.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

Телефон: + 375 17 231 85 14

Факс: + 375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий

им. академика Э. ГАБРИЕЛЯНА

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 60 83 00 73

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о единичных случаях преднамеренной передозировки препаратом, в которых осуществлялся прием неустановленного количества капсул одновременно с алкоголем и другими лекарственными средствами. Отмечалось развитие нейтропении, рвоты и сонливости. Изменений ЭКГ и признаков токсического поражения печени отмечено не было. Во всех случаях отмечалось выздоровление.

Лечение

В случае передозировки препаратом Нилотиниб-Промомед необходимо обеспечить наблюдение за пациентом, а также применить соответствующую симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL.

Код АТХ: L01EA03

Механизм действия

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

Препарат обладает высоким сродством к участкам связывания с АТФ и таким образом оказывает выраженное ингибирующее влияние на BCR-ABL онкопротеин дикого типа, а также демонстрирует активность в отношении 32 и 33 основных иматиниб-резистентных мутантных форм BCR-ABL-тирозинкиназы, за исключением T3151 мутации. Нилотиниб селективно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеточных линий и Ph⁺ положительных лейкозных клеток у пациентов с ХМЛ.

Нилотиниб не оказывает или оказывает незначительное влияние на другие известные протеинкиназы (включая киназу белков семейства Src), кроме киназ, имеющих рецепторы к факторам роста тромбоцитов (PDGRF), KIT-, CSF-1R, DDR-рецепторы и эфриновые рецепторы. Ингибирование протеинкиназ данного типа происходит при концентрациях препарата в пределах диапазона терапевтических доз, рекомендованных для лечения ХМЛ при пероральном приеме.

Фармакодинамические эффекты

На фоне терапии нилотинибом в дозе 400 мг 2 раза в сутки у взрослых пациентов с Ph⁺ ХМЛ в хронической фазе при непереносимости или неэффективности предшествующей терапии, включая иматиниб, частота достижения большого цитогенетического ответа составила 59 %, причем этот ответ достигался достаточно быстро – в течение первых 3-х месяцев терапии (медиана – 2,8 месяца) - и сохранялся на фоне продолжающегося приема препарата (в течение 24 месяцев) у 77 % пациентов. Общая выживаемость через 24 месяца терапии составила 87 %.

При применении нилотиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки у взрослых пациентов с Ph⁺ ХМЛ в фазе акселерации при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, частота достижения полного гематологического ответа составляла 55 %, причем этот ответ достигался достаточно быстро - в течение первого месяца терапии (медиана – 1 месяц) – и сохранялся на фоне продолжающегося приема препарата (в течение 24 месяцев) у 49 % пациентов.

Частота достижения большого цитогенетического ответа составила 32 %, и этот ответ сохранялся у 66 % пациентов при продолжающемся приеме препарата (в течение 24 месяцев).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Среднее время достижения максимальной концентрации нилотиниба в плазме крови (t_{max}) составляет около 3 часов. Абсорбция нилотиниба после перорального применения – около 30 %. Абсолютная биодоступность нилотиниба не определена. По сравнению с раствором для перорального приема (рН от 1,2 до 1,3), относительная биодоступность капсул нилотиниба составляет примерно 50 %.

У здоровых добровольцев при одновременном приеме препарата с пищей максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) нилотиниба повышались на 112 % и 82 % соответственно по сравнению с применением нилотиниба натощак. Применение препарата через 30 мин или 2 часа после приема пищи повышало биодоступность нилотиниба на 29 % и 15 % соответственно. У пациентов, перенесших тотальную или частичную гастрэктомию, всасывание нилотиниба (относительная биодоступность) снижается приблизительно на 48 % и 22 % соответственно.

Однократное применение 400 мг нилотиниба в виде растворенного в чайной ложке яблочного пюре содержимого двух капсул по 200 мг биоэквивалентно применению 2 интактных капсул по 200 мг.

Распределение

Соотношение концентраций нилотиниба в крови и плазме составляет 0,71. Связь с белками плазмы *in vitro* составляет около 98 %.

В равновесном состоянии системная экспозиция нилотиниба была дозозависимой. Однако при применении препарата в дозе, превышающей 400 мг 1 раз в сутки, повышение экспозиции нилотиниба в зависимости от увеличения дозы препарата было выражено в меньшей степени. Суточная плазменная концентрация нилотиниба в равновесном состоянии была на 35 % выше при применении в дозе 400 мг 2 раза в сутки, чем при применении в дозе 800 мг 1 раз в сутки. AUC нилотиниба при приеме в дозе 400 мг 2 раза в сутки была приблизительно на 13,4 % выше таковой при применении препарата в дозе 300 мг 2 раза в сутки. При приеме препарата в течение 12 месяцев внутрь в дозе 400 мг 2 раза в сутки минимальная и максимальная концентрации нилотиниба на 15,7 % и 14,8 % были выше таковых при применении препарата в дозе 300 мг 2 раза в сутки соответственно. Не было отмечено значительного увеличения равновесной концентрации нилотиниба при повышении дозы с 400 мг 2 раза в сутки до 600 мг 2 раза в сутки.

Плазменная экспозиция нилотиниба в период между применением первой дозы и достижением равновесной концентрации повышается примерно в 2 раза при приеме препарата один раз в сутки и в 3,8 раз при приеме два раза в сутки. Равновесная концентрация достигалась к 8-му дню.

Биотрансформация

У здоровых добровольцев основными путями метаболизма нилотиниба являются окисление и гидроксилирование. В плазме крови нилотиниб циркулирует в основном в неизмененном виде. Все метаболиты нилотиниба обладают незначительной фармакологической активностью.

Элиминация

После однократного применения нилотиниба у здоровых добровольцев более 90 % дозы выводится в течение 7 дней в основном с калом. 69 % препарата выводится в неизмененном виде. Период полувыведения при многократном применении суточной дозы составлял приблизительно 17 часов.

При применении нилотиниба у пациентов с нарушениями функции печени не отмечалось значительного изменения фармакокинетических параметров нилотиниба. При однократном приеме препарата наблюдалось снижение AUC нилотиниба на 35 %, 35 % и 19 % у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени (по сравнению с пациентами без нарушений функции печени). $C_{\max}$ нилотиниба в равновесном состоянии увеличивалась на 29 %, 18 % и 22 % соответственно.

Индивидуальные различия фармакокинетики среди пациентов были от умеренных до выраженных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Нилотиниб-Промомед, 150 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Полоксамер 188

Кремния диоксид коллоидный

Натрия стеарилфумарат

Капсула твердая желатиновая

Корпус и крышка

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Желатин

Нилотиниб-Промомед, 200 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Полоксамер 188

Кремния диоксид коллоидный

Натрия стеарилфумарат

Капсула твердая желатиновая

Корпус и крышка

Титана диоксид (E171)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4 или 8 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорид/поливинилиденхлорид или из пленки ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 40, 112, 120 капсул в банку из полиэтилена высокой плотности укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембранной, состоящей из ламинированной целлюлозной подложки, воскового слоя, алюминия и герметизирующего слоя, или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия для лекарственных средств, или в банку полимерную с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и/или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

На банку наклеивают этикетку из бумаги офсетной или самоклеящуюся.

Одну банку или 7, 10 контурных ячейковых упаковок (по 4 капсулы), или 5, 15 контурных ячейковых упаковок (по 8 капсул) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий на территории Российской Федерации, Республики Казахстан, Республики Беларусь, Республики Армения, Кыргызской Республики следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru,
adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720043, г. Бишкек, ул. Садыгалиева, дом 1

Телефон: + (996) 703-699-466

Электронная почта: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, дом 29, пом. 1

Телефон: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Нилотиниб-Промомед доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.