|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | TL-NLT-c |
| **МНН:** | нилотиниб |
| **Торговое название** | Нилотиниб-ТЛ |
| **Лекарственная форма:** | капсулы |
| **Показание:** | Положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз (Ph+ ХМЛ)) |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | TL-NLT-c-01 |
| **Номер версии:** | 2.0 |
| **Дата версии:** | 19 сентября 2018 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо. |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо. |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | ООО «Технология лекарств»  Юридический и почтовый адрес: 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2a, стр. 31, пом. 21.  Тел.: +7 (495) 225-62-00, факс: +7 (495) 225-62-65.  Эл. почта: info@drugsformulation.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | Никольская Мария Викторовна,  Старший медицинский эксперт  ООО «Технология лекарств»  Юридический и почтовый адрес: 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2a, стр. 31, пом. 21.  Тел.: +7 (495) 225-62-00,  моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: nikolskaia@drugsformulation.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании ООО «Технология лекарств», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc514681874)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5](#_Toc514681875)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 9](#_Toc514681876)

[РЕЗЮМЕ 10](#_Toc514681877)

[1. ВВЕДЕНИЕ 13](#_Toc514681878)

[1.1. Химическое название 13](#_Toc514681879)

[1.2. Международное непатентованное название 13](#_Toc514681880)

[1.3. Торговое название 14](#_Toc514681881)

[1.4. Активные ингредиенты 14](#_Toc514681882)

[1.5. Фармакологическая группа 14](#_Toc514681883)

[1.6. Код по АТХ 14](#_Toc514681884)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 14](#_Toc514681885)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 14](#_Toc514681886)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 15](#_Toc514681887)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 16](#_Toc514681888)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 17](#_Toc514681889)

[Список литературы 17](#_Toc514681890)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 21](#_Toc514681891)

[2.1 Описание свойств исследуемого препарата 21](#_Toc514681892)

[2.1.1 Химическая формула 21](#_Toc514681893)

[2.1.2 Структурная формула 21](#_Toc514681894)

[2.1. Физико-химические и фармацевтические свойства 21](#_Toc514681895)

[2.2 Лекарственная форма 22](#_Toc514681896)

[2.2.1 Название лекарственной формы 22](#_Toc514681897)

[2.2.2 Описание лекарственной формы 22](#_Toc514681898)

[2.2.3 Состав лекарственной формы 22](#_Toc514681899)

[2.2.4 Форма выпуска 23](#_Toc514681900)

[2.3 Правила хранения и обращения 23](#_Toc514681901)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 23](#_Toc514681902)

[2.3.2 Срок годности 24](#_Toc514681903)

[2.3.3 Правила по обращению с препаратом 24](#_Toc514681904)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 25](#_Toc514681905)

[Введение 25](#_Toc514681906)

[3.1 Доклиническая фармакология 26](#_Toc514681907)

[3.1.1. Механизм действия 26](#_Toc514681908)

[3.1.2. Доклиническая фармакодинамика in vitro 26](#_Toc514681909)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 27](#_Toc514681910)

[3.1.4. Доклиническая фармакодинамика in vivo 28](#_Toc514681911)

[3.1.5. Фармакологическое исследование безопасности 28](#_Toc514681912)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 29](#_Toc514681913)

[3.3. Токсикологические исследования 32](#_Toc514681914)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 32](#_Toc514681915)

[3.3.2. Токсичность при введении повторных доз 32](#_Toc514681916)

[3.3.3. Генотоксичность 39](#_Toc514681917)

[3.3.4. Канцерогенность 39](#_Toc514681918)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 39](#_Toc514681919)

[3.3.6. Местно-раздражающее действие 40](#_Toc514681920)

[3.3.7. Аллергенность 41](#_Toc514681921)

[3.3.8. Иммунотоксичность 41](#_Toc514681922)

[3.3.9. Фототоксичность. 41](#_Toc514681923)

[Список литературы 41](#_Toc514681924)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 45](#_Toc514681925)

[Введение и резюме 45](#_Toc514681926)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 45](#_Toc514681927)

[4.1.1. Фармакокинетика 45](#_Toc514681928)

[4.1.1.1. Фармакокинетические свойства нилотиниба. 45](#_Toc514681929)

[4.1.1.2. Исследование фармакокинетики у здоровых добровольцев. 46](#_Toc514681930)

[4.1.1.3. Исследование фармакокинетики у пациентов. 47](#_Toc514681931)

[4.1.2. Фармакодинамика 48](#_Toc514681932)

[4.1.3. Лекарственные взаимодействия 49](#_Toc514681933)

[4.2. Безопасность и эффективность 51](#_Toc514681934)

[4.2.1. Эффективности нилотиниба в рамках регистрационных исследований 51](#_Toc514681935)

[4.2.2. Безопасность нилотиниба в рамках регистрационных исследований и постмаркетингового применения 54](#_Toc514681936)

[Список литературы 57](#_Toc514681937)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 58](#_Toc514681938)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 58](#_Toc514681939)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 59](#_Toc514681940)

[5.3. Инструкции для исследователя 66](#_Toc514681941)

[5.3.1. Показания к применению 66](#_Toc514681942)

[5.3.2. Противопоказания 66](#_Toc514681943)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 67](#_Toc514681944)

[5.3.4. Способ применения и дозы 67](#_Toc514681945)

[5.3.5. Побочное действие 71](#_Toc514681946)

[5.3.6. Передозировка 75](#_Toc514681947)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 76](#_Toc514681948)

[5.3.8. Особые указания 78](#_Toc514681949)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 81](#_Toc514681950)

[Список литературы 81](#_Toc514681951)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 82](#_Toc514681952)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 83](#_Toc514681953)

[Приложение 1. Обоснование отсутствия влияния различий в качественном и количественном составе вспомогательных вещества на действующее вещество 83](#_Toc514681954)

[Приложение 2. Отчеты об изучении совместимости субстанции нилотиниба гидрохлорида моногидрата и вспомогательных веществ и отчет об изучении сравнительной кинетики растворения 87](#_Toc514681955)

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| 3Т3 NRU | 3Т3 Neutral Red Ultraviolet, клеточная линия фибробластов мышей-альбиносов (3Т3), подвергаемая витальному воздействию красителя нейтрального красного и регистрации ультрафиолетового излучения от клеток |
| Abl | Abelson murine leukemia viral oncogene homolog, протонкоген Абельсона |
| AUC | Area Under the Curve, площадь под кривой – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение определенного времени наблюдения |
| BCR | Breakpoint cluster region gene, ген точечного разрыва кластерного региона |
| BCR-Abl | BCR-Abl-тирозинкиназа |
| c-Kit | Белковая тирозинкиназа Kit |
| Cl | Клиренс |
| Cmax | Максимальная концентрация лекарственного вещества в крови |
| CYP | Cytochrome P, цитохром Р |
| EGFR | Epidermal growth factor receptor, Рецептор эпидермального фактора роста |
| FDA | Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration) |
| FIP1L1 | Factor interacting with poly(A) polymerase L1; фактор, взаимодействующий с поли(А)-полимеразой |
| GCP | Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice) |
| Hb | Гемоглобин |
| HbsAg | Hepatits B surface Antigen, поверхностный антиген вируса гепатита В |
| HBV | Вирус гепатита В (hepatitis В virus) |
| IARC | International Agency for Research on Cancer, Международное агентство по изучению рака |
| IC50 | Inhibition concentration, ингибирующая концентрация |
| ICH | Международная конференция по гармонизации (International Conference for Harmonization) |
| ID | идентификационный код (номер) пациента |
| Jak-2 | Janus kinase 2, Янус-киназа 2 типа |
| MRT | Среднее время пребывания в организме молекулы лекарственного вещества (Mean residence time) |
| MSDS | Material Safety Data Sheet, паспорт безопасности |
| NCI CTCAE | Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института онкологии США (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| PDGFR | Platelet derived growth factor receptor, рецептор тромбоцитарного фактора роста |
| Ph | Philadelphia chromosome, «Филадельфийская» хромосома |
| Ph+ | Клетки, содержащие филадельфийскую хромосому |
| PKB | Protein Kinase B, протеинкиназа тип В |
| PP | пациенты, завершившие исследование по протоколу (per protocol) |
| PT | Термин предпочтительного употребления (preferred term) |
| QTcF | QT- интервал, скорректированный по формуле Fredericia |
| Ras | Retrovirus-associated sarcoma gene, ген, связанный с саркомой, вызываемой ретровирусом у крыс |
| RW | Реакция Вассермана |
| SD | Стандартное отклонение |
| SOC | Класс системы органов (system organ class) |
| T1/2 | Период полувыведения |
| TEL | Translocated ETS (E26 transformation-specific) leukemia, транскрипционный фактор трансформации E26, связанный с развитием лейкемии |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| UV-LLNA | Ultra violet local lymph node assay, метод локальных лимфатических узлов при ультрафиолетовом облучении |
| VEGFR | Vascular Endothelial Growth FactorReceptor, рецептор фактора роста эндотелия сосудов |
| АД | артериальное давление |
| АЛТ | Аланинаминотрасфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансмфераза |
| АТФ | Аденозинтрифосфат |
| АТХ | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| АЧН | абсолютное число нейтрофилов |
| АЧТВ | Активированное частичное тромбопластиновое время |
| БАК | Биохимические анализы крови |
| БМО | Большой молекулярный ответ |
| БЦО | Большой цитогенетический ответ |
| ВГН | Верхняя граница нормы |
| ВИЧ | Вирус иммунодефицита человека |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВЭЖХ | высоко-эффективная жидкостная хроматография |
| ГМГ-КоА | Гидрокси-метилглютарил-кофермент А |
| ГОСТ | Государственный стандарт |
| ГРЛС | Государственный реестр лекарственных средств |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ИМП | Инструкция по медицинскому применению |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| ИРК | Индивидуальная регистрационная карта |
| ИС | Информированное согласие |
| ИТК | Ингибитор тирозинкиназы |
| ИЦ | Исследовательский центр |
| Кel | Константа скорости элиминации |
| КАК | Клинический анализ крови |
| кг | Килограмм |
| КИ | Клиническое исследование |
| КИО | Контрактная исследовательская организация |
| КК | Контроль качества |
| ЛД50 | Летальная доза, вызывающая гибель 50% животных |
| ЛСР | Лекарственное средство |
| ЛЭК | Локальный этический комитет |
| м | Метр |
| мг | Миллиграмм |
| мес. | Месяц(ев) |
| мин | Минута |
| Минздрав России | Министерство Здравоохранения Российской Федерации |
| мкг | Микрограмм |
| мл | Миллилитр |
| МО | Молекулярный ответ |
| МНН | Международное непатентованное название |
| МПД | Максимально переносимая доза |
| мРНК | Матричная рибонуклеиновая кислота |
| МЦО | Малый цитогенетический ответ |
| НСV | Вирус гепатита С (hepatitis C virus) |
| НЯ | Нежелательное явление |
| ООО | Общество с ограниченной ответственностью |
| ПВДХ | Поливинилиденхлорид |
| ПВХ | Поливинилхлорид |
| ПГО | Полный гематологический ответ |
| ПМО | Полный молекулярный ответ |
| ПО | программное обеспечение |
| ПЦО | Полный цитогенетический ответ |
| ПЦР-РВ | Реакция полимеразной цепной реакции в реальном времени |
| РНК | Рибонуклеиновая кислота |
| РУ | Регистрационное удостоверение |
| РФ | Российская Федерация |
| СННР | Серьезная непредвиденная нежелательная реакция |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| СОП | Стандартная операционная процедура |
| СОЭ | Скорость оседания эритроцитов |
| Т1/2 | период полувыведения лекарственного вещества |
| ТГСК | Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток |
| Уд/мин | Удары в минуту |
| ФА | Фаза акселерации |
| ФВЛЖ | Фракция выброса левого желудочка |
| ФЗ | Федеральный закон |
| ФИО | Фамилия, Имя, Отчество |
| ФК | Фармакокинетика |
| ХМЛ | Хронический миелолейкоз |
| ХМЛ | Хронический миелоидный лейкоз |
| ХФ | Хроническая фаза |
| ч | Час |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| эИРК | Электронная версия индивидуальной регистрационной карты |
| ЭКГ | Электрокардиограмма, электрокардиографическое исследование |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

Не применимо.

# РЕЗЮМЕ

Хронический миелолейкоз — опухолевое заболевание системы крови, морфологическим субстратом которого являются активно пролиферирующие дифференцирующиеся и зрелые клетки преимущественно гранулоцитарного ряда. Тем не менее, свое начало опухоль берет из полипотентной стволовой клетки. По этому признаку хронический миелолейкоз входит в группу миелопролиферативных заболеваний, наряду с истинной полицитемией, эссенциальной тромбоцитемией, идиопатическим миелофиброзом. *Этиология и патогенез хронического миелолейкоза*. Развитие хронического миелолейкоза связано с возникновением химерного гена (abl-bcr), состоящего из генетического материала двух хромосом. В 90—95% случаев его формирование связано с реципрокной транслокацией (t 9; 11) (q34; q l l) — филадельфийской хромосомой. Примерно в 5% случаев химерный abl-bcr ген формируется за счет иных перемещений генетического материала. Названный ген программирует синтез аномального белка, обладающего повышенной тирозинкиназной активностью. Этот белок играет ключевую роль в регуляции роста, метаболизма и дифференцировки опухолевых клеток, а также увеличивает способность трансформированных стволовых клеток противостоять апоптозу — «программированной клеточной смерти». В дальнейшем происходит неконтролируемое нарастание миелоидных клеток-предшественников с подавлением нормального кроветворения. Общая схема патогенеза хронического миелолейкоза подобна патогенезу острого лейкоза и лишь несколько отсрочена по времени. Хроническим миелолейкозом страдают преимущественно в возрасте от 30 до 60 лет, случаи заболевания в возрасте до 25 лет редки. Хронический миелолейкоз характеризуется прогрессирующим течением, в соответствии с которым выделяют три стадии заболевания: хроническая фаза (ХФ), фаза акселерации (ФА) (прогрессирование), бластный криз (БК).

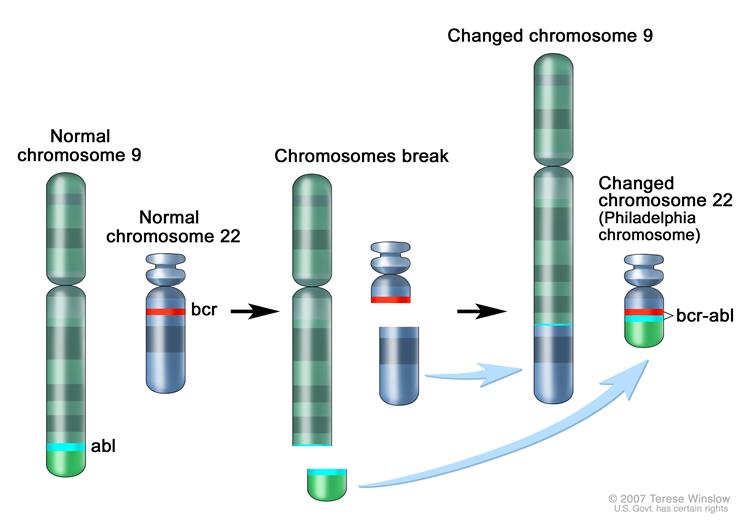
За последние несколько лет ситуация с диагностикой и лечением хронического миелолейкоза (ХМЛ) кардинально изменилась. Появление препаратов, уничтожающих опухолевые клетки на молекулярном уровне, позволило получить высокий процент клинико-гематологического, цитогенетического, молекулярного ответов на лечение. Около 10 лет прошло со времени внедрения в клиническую практику ингибитора тирозинкиназ (ИТК) I поколения иматиниба мезилата (Гливек; Novartis, Базель, Швейцария). До иматиниба лечение Ph-положительного хронического миелолейкоза (ХМЛ) включало применение гидроксимочевины, интерферона-альфа (ИФН-) и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Внедрение иматиниба, который специфически блокирует тирозинкиназную активность онкобелков, кодируемых BCR/ABL1, привело к быстрому и значительному прогрессу в лечении ХМЛ, а также к важным изменениям в тактике ведения больных. Впоследствии появилось больше информации об иматинибе в результате его использования у большего числа пациентов, более длительного наблюдения и лучшего понимания причин и механизмов резистентности к препарату. Между тем были разработаны другие препараты, также относящиеся к группе ИТК. Отдельные препараты прошли клинические исследования, и два из них — дазатиниб (Спрайсел; Bristol-Myers Squibb, США) и нилотиниб (Тасигна; Novartis) — зарегистрированы во всем мире для применения в случаях резистентности к иматинибу или его непереносимости.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — редкое заболевание. Число первичных больных в год составляет приблизительно 1:100 000 взрослого населения. Болеют преимущественно люди среднего возраста: пик заболеваемости приходится на возраст 30–50 лет, около 30 % составляют больные старше 60 лет [34]. Еще более редкие случаи заболеваемости ХМЛ у детей. Заболеваемость увеличивается с возрастом и составляет 0,7 на 1 миллион детского населения в год в возрасте 1-14 лет и 1,2 на 1 миллион в возрастной группе 15-19 лет. Как и у взрослых, в детской возрастной группе превалирует число заболевания у мальчиков (1,2:1). Медиана возраста составляет 11 лет [31].

ХМЛ – двух- или трехфазная болезнь. Начальный, или хронический этап характеризуется минимальными изменениями. Со временем заболевание переходит в фазу акселерации и затем в бластный криз, хотя некоторые пациенты переходят непосредственно от хронической фазы в бластный криз. Бластный криз – это состояние острого лейкоза, бласты могут быть миелоидными, лимфоидными, эритроидными или недифференцированными. Фаза акселерации – промежуточная фаза между хронической фазой и бластным кризом [34].

В 2012 году во Всероссийском Регистре больных ХМЛ насчитывалось 5655 пациентов, из них 93,1 % — в хронической фазе, и только 6,4 % — в фазе акселерации и 0,4 % — в фазе бластного криза. В 2013 г. ожидался рост их количества до шести с половиной тысяч и более. Патогенетически ХМЛ представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках. Уникальная особенность ХМЛ — наличие специфического маркера в опухолевых клетках: транслокации (взаимный обмен участками между хромосомами) протонокогена Абельсона (Abl), кодирующего нерецепторную тирозинкиназу, находящегося в сегменте q34 9 хромосомы, и гена точечного разрыва кластерного региона (BCR), кодирующего фосфопротеин в сегменте q11 22 хромосомы, так называемая филадельфийская хромосома (Ph-хромосома), и формирование химерного гена BCR-Abl (рисунок 1). В последующем химерный ген начинает синтезировать белок р210, который представляет собой тирозинкиназу с повышенной активностью, регулирующую сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. Выявление Ph-хромосомы, либо гена BCR-Abl является обязательным для установления диагноза ХМЛ. Приблизительно 95% пациентов с хроническим миелоидным лейкозом имеют филадельфийскую хромосому, остальные – сложные варианты транслокаций [34].

**Рисунок 1.** Механизм образование филадельфийской хромосомы и образование онкопротеина BCR-Abl.



По мере развития ХМЛ становится всё более агрессивным. В ходе развития заболевания клетки опухоли у 50-80 % пациентов приобретают дополнительные хромосомные изменения, вторую филадельфийскую хромосому. Кроме описанных цитогенетических изменений, при развитии заболевания также часто мутируют гены-супрессоры опухолевого роста и протоонкогены [34].

Цель современной терапии ХМЛ — максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона. Стандартом лечения в настоящее время является терапия ингибиторами BCR-Abl тирозинкиназы. Данные препараты имеют механизм таргетного (целенаправленного) воздействия на BCR-Abl-положительные опухолевые клетки. При этом снижается риск прогрессии заболевания, увеличивается выживаемость пациентов [4].

Применение ингибитора тирозинкиназы первого поколения иматиниба в клинической практике позволило значительно повысить выживаемость больных ХМЛ. Общая выживаемость при длительной терапии (около 8 лет) - составляет 85%. У больных хронической фазой ХМЛ выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации и бластного криза — 92%. Частота прогрессирования болезни при длительной терапии иматинибом на 5–8 году лечения не превышает 0,5% [34].

С 2008 г. в Российской Федерации зарегистрированы к применению новые, более эффективные, препараты для терапии ХМЛ ингибиторы тирозинкиназ второго поколения: нилотиниб и дазатиниб. Как показали результаты международных клинических испытаний, применение этих препаратов дает шанс значительно улучшить прогноз у больных ХМЛ с резистентностью и непереносимостью терапии иматинибом. Необходимость перехода на терапию препаратами второго поколения по жизненным показаниям имеется у 40–45 % пациентов с ХМЛ. С 2012 года нилотиниб и дазатиниб включены в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов. Регулярный контроль результатов терапии с помощью цитогенетических и молекулярно-генетических методов является обязательным условием достижения максимального эффекта при терапии препаратами данной группы. Результаты клинических исследований по применению нилотиниба и дазатиниба в качестве терапии первой линии ХМЛ показали их достоверно более высокую эффективность по сравнению с иматинибом: отмечено достижение глубоких молекулярных ремиссий в более ранние сроки, а также снижение вероятности прогрессирования ХМЛ [34].

Следует также отметить, что примерно 3% детей, 20% взрослых и 50% пожилых пациентов с острым лимфобластным лейкозом экспрессируют онкопротеин BCR-Abl и положительны по наличию филадельфийской хромосомы (Ph+) [12]. Эта мутация является одной из самых распространённых при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе взрослых [1].

Проведение серии экспериментов *in vitro* и на животных позволило определить спектр заболеваний, при которых нилотиниб может быть активен — Ph+/BCRAbl+ ХМЛ в разных фазах, Ph+ острый лимфобластный лейкоз, FIP1L1-PDGFRα+ гиперэозинофильный синдром, TEL-PDGFRβ+ хронический миеломоноцитарный лейкоз, c-kit+ опухоли желудочно-кишечного тракта и c-kitD816V+ системный мастоцитоз [35].

TL-NLT-c – воспроизведенный препарат нилотиниба ООО «Технология лекарств», Россия. По качественному и количественному составу действующего вещества и вспомогательных веществ, входящих в состав содержимого капсул, а также по лекарственной форме препарат TL-NLT-c (ООО «Технология лекарств», Россия) полностью соответствует первому зарегистрированному на территории Российской Федерации препарату нилотиниба в капсулах – препарату Тасигна® (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

С целью осуществления государственной регистрации препарата TL-NLT-c (ООО «Технология лекарств», Россия) инициировано проведение настоящего клинического исследования биоэквивалентности.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата нилотиниба позволит снизить цену современной антиретровирусной терапии и повысить её доступность для нуждающихся пациентов.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

4-Метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-[(4-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]бензамид.

## 1.2. Международное непатентованное название

Нилотиниб.

## 1.3. Торговое название

Нилотиниб-ТЛ.

Внутренний код продукта - TL-NLT-c.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - нилотиниб.

## 1.5. Фармакологическая группа

Противоопухолевое средство. Протеин-тирозинкиназы ингибитор.

## 1.6. Код по АТХ

L01XЕ08

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

ХМЛ — клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках. Это достаточно редкое заболевание, которым болеют преимущественно люди среднего и старшего возраста [23]. Регистрируемая заболеваемость ХМЛ, по данным мировой литературы, колеблется от 1 до 1,5 на 100 000 взрослого населения. Среди всех гемобластозов ХМЛ занимает 5-е место — примерно 9% случаев. Несмотря на то что заболевание встречается во всех возрастных группах, больные моложе 20 лет составляют менее 10%. У детей заболеваемость ХМЛ составляет 0,1—0,5 на 100 000 детского населения, т.е. менее 5% от всех лейкозов у детей; чаще встречается в возрасте старше 10 лет [3]. В связи с внедрением в практику терапии ХМЛ препаратов, ингибирующих зависимую от Bcr-Abl тирозинкиназу (ИТК), и высокой эффективностью этой терапии изменилась продолжительность жизни пациентов, которая ранее в среднем составляла 3—5 лет. Сегодня живы большинство больных, начавших получать ИТК 12 лет назад. Общая выживаемость пациентов (по данным отечественных и международных исследований), первично леченных иматинибом, к 8-ми годам составляет примерно 85%. У больных с хронической фазой (ХФ) ХМЛ выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) — 92%. Частота прогрессирования болезни при длительной терапии иматинибом на 5—8-м году не превышает 0,5% [5, 29, 32]. С ростом выживаемости увеличивается распространенность ХМЛ, т.е. число пациентов. В 2011 г. во Всероссийском регистре больных ХМЛ их насчитывалось 5655 [24, 25]. Вероятно, именно новый этап в лечении ХМЛ и возможности новой терапии послужили причиной интенсификации популяционных исследований и создания регистров больных ХМЛ в различных странах, а также начала целого ряда клинических исследований. Показано, что заболеваемость ХМЛ существенно растет с возрастом. В исследовании, проведенном в 1973—2008 гг. Т. Radivoyevitch и соавт. [18], показано, что заболеваемость ХМЛ логарифмически возрастает с увеличением возраста примерно до 80 лет, причем сопоставимо у мужчин и женщин. Возрастные характеристики заболеваемости получают не только из данных регистров, но и в результате мета-анализа данных клинических исследований. Однако обычно в клинических протоколах пациенты пожилого возраста недостаточно представлены [8, 11] и поэтому возрастной профиль в них не соответствует в полной мере популяционной возрастной структуре заболеваемости. Средний возраст групп пациентов с ХМЛ в клинических исследованиях снижен по сравнению с популяционным на 10—20 лет [19]. Однако и при проведении активных планируемых популяционных исследований не всегда возможны полное выявление, диагностика и регистрация больных ХМЛ. Исследователи обращают внимание на то, что полнота и надежность популяционных баз данных территориально специфична, заболевание зачастую диагностируется без гистологической или цитологической верификации. Обсуждаются вопросы необходимости проведения организационных и административных мер для улучшения региональной отчетности [2]. Выясняется также, что частота регистрируемых случаев снижается у пациентов пожилого возраста [2], пик заболеваемости ХМЛ приходится на 70 — 80 лет, после чего резко уменьшается. Этот факт исследователи связывают со сниженной диагностикой заболевания среди этой возрастной группы населения [10].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Новая эра в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ) характеризуется изменением целей терапии: от возможности продления жизни больных при постоянном приеме ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) до использования принципа ранней индукции полной молекулярной ремиссии и в дальнейшем сохранения этой ремиссии без поддерживающей терапии. Применение в качестве стандарта терапии ХМЛ специфического ИТК иматиниба позволило достичь беспрецедентных ответов на терапию и значительного увеличения общей и безрецидивной выживаемости при хорошей переносимости лечения [33, 22, 27]. Расширение спектра препаратов, которые используют для лечения ХМЛ, а именно появление в клинической практике ИТК второго поколения (нилотиниб, дазатиниб), открывает возможности оптимизации терапии [26, 28]. Препараты нового поколения являются более эффективными с точки зрения быстрого достижения редукции клона опухолевых клеток. Вероятность получения полной молекулярной ремиссии в течение первых 3 лет терапии с использованием ИТК второго поколения значительно выше (35—50%) по сравнению с терапией иматинибом (22—26%) [9, 21]. Разный спектр побочных эффектов трех зарегистрированных к применению ИТК дает возможность выбора препарата с наилучшей переносимостью, что является основой сохранения хорошего качества жизни больных ХМЛ, так как их лечение проводится в течение многих лет, и показания к отмене терапии в настоящее время четко не определены. Одним из основных молекулярно-генетических процессов, происходящих в ранних стволовых клетках и способствующих развитию ХМЛ, является возникновение реципрокной транслокации t(9;22) и образование так называемой филадельфийской, или Ph'- хромосомы [15, 20]. В результате на 22-й хромосоме образуется слитный ген Bcr-Abl, кодирующий синтез онкопротеина (Bcr-Abl-тирозинкиназа, или белок р210); его продукция при ХМЛ играет ключевую роль в лейкозной трансформации клеток. Белок p210 Bcr-Abl обладает постоянной высокой тирозинкиназной активностью, которая приводит к активации сигнальных путей, способствующих увеличению пролиферативной активности клеток, ингибированию апоптоза; уменьшает зависимость клеток от внешних механизмов регуляции и снижает адгезию клеток. По мере развития клинически доброкачественно протекающей хронической фазы (ХФ) ХМЛ накапливается большая масса лейкозных клеток с аномальным геном Bcr-Abl. Повышенная пролиферативная активность, усиление процессов репликации ДНК, снижение интенсивности процессов репарации и накопление свободных радикалов служат основой повреждения ДНК, способствуют развитию геномной нестабильности и накоплению дополнительных генетических дефектов [6, 14]. Чем дольше существует Ph-позитивный клон, тем выше вероятность возникновения новых множественных резистентных клонов, активации дополнительных онкогенных путей и прогрессии ХМЛ из ХФ в фазу акселерации (ФА) и бластного криза (БК) [29, 30, 14, 37]. Внедрение в клиническую практику специфических ингибиторов Bcr-Abl-тирозинкиназы (ИТК) привело к изменению прогноза при ХМЛ. Так называемое таргетное воздействие, направленное на блокирование активности Bcr-Abl-тирозинкиназы, способствует быстрому уменьшению опухолевой массы и приводит к восстановлению Ph'-негативного кроветворения. Применение ИТК при ХМЛ дает возможность радикальным образом снизить частоту прогрессии заболевания и существенно увеличить эффективность лечения [4, 32, 13, 17, 9]. Необходимость быстрой редукции опухолевого клона в первые годы после установления диагноза является актуальной задачей для снижения риска прогрессии и предупреждения развития развернутых фаз ХМЛ (ФА и БК), при которых происходит активация не зависимых от Bcr-Abl механизмов прогрессирования [7, 16], и эффективность целенаправленного воздействия значительно снижена. Длительная терапия ИТК ассоциируется со значительным увеличением продолжительности жизни больных ХМЛ: 8-летняя общая выживаемость при терапии ИТК составляет 85% против 15% при использовании других химиотерапевтических препаратов [32].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Исследования *in vitro* показали существенно более высокую чувствительность лейкемических клеток, экспрессирующих как дикий, так и мутантный ген BCR-Abl, к нилотинибу по сравнению с иматинибом. Ингибирующая концентрация нилотиниба, необходимая для подавления 50% лейкемических клеток (IC50), была значительно ниже таковой иматиниба. Так, IC50, необходимая для подавления фосфорилирования субстратов белка в культурах клеток, экспрессирующих дикий тип BCR-Abl, составила 15 и 280 нмоль у нилотиниба и иматиниба соответственно. Увеличение активности в 20 и более раз у нилотиниба по сравнению с иматинибом сохранялось и в отношении подавляющего большинства иматинибрезистентных клеток, экспрессирующих разные виды мутантных генов BCR-Abl.

Кроме того, ввиду высокой стоимости ИТК ежегодное увеличение числа больных ХМЛ постоянно повышает потребность в новых затратах для обеспечения пожизненной терапии, что представляет существенную социально-экономическую проблему. Таким образом, ключевым вопросом в организации лечения больных ХМЛ является, с одной стороны, эффективная индукционная терапия, обеспечивающая быстрое снижение опухолевой массы, что связано со снижением риска прогрессии заболевания; с другой стороны, возможность безопасного прерывания терапии у больных со стабильным полным молекулярным ответом (ПМО).

ООО «Технология лекарств» разработан воспроизведенный препарат нилотиниба Нилотиниб-ТЛ (внутренний код препарата - Нилотиниб-ТЛ). Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата нилотиниба позволит снизить цену современной терапии ХМЛ и повысить её доступность.

С целью осуществления государственной регистрации препарата Нилотиниб-ТЛ (ООО «Технология лекарств», Россия) целесообразно проведение клинического исследования биоэквивалентности в сравнении с референтным лекарственным препаратом.

## Ожидаемые показания к применению

Положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз (Ph+ ХМЛ) в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, с возможностью отмены терапии при стабильном глубоком молекулярном ответе на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет после смены лечения иматинибом на нилотиниб.

## Список литературы

1. Advances in the molecular pathobiology of B-lymphoblastic leukemia / Zhou Y., You M.J., Young K.H. et al. // Human Pathology. – 2012. – V.43(9). – P.1347-1362.
2. Barlow L., Westergren K., Holmberg L. еt аl. The completeness of the Swedish Cancer Register: a sample survey for year 1998. Acta Oncologica 2009; 48 (1): 27—33.
3. Cortes J., Kantarjian H.M., O’Brien S. Result of interferon-alpha therapy in patients with chronic myelogenous leukemia 60 years of age and older. Am J Med 1996; 100: 452—455.
4. de Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. J Clin Oncol 2008; 26: 3358—3363.
5. Deininger M., O’Brien S.G., Guilhot F. et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. ASH Ann Meeting Abstr 2009; 114 (22): 1126.
6. Dierov J., Sanchez P.V., Burke B.A. et al. BCR/ABL induces chromosomal instability after genotoxic stress and alters the cell death threshold. Leukemia 2009; 23 (2): 279—286.
7. Donato N.J., Wu J.Y., Stapley J. et al. Bcr-Abl independence and LYN kinase overexpression in chronic myelogeneous leukemia cells selected for resistance to STI571. Blood 2003; 101:690—698.
8. Estey E. Do commonly used clinical trial designs reflect clinical reality? Haematologica 2009; 94 (10): 1435—1439.
9. Hochhaus A., Shah N.P., Cortes J.E. et al. Dasatinib vs. imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: DASISION 3-year follow-up. ASCO 2012, Abstr. 6504.
10. Höglund M., Sandin F., Hellström K. et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. Blood 2013; 122 (7): 1284—1292.
11. Hutchins L.F., Unger J.M., Crowley J.J. et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. 1999; 341 (27): 2061—2067.
12. J.-M. Ribera. Optimal approach to treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: how to best use all the available tools // Leukemia and Lymphoma. – 2013. – V.54(1). – P.21-27.
13. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N. et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood 2007; 110: 3540—3546.
14. Kurzrock R., Kantarjian H.M., Druker B.J., Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. Ann Intern Med 2003; 138: 819—830.
15. Nowell P.C., Hungerford D.A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. J National Cancer Institute 1960; 25: 85—109.
16. Perrotti D., Jamieson C., Goldman J. et al. Chronic myeloid leukemia. Mechanisms of blastic transformation. J Clin Investigat 2010; 120 (7): 2254—2262.
17. Puttini M., Coluccia A.M., Boschelli F. et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinibresistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. Cancer Res 2006; 66: 11 314—11 322.
18. Radivoyevitch T., Hlatky L., Landaw J., Sachs R.K. Quantitative modeling of chronic myeloid leukemia: insights from radiobiology. Blood 2012; 119 (19): 4363—4371.
19. Rohrbacher M., Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). Best Pract Res Clin Haematol 2009; 22 (3): 295—302
20. Rowley J.D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia giemsa starting. Nature 1973; 243: 290—303.
21. Saglio G., Le Coutre Ph., Pasquini R. et al. Nilotinib versus imatinib in patients (pts) with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTnd 36-month (mo) follow-up. Proc ASH 2011; Abstr. 452. миелолейкозом. Гематол и трансфузиол 2010; 2: 13—25.
22. Абдулкадыров К.М. Ломайа Е.Г., Шуваев В.А., Абдулкадырова А.С., Удальева В.Ю., Усачева Е.И., Шихбабаева Д.И., Мачюлайтене Е.Р., Зотова И.И., Позняк Е.И., Иванова М.О., Карягина Е.В., Ильина Н.В., Шнейдер Т.В., Романова Е.Г., Саламатова Е.И., Лазорко Н.С., Мартынкевич И.С., Зарицкий А.Ю., Оценка выживаемости, достижения молекулярного, цитогенетического ответов у пациентов с хроническим миелолейкозом в хронической фазе, получающих терапию Иматинибом: данные девятилетнего популяционного наблюдения больных хроническим миелолейкозом Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Вестник гематологии, 2010. 5(2): С. 5.
23. Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. Вестн гематол 2013; 3: 4—40.
24. Виноградова О.Ю. Клиническая эволюция хронического ми- елолейкоза в процессе терапии ингибиторами тирозинки- наз: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М 2011.
25. Виноградова О.Ю., Куликов С.М., Куцев С.М. и др. Проблемы организации лечения хронического миелолейкоза в России. Клин онкогематол 2011; 4: 23—27.
26. Виноградова О.Ю., Туркина А.Г., Воронцова А.В. и др. Применение дазатиниба у больных в хронической стадии хронического миелолейкоза, резистентных либо непереносящих терапию иматинибом. Результаты собственных клинических исследований. Тер арх 2009; 7: 41—46.
27. Голенков А.К. Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В., Эффективность программы лечения хронического миелолейкоза гливеком в широкой клинической практике. Альманах клинической медицины МОНИКИ, 2008(18): С. 9-13.
28. Гусарова Г.А., Туркина А.Г., Домрачева Е.В. и др. Эффективность нилотиниба в хронической фазе хронического миелолейкоза при резистентности или непереносимости гливека. Вестн гематол 2009; 2: 15—16.
29. Домрачева Е.В., Захарова А.Е., Асеева Е.А. Прогностическое значение дополнительных цитогенетических аномалий при хроническом миелолейкозе. Гематол и трансфузиол 2005; 4:37—41.
30. Куцев С.И., Морданов С.В., Зельцер А.Н. Прогностическое значение дополнительных хромосомных аномалий в Phпозитивных клетках в терапии иматинибом хронического миелолейкоза. Мед генетика 2009; 10: 27—33.
31. М.В. Борисевич. Хронический миелоидный лейкоз у детей (обзор литературы) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т.15(4). – С.51-56.
32. Стахина О.В., Туркина А.Г., Гусарова Г.А. и др. Отдаленные результаты выживаемости больных в поздней хронической фазе Ph+ хронического миелолейкоза при лечении иматиниб мезилатом (Гливек). Вестн гематол 2009; 5 (2): 42.
33. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А. и др. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. Пособие для врачей. М: Триада 2005; 80.
34. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза / Абдулкадыров К.М., Абдулаев А.О., Авдеева Л.Б. // Вестник гематлогии. – 2013. – Т.9(3). – С.4-40.
35. Э.Г. Ломаия, А.Ю. Зарицкий. Нилотиниб – новый этап успеха в терапии хронического миелолейкоза // Онкогематология. – 2007. – Т.4. – С.67-72.

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

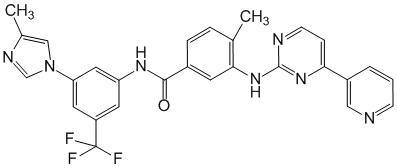
## 2.1 Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1 Химическая формула

C37H48N6O5S2.

### 2.1.2 Структурная формула

**Рисунок 2.1.** Структурная формула нилотиниба.



**2.5. Молекулярная масса:**

529,2 г/моль.

### 2.1. Физико-химические и фармацевтические свойства

Нилотиниб представляет собой порошок белого или почти белого цвета, субстанция обладает ограниченной или низкой растворимостью в водных растворах (около 0,02 мг/мл) при температуре равной 25оС. При увеличении pH растворимость субстанции уменьшается. Является оптически неактивным веществом. Для вещества описывают две константы диссоциации pKa1 = 2.1; pKa2 = 5.4 [2]

Нилотиниб - мощный и селективный ингибитор активности тирозинкиназы Abl онкопротеинов BCR-Abl, что действует в клеточных линиях и в первичных положительных по филадельфийской хромосомой лейкозных клетках. Препарат прочно связывается в области связывания АТФ, формируя таким образом мощный ингибитор дикого типа BCR-Abl, и сохраняет активность против 32 и 33 основных резистентных к иматинибу мутирующих форм BCR-Abl. В результате такой биохимической активности Нилотиниб избирательно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз в клеточных линиях и в первичных положительных по филадельфийской хромосомой лейкозных клетках, полученных у пациентов с ХМЛ.

## 2.2 Лекарственная форма

### 2.2.1 Название лекарственной формы

Капсулы.

### 2.2.2 Описание лекарственной формы

*Для дозировки 200 мг.* Твердые желатиновые капсулы № 0 с корпусом и крышкой белого цвета. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета.

*Для дозировки 150 мг.* Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышкой желтого цвета. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета.

В рамках планируемого исследования биоэквивалентности будет использоваться только дозировка 200 мг.

### 2.2.3 Состав лекарственной формы

**Состав:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Дозировка | |
|  | *200 мг* | *150 мг* |
| *Действующее вещество:* | *-* | *-* |
| Нилотиниба гидрохлорида моногидрат (что соответствует содержанию нилотиниба) | 220,60 мг (200 мг) | 165,45 мг  (150 мг) |
| *Вспомогательные вещества:* | - | - |
| Лактозы моногидрат | 133,00 мг | 99,75 мг |
| Кросповидон | 16,00 мг | 12,00 мг |
| Повидон | 12,00 мг | 9,00 мг |
| Стеариновая кислота | 12,00 мг | 9,00 мг |
| Полоксамер 188 | 4,40 мг | 3,30 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 2,00 мг | 1,50 мг |
| ***Состав оболочки капсул:*** | - | - |
| Масса капсулы | 96,00 мг | 77,00 мг |
| Корпус: | - | - |
| Титана диоксид | 2% | 2% |
| Желатин | до 100% | до 100% |
| Крышка: | - | - |
| Титана диоксид | 2% | 1,3333% |
| Желатин | до 100% | до 100% |
| Квинолиновый желтый | - | 0,9197% |
| Краситель солнечный закат желтый | - | 0,0044% |

В рамках планируемого исследования биоэквивалентности будет использоваться только дозировка 200 мг.

Качественный и количественный состав вспомогательных веществ препарата TL-NLT-c (Нилотиниб-ТЛ) (ООО Технология лекарств», Россия) имеет ряд незначимых отличий от состава референтного препарата Тасигна® («Новартис Фарма АГ», Швейцария). Обоснование отсутствия влияния данных различий на действующее вещество и в целом на свойства лекарственного препарата представлено в приложениях к настоящей Брошюре исследователя, а именно:

- в Приложении 1 представлено непосредственное обоснование отсутствия влияния изменений в составе вспомогательных веществ на действующее вещество и свойства препарата;

- в Приложении 2 представлены отчеты об изучении совместимости субстанции нилотиниба гидрохлорида моногидрата и вспомогательных веществ (2 эксперимента), которые подтверждают, что влияние отличий в составе вспомогательных веществ на действующее вещество отсутствует и отчет об изучении сравнительной кинетики растворения исследуемого препарата TL-NLT-c (Нилотиниб-ТЛ), капсулы 200 мг (ООО Технология лекарств», Россия) и референтного препарата «Тасигна®» («Новартис Фарма АГ», Швейцария), который также подтверждает, что влияние отличий в составе вспомогательных веществ на кинетику высвобождения действующего вещества из капсул также отсутствует.

Таким образом, на основании представленных данных по основным свойствам и способу применения, токсичности, можно сделать вывод о том, что различия в составе изучаемого лекарственного препарата TL-NLT-c в сравнении с зарегистрированным препаратом Тасигна® не приведут к изменению баланса «польза-риск», не окажут негативного влияния на фармацевтические и фармакокинетические свойства изучаемого препарата.

Отсутствие влияния на фармацевтические и фармакокинетические свойства подтверждены в тесте на совместимость субстанции нилотиниба гидрохлорида моногидрата и вспомогательных веществ и в тесте сравнительной кинетики растворения изучаемого лекарственного препарата TL-NLT-c в сравнении с зарегистрированным референтным препаратом Тасигна® (Приложение 2).

### 2.2.4 Форма выпуска

В рамках планируемого исследования биоэквивалентности будет использована форма выпуска по 8 капсул во флакон из полиэтилена высокого давления с навинчиваемой крышкой из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению укладывают в пачку из картона.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25°С.

### 2.3.2 Срок годности

2 года.

### 2.3.3 Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение

Для прогнозирования токсического действия планируемого к регистрации и серийному выпуску препарата TL-NLT-c (Нилотиниб-ТЛ), капсулы 200 мг (ООО «Технология лекарств», Россия),были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии нилотиниба. В данном разделе приведены литературные данные о доклинических исследованиях нилотиниба, в частности референтного препарата нилотиниба - Тасигна®.

По результатам анализа опубликованных литературных источников было показано, что основной молекулярной мишенью нилотиниба является участок связывания молекулы АТФ с белком BCR-Abl, отвечающий за тирозинкиназную активность, образующегося при реципрокной транслокации между 9 и 22 хромосомами [1].

При проведении сравнения данных по концентрации препарата в крови экспериментальных животных и добровольцев было показано, что препарат обладает минимальным коэффициентом безопасности, что подтверждается широким спектром побочных эффектов нилотиниба [3].

Для нилотиниба описано большое количество разнообразных побочных эффектов, возникающих у пациентов, затрагивающих практически все органы и системы. К наиболее серьёзным побочным явлениям относятся желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в мозг (<1 % пациентов), гематологические осложнения (тромбоцитопения (31 %), нейтропения (17 %), анемия (14 %)). Данные побочные явления отмечались и у животных при проведении токсикологических исследований [1, 3].

Обнаружено эмбриотоксическое действие нилотиниба в период основного органогенеза при его применении у крыс и кроликов. Также в доклинических исследованиях для препарата было показано наличие фототоксичности [3].

Для нилотиниба отдельных исследований местно-раздражающего действия при клиническом пути введения выполнено не было. В проведенных доклинических и клинических исследованиях с длительным введением препарата были выявлены побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а при длительном внутривенном введении – перивезикулярные местные реакции [3].

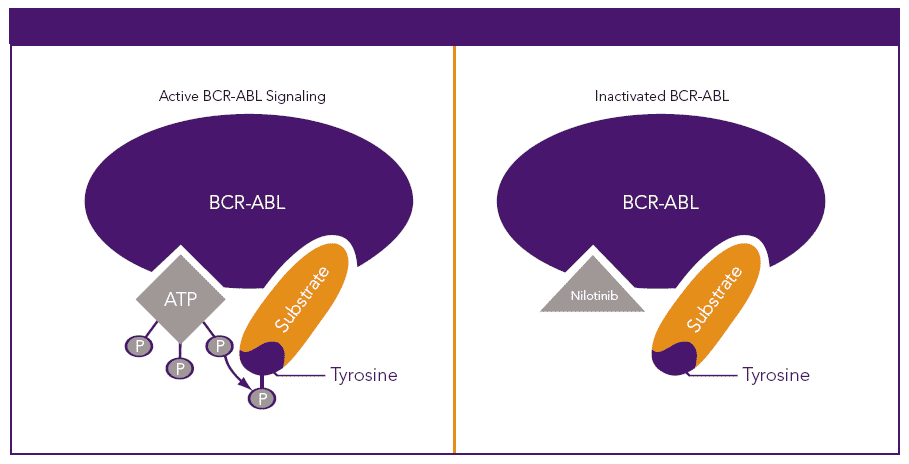
Анализ литературных данных токсичности вспомогательных веществ, основанный на информации, представленной в паспортах безопасности, свидетельствует о невозможности негативного (токсического) действия на организм человека в тех количествах, в которых вспомогательные вещества будут входить в готовую лекарственную форму.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

В большинстве случаев в результате реципрокной транслокации между 9 и 22 хромосомами образуется онкопротеин BCR-Abl. Онкопротеин BCR-Abl фосфорилирует несколько цитоплазматических субстратов и тем самым активизирует сигнальные каскады, управляющие ростом, дифференцировкой и, возможно, адгезией кроветворных клеток. Неправильная активация этого сигнального пути приводит к неуправляемому распространению гемопоэтических стволовых клеток, выходу незрелых клеток из костного мозга, трансформации в злокачественные, делая их рост и выживаемость независимыми от цитокинов и, в конце концов, приводит к возникновению хронического миелобластного лейкоза [5]. Нилотиниб блокирует участок связывания с АТФ, отвечающий за тирозинкиназную активность онкопротеина BCR-Abl (рисунок 3.1.) [1].

**Рисунок 3.1**.Схематическое изображение механизма действия нилотиниба.



*АТP – аденозинтрифосфат, Р – фосфатная группа*

Следует отметить, что нилотиниб имеет большее сродство к онкопротеину BCR-Abl, чем первый синтезированный ингибитор онкопротеина иматиниб. Исследования кристаллической структуры иматиниба позволили создать химическую молекулу, которая имеет больше точек связывания и образует более прочные связи в участке связывания молекулы АТФ с белком BCR-Abl, что привело к усилению блокирующей активности в отношении тирозинкиназы у нилотиниба [9].

**3.1.2. Доклиническая фармакодинамика *in vitro***

Исследования *in vitro* показали существенно более высокую чувствительность лейкемических клеток, экспрессирующих как дикий, так и мутантный ген BCR-Abl, к нилотинибу. Ингибирующая концентрация нилотиниба, необходимая для подавления 50% лейкемических клеток (IC50), была значительно ниже таковой иматиниба. Так, IC50, необходимая для подавления фосфорилирования субстратов белка в культурах клеток, экспрессирующих дикий тип BCR-Abl, составила для нилотиниба 20-60 нмоль. Увеличение активности в 20 и более раз у нилотиниба по сравнению с иматинибом сохранялось и в отношении подавляющего большинства иматиниб-резистентных клеток, экспрессирующих разные виды мутантных генов BCR-Abl (диапазон составил 30-150 нмоль). Исключение составили только клеточные линии, экспрессирующие мутантный ген T315I. IC50 для подавления фосфорилирования субстратов BCR-AblT315I-тирозинкиназы как для иматиниба, так и для нилотиниба составила около 10000 нмоль. Более высокая активность нилотиниба в подавлении, как клеточной пролиферации, так и фосфорилирования субстратов, по сравнению с иматинибом была показана также в исследовании E. Weisberg и соавт. [9]. Так, в культурах клеток, экспрессирующих дикий тип BCR-Abl, IC50 нилотиниба для подавления пролиферации и аутофосфорилирования была в 10 и 30 раз соответственно ниже по сравнению с IC50 иматиниба. При этом для нилотиниба этот показатель не превышал 1000 нмоль в линиях клеток, мутантных по BCR-Abl (кроме BCR-AblT315I; IC50>10000 нмоль) — это ниже концентрации препарата, создаваемой при терапии ХМЛ в стандартной дозе [3, 8].

**3.1.3. Вторичная фармакодинамика**

Нилотиниб, показал ингибирующую активность в отношении как диких, так и некоторых мутантных видов тирозинкиназ c-kit и PDGFR. При этом активность препарата в клеточных линиях, экпрессирующих данные гены, была сопоставима с активностью иматиниба. Нилотиниб существенно не влиял на пролиферацию клеток, экспрессирующих другие тирозинкиназы (VEGFR, Jak-2, EGFR, Ras, PKB и др.) [8, 10].

Нилотиниб подавлял пролиферативную активность как клеток, экспрессирующих ген TEL-PDGFRβ (TEL-platelet derived growth factor receptor β), так и клеток, экспрессирующих ген FIP1L1-PDGFRα (FIP1-Like1-platelet derived growth factor receptor α), являющихся пусковым механизмом ХМЛ и гиперэозинофильного синдрома соответственно. IC50 нилотиниба и иматиниба для подавления пролиферации клеток, экспрессирующих дикие типы данных генов, была сопоставимой и составила менее 50 и 25 нмоль соответственно. При этом если иматиниб-резистентные клетки, экспрессирующие мутантный *TEL-PDGFR*β— T681I, сохраняли чувствительность к нилотинибу (IC50 22,2 нмоль), то клетки, экспрессирующие мутантный FIP1L1-PDGFRα—T674I, оставались к нему резистентными (IC50 не была достигнута). Эффективность препарата была подтверждена в экспериментах на мышах, трансплантированных клетками, экспрессирующими дикие гены *TEL-PDGFR*β и *FIP1L1-PDGFR*α при однократном пероральном введении в дозе 75 мг/кг/день: отмечалось резкое уменьшение опухолевой массы под воздействием нилотиниба по сравнению с таковой в контрольной группе [11].

Антипролиферативная активность нилотиниба и иматиниба в культурах клеток, экспрессирующих дикий и некоторые мутантные виды c-kit, была сопоставимой. Известно, что клетки с мутантным c-kitD816V, обнаруживаемым у большинства больных с системным мастоцитозом, резистентны к иматинибу. Исследование von Bubnoff и соавт. показало, что в отличие от иматиниба нилотиниб, индуцирует апоптоз в клетках, экспрессирующих c-kitD816V. Предполагается, что препарат может быть активен при системном мастоцитозе [12].

**3.1.4. Доклиническая фармакодинамика *in vivo***

Если ингибирующая активность нилотиниба в отношении пролиферации и фосфорилирования субстратов белка существенно выше, чем у иматиниба, то активность обоих препаратов в отношении индукции апоптоза существенно не различалась. В исследовании была подтверждена высокая эффективность нилотиниба в экспериментах на животных: выживаемость мышей, трансплантированных BCR-Abl+ клетками, имеющих клинику ХМЛ, была достоверно выше по сравнению с таковой в контрольной группе [8].

Исследование эффективности нилотиниба *in vivo* осуществляли на безтимусных голых мышах, которым была осуществлена внутривенно имплантация клеток опухолевой линии 32D, комбинированной с онкопротеином BCR-Abl. При внутрижелудочном введении нилотиниб оказывал дозозависимое противоопухолевое действие [9].

В исследованиях *in vivo* также оценивалось влияние нилотиниба на выживаемость животных. Внутрижелудочное введение нилотиниба осуществляли на протяжении 16 дней в дозе 75 мг/кг/день через три дня после имплантации мышам клеток опухолевой линии 32D, комбинированной с онкопротеином BCR-Abl. В контрольной группе (патология без лечения) отмечалась гибель 19 животных из 20 к 16 дню эксперимента, а в группе, получавшей нилотиниб, гибель отмечалась всего у 5 животных из 20. Выживших животных наблюдали до 105 дня эксперимента. Также в данном исследовании была подтверждена высокая эффективность нилотиниба (75 мг/кг/день) при введении непосредственно лейкозных клеток: выживаемость мышей, трансплантированных BCR-Abl+ клетками, имеющих клинику ХМЛ и получавших препарат, была достоверно выше по сравнению с таковой в контрольной группе [9].

**3.1.5. Фармакологическое исследование безопасности**

В проведённых дополнительных исследованиях оценивали возможное токсическое влияние на сердечно-сосудистую, дыхательную и нервную системы.

При оценке возможного влияния на нервную и дыхательную системы при однократном пероральном применении нилотиниба у крыс было показано, что препарат в дозе 300 мг/кг не оказывает влияния на структуры нервной и дыхательной систем [10].

Оценка возможного влияния на сердечно-сосудистую систему проводилась на изолированном сердце кролика и на собаках с использованием телеметрии. Во всех проведенных исследованиях не было выявлено влияния нилотиниба на различные параметры работы сердечно-сосудистой системы [3,10].

**3.1.6. Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Исследование Weisberg и соавт. [13] выявило синергизм иматиниба и нилотиниба в BCR-Abl-позитивных клеточных линиях, экспрессирующих как дикий, так и мутантные гены. Кроме того, взаимное усиление эффективности терапии данными препаратами было подтверждено в экспериментах на животных. При монотерапии иматинибом или нилотинибом как скорость, так и степень редукции опухолевых клеток были ниже по сравнению с таковыми при сочетанном применении данных препаратов у животных [8].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

***Всасывание***

Нилотиниб показал достаточно высокую скорость абсорбции после перорального введения у животных, Tmax колебался от получаса до 4 часов. Также в исследованиях на животных оценивались фармакокинетические параметры при внутривенном введении (таблица 3.1.) [3].

При выполнении фармакокинетических исследованиях (по данным AUC) на крысах после введения повторных доз, по сравнению с однократным введением было показано отсутствие накопления препарата в организме. Системное воздействие было дозозависимым по всем исследованным показателям.

Анализ концентраций препарата в плазме крови (по данным AUC) после введения повторных доз, по сравнению с однократным введением, для собак и обезьян (у обоих полов при всех изученных дозах) показал накопление нилотиниба в организме. Системное воздействие по исследованным показателям не было дозозависимым.

**Таблица 3.1.** Основные фармакокинетические параметры нилотиниба у экспериментальных животных

| **Вид** | **Доза (мг/кг) /путь введения** | **AUC, μг/ч/мл** | **Cmax, μг/мл** | **Tmax (ч)** | **T1/2, ч** | **Биодоступность, %** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши, CD-1 линия | 25 мг/кг,  внутрижелудочно | 36,1 | 21,2 | 0,5 | 0,9 | 43 |
| Мыши, CD-1 линия | 10 мг/кг, внутривенно | 33,8 | 7,9 | 0,083 | 1,2 | - |
| Крысы, линия Хан Вистар | 25 мг/кг,  внутрижелудочно | 26,1 | 1,74 | 4 | 3,8 | 26-34 |
| Крысы, линия Хан Вистар | 5 мг/кг,  внутривенно | 19,3 | 10,5 | 0,083 | 1,5 | - |
| Кролики, порода новозеландская | 30 мг/кг,  внутрижелудочно | 8,73 | 1,58 | 1 | 10 | ~20 |
| Кролики, порода новозеландская | 4 мг/кг,  внутривенно | 5,94 | 5,65 | 0,083 | 2 | - |
| Обезьяны, макак-крабоед | 10 мг/кг,  внутрижелудочно | 3,88 | 0,52 | 2,7 | 24 | 24±2,8 |
| Обезьяны, макак-крабоед | 3 мг/кг,  внутривенно | 4,77 | 6,38 | 0,083 | 2 | - |

***Распределение нилотиниба***

Изучение распределения препарата в организме выполняли на экспериментальных животных (мыши, крысы, собаки, макаки-крабоеды).

Связь с белками плазмы *in vitro* составляет около 98% для всех исследованных видов [1, 3].

При пероральном введении экспериментальным животным радиоактивно-меченого препарата нилотиниб наибольшие концентрации определялись в тонком кишечнике, увеальном тракте, печени, надпочечниках, желчи и железистом желудке. Через 7 дней после введения следы радиоактивно-меченого препарата определялись в сосудах, печени, легких, в коже и увеальном тракте. При пероральном приёме препарат слабо проникает через гистогематические барьеры, что подтверждалось низкими концентрациями меченого препарата в головном мозге и семенниках животных. Для кроликов и макак-крабоедов фармакокинетические параметры указывают на то, что у них выражен эффект «первого прохождения» через печень [3].

При внутривенном введении экспериментальным животным препарат определялся во многих органах и системах. Оценка через 24 часа показала, что препарат определялся в щитовидной железе, печени, почках, легких, коже и увеальном тракте. Через 7 дней после введения следы радиоактивно-меченого препарата определялись только в увеальном тракте и печени [3].

**Рисунок 3.2**. Участки молекулы нилотиниба, по которым идёт метаболизм препарата.



Проведенные исследования показали, что процессы деградации нилотиниба схожи у человека, макак-крабоедов, кроликов, крыс и мышей. Метаболизм препарата значительно отличается для собак [3].

У большинства видов процесс метаболизма нилотиниба двухстадийный. Первый этап включает процессы окисления и гидроксилирования молекулы нилотиниба. Второй этап включает взаимодействие с глюкуроновой кислотой и образование глюкуронидов (см. рисунок 3.2.). Процесс метаболизма нилотиниба протекает в печени с участием системы цитохрома Р450 (изоформа 3А4).

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 [1].

Фармакокинетические данные по выведению препарата у животных представлены в таблице 3.2.

**Таблица 3.2.** Параметры выведения нилотиниба у различных видов животных при различных способах введения.

| **Вид** | **Доза (мг/кг)** | **Длительность исследования (ч)** | **Выведение радиоактивного препарата (% от введённой дозы)** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Моча** | **Кал** | **Желчь** | **Общее количество** |
| Мыши ♂ в/в | 10 | 0-168 | 7.87 | 76.8 | - | 85.1 |
| Мыши ♂ per os | 25 | 0-168 | 5.89 | 91.8 | - | 97.7 |
| Крысы ♂ в/в | 5 | 0-168 | 2.51 | 93.1 | - | 95.9 |
| Крысы ♂ per os. | 20 | 0-168 | 1.67 | 84.4 | - | 86.3 |
| Кролик ♀ в/в | 4 | 0-168 | 18.2 | 87.4 | - | 106 |
| Кролик ♀ per os | 30 | 0-168 | 28.8 | 70.9 | - | 100 |
| Обезьяна ♂ в/в | 3 | 0-168 | 0.81 | 91.7 | - | 102 |
| Обезьяна ♂ per os | 10 | 0-168 | 1.63 | 92.8 | - | 96.5 |

В исследовании, проведенном на крысах, показано, что нилотиниб при однократном пероральном введении проникает в грудное молоко. Соотношение концентраций в плазме и грудном молоке – 1:2 [3]. В инструкции по применению нилотиниба указано, что беременность и период лактации являются противопоказаниями к применению препарата [1].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Исследование острой токсичности проводили на крысах обоих полов. Было показано отсутствие гибели при введении внутривенно болюсно препарата в дозе 9 мг/кг у животных. При внутривенном введении не было клинических признаков интоксикации, снижения массы тела, изменения в количестве потребляемой пищи, изменений в биохимическом и клиническом анализе крови, макро- и микроскопических изменений в органах. Данная доза была определена исследователями как максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов при внутривенном пути введения [3].

### 3.3.2. Токсичность при введении повторных доз

Для препарата нилотиниб, на основании данных AUC в плазме крови животных, в пересчёте на значения в плазме человека, было определено минимальное «терапевтическое окно» (таблица 3.3).

Одним из частых токсических проявлений у животных являлось снижение массы тела и потребления пищи, а в некоторых случаях снижение массы тела требовало прекращения применения препарата. Кроме того, у обезьян, получавших нилотиниб в дозах 200 и 600 мг/кг, наблюдались желудочно-кишечные симптомы в виде изменений консистенции стула и наличия крови в стуле, сопровождавшееся болями в животе [10].

Ряд результатов связан с гепатобилиарной токсичностью. Повышенный уровень холестерина в плазме наблюдался у всех испытуемых видов экспериментальных животных, за исключением мышей. Увеличение массы печени наблюдалось у крыс (при применении нилотиниба в дозе ≥30 мг/кг). Воспаление печени, застой желчи, загустение желчи и пролиферация желчных протоков, сопровождающаяся увеличением АлТ и АсТ, наблюдались у собак при введении нилотиниба в дозе ≥45 мг/кг. Билирубинурия и гипербилирубинемия наблюдались у самок собак при введении 45 мг/кг в 4-недельном исследовании токсичности, а только билирубинурия также наблюдалась у самок собак при введении 15 мг/кг. Патологические изменения у обезьян, которым вводили 30 мг/кг, включали инфильтрацию печени мононуклеарными клетками, гиперплазию желчных протоков, перипортальный фиброз. Дополнительными результатами, полученными при введении нилотиниба обезьянам в более высоких дозах, были гиперплазия/гипертрофия клеток Купфера, отдельные включения в цитоплазме клеток Купфера, расширение желчного протока и повышение уровня АлТ. В конце 39-недельного исследования обезьяны повышенные значения холестерина все еще наблюдались у самок, получавших 600 мг/кг. У единственного выжившего макаки-самца, в группе с введением 600 мг/кг, были отмечены повышенная масса печени и гистологические изменения печени, которые были необратимыми [10].

Умеренные изменения в анализе крови наблюдались у мышей (снижение количества эритроцитов вместе со снижением концентрации гемоглобина), крыс (увеличение общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов, снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и значения гематокрита) и обезьян (увеличение количества тромбоцитов, уменьшение массы эритроцитов, увеличение АЧТВ) при внутрижелудочном введении нилотиниба в дозе> 20 мг/кг мышам и крысам и 200 мг/кг обезьянам [10].

Кроме того, у крыс, на фоне введения нилотиниба, наблюдалось увеличение массы сердца, надпочечников и яичников (также отмечались фолликулярные или лютеиновые кисты яичников) [3, 10]. Дополнительная информация представлена в таблице 3.3.

**Таблица 3.3**. Результаты исследований токсичности нилотиниба при введении повторных доз.

| **Вид** | **Продолжительность введения** | **Доза мг/кг/день** | **Число,**  **пол** | **NOAEL, мг/кг** | **Основные токсикологические признаки** | **Коэффициент пересчёта (на основании AUC)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши, СD-1 | 4 недели | 0, 20, 60, 180 | 10 животных каждого пола в группе | <20 мг/кг | 180 мг/кг – снижение массы тела (самцы), дегидратация, снижение числа эритроцитов, увеличение прямого и непрямого билирубина, увеличение концентрации мочевины, изменения в почках  60 и 20 мг/кг - снижение массы тела (самцы), дегидратация, снижение числа эритроцитов, увеличение прямого и непрямого билирубина, увеличение концентрации мочевины | 0,57 |
| Крысы, линия Вистар | 3-4 дня | 0, 50, 250, 500, 750 | По 2 животных каждого пола в группе | 250 | 750 мг/кг – незначительное снижение веса, изменение цвета мезентериальных лимфатических узлов, с очагами кровоизлияний, некроз отдельных гепатоцитов.  500 мг/кг – снижение частоты дефекации, изменение цвета мезентериальных лимфатических узлов. | - |
| Крысы, линия Вистар | 2 недели | 0, 30, 100, 300 | По 5 животных каждого пола в группе | <30 мг/кг | снижение массы тела и потребления пищи – во всех дозах.  ≥100 мг/кг - изменения в анализах (увеличение лейкоцитарного и снижение эритроцитарного ростков, снижение гемоглобина, повышение билирубина и холестерола)  ≥30 мг/кг – изменение цвета мезентериальных лимфатических узлов, с очагами кровоизлияний, ангиоэктазий, признаками эритрофагоцитоза. Фолликулярные или лютеиновые кисты яичников. | 1,26 - ♂  2, 9 - ♀ |
| Крысы, линия Вистар | 4 недели | 0, 20, 60, 180 | По 6 животных каждого пола в группе | <20 мг/кг | 60 и 180 мг/кг – снижение массы тела и потребления пищи, увеличение массы сердца, надпочечников, гипертрофия коркового слоя, увеличение объема мочи, появление гиалиновых капель в почках (самцы), увеличение печени (только в дозе 180 мг/кг). Изменения в анализах - увеличение лейкоцитарного ростка, повышение холестерола и глобулинов (только у самок).  20 мг/кг - увеличение массы сердца, гипертрофия коркового слоя надпочечников, увеличение массы надпочечников (только у самцов) | 0,58 - ♂  1,3 - ♀ |
| Крысы, линия Вистар | 26 недель | 0, 6, 20, 60, | По 10 животных каждого пола в группе | 6 | - | 0,26 - ♂  0,42 - ♀ |
| Собаки, порода бигль | 3-4 дня | 0, 100, 300, 600 | По 1 животному каждого пола в группе | 300 | 600 мг/кг – рвота, стул, содержащий неизменённый препарат, снижение массы тела и потребления пищи, снижение частоты дефекации, воспаление в печени, сопровождающееся гипертрофией клеток Купфера, застой желчи. | - |
| Собаки, порода бигль | 2 недели | 6, 20, 60 | По 2 животных каждого пола в группе | 20 | 60 мг/кг – покраснение ушных раковин, снижение массы тела. Повышение уровня АЛС, АСТ и билирубина. Воспаление в печени, сопровождающееся гипертрофией клеток Купфера и застоем желчи. | 0,13 - ♂  0,12 - ♀ |
| Собаки, порода бигль | 4 недели | 0, 5, 15, 45 | По 3 животных каждого пола в группе | 15 | 45 мг/кг - снижение массы тела и потребления пищи. Повышение уровня АЛС, АСТ, холестерола и билирубина. Обратимые токсические изменения в печени и почках, загустение желчи. | 0,043 - ♂  0,049 - ♀ |
| Обезьяны, макак-крабоед | 3-8 дней | 100, 200, 400, 600 | По 1 животному каждого пола в группе | 400 | 600 мг/кг – снижение числа эритроцитов, увеличение концентрации билирубина. | - |
| Обезьяны, макак-крабоед | 4 недели | 0, 100, 200, 400, 600 | По 2 животных каждого пола в группе | 600 | Нет достоверных изменений | 0,33 - ♂  1,3 - ♀ |
| Обезьяны, макак-крабоед | 39 недель | 0, 30, 200, 600 | По 4 животных каждого пола в группе | 30 | 200 и 600 мг/кг - снижение массы тела и потребления пищи, рвота. Изменение консистенции стула, рвота. Изменения в анализах – уменьшения эритроцитарного ростка, увеличение числа тромбоцитов, удлинение АЧТВ, увеличение АЛТ и холестерола. Увеличение печени и лёгких, расширение желчного пузыря. Частично обратимые изменения в почках, печени, поджелудочной и щитовидной железах, необратимые проявления фиброза и повышенная минерализация в почках. | 0,27 - ♂  0,32 - ♀ |

### 3.3.3. Генотоксичность

Возможные эффекты нилотиниба были исследованы в серии испытаний *in vivo* (микроядерный тест у крыс) и *in vitro* в тесте Эймса, в тесте хромосомных аберраций, выполненном на лимфоцитах человека и с использованием метода ДНК-комет [3].

При проведении исследований *in vivo* в микроядерном тесте на индукцию кластогенности у животных была использована доза 2000 мг/кг. Результаты указывают на негативные результаты теста для препарата [3].

Все проведенные *in vitro* тесты показали отсутствие мутагенной активности и низкий генотоксический потенциал нилотиниба [3].

### 3.3.4. Канцерогенность

Согласно рекомендациям экспертной рабочей группы международного совета по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (ICH), проведения оценки канцерогенного потенциала для противораковых препаратов не требуется.

Следует отметить, что в инструкции к медицинскому применению препарата в разделе побочное действие отмечается, что при приёме препарата увеличивается частота формирования папилломы кожи. Данное побочное явление оценивается как частое (≥1/10). Также у пациентов отмечалось возникновение папиллом слизистой полости рта [1].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Исследования токсичности нилотиниба при многократном введении у крыс показали увеличение массы яичников, а также фолликулярные или лютеиновые кисты яичников [3, 10].

Изучение влияния нилотиниба на фертильность и эмбриональное развитие осуществляли на крысах линии Вистар. Препарат вводился животным обоих полов на протяжении 6 недель в дозах 20, 60 и 180 мг/кг. Введение нилотиниба в максимальной дозе, несмотря на снижение массы тела и потребления пищи, не оказало влияния на параметры фертильности у самцов и у самок [3, 10].

Однако, в этом же исследовании, было показано, что нарушения эмбриогенеза возникали уже при применении минимальной исследованной дозы (20 мг/кг). Нилотиниб вызывал эмбриотоксические изменения (нарушение имплантации, резорбции эмбрионов, снижение жизнеспособности эмбрионов), которые носили дозозависимый характер [3, 10].

Дополнительное исследование токсического влияния нилотиниба на эмбриофетальное и пренатальное развитие потомства подтвердило результаты, полученные в предыдущем исследовании – наличие эмбриотоксического действия нилотиниба, а также показало, что нилотиниб в дозе 30 мг/кг вызывал формирование пороков развития со стороны костной системы (нарушение сращивания верхней челюсти, неполная оссификация костных структур) и внутренних органов. По результатам исследований были установлены NOAEL токсичности для материнского организма равная 100 мг/кг/день, тогда как NOAEL для эмбриотоксичности равнялась <20 мг/кг/день [3, 10].

Оценка эмбриотоксичности также была произведена на кроликах. Нилотиниб вводили животным на протяжении 21 дня в дозах 30, 100 и 300 мг/кг. Полученные данные согласуются с данными полученными на крысах. Препарат не оказал влияния на параметры фертильности у самцов и у самок. Нилотиниб вызывал эмбриотоксические изменения (нарушение имплантации, резорбции эмбрионов, снижение жизнеспособности эмбрионов) и вызывал формирование пороков развития со стороны костной системы. Основываясь на результатах исследования, NOAEL для эмбриотоксичности у кроликов составлял 100 мг/кг/день. NOAEL, установленные у крыс и кроликов, соответствовали уровням нилотиниба в плазме равным 0,8 и 0,2 от среднего уровня нилотиниба в плазме человека (по данным AUC). Следовательно, для данного вида токсичности коэффициент безопасности для человека отсутствует [3, 10].

### 3.3.6. Местно-раздражающее действие

Для нилотиниба отдельных исследований местно-раздражающего действия при клиническом пути введения выполнено не было. В проведенных доклинических исследованиях с длительным введением препарата были выявлены побочные реакции со стороны ЖКТ при пероральном введении обезьянам – нарушение консистенции стула, наличие крови в стуле, сопровождавшееся болями в животе [10]. При проведении клинических испытаний у пациентов отмечались серьёзные побочные реакции со стороны ЖКТ – желудочно-кишечные кровотечения у < 1% пациентов. Кроме того, очень часто пациенты предъявляли жалобы на тошноту (20%), диарею (11%), рвоту (10%), боль в верхней части живота (5%). К частым побочным явлениям со стороны ЖКТ относят дискомфорт в области живота, вздутие живота, диспепсию, дисгевзию, панкреатит и метеоризм. К редким побочным реакциям при приёме препарата со стороны ЖКТ относят изъязвление слизистой оболочки полости рта, возникновение мелены, гастро-эзофагальный рефлюкс, стоматит, боль в пищеводе, сухость во рту, ретроперитонеальные кровоизлияния, рвота с кровью, язва желудка, язвенный эзофагит, частичная кишечная непроходимость, энтероколит, геморрой, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ректальное кровотечение, гингивит [1].

Кроме того, было показано, что введение препарата в перивенозное пространство вызывало возникновение отека и эритемы у кроликов. Выраженность данных проявлений носила дозозависимый характер [10].

Таким образом, результаты доклинических и клинических исследований позволяют предполагать у препарата наличие местнораздражающего действия.

### 3.3.7. Аллергенность

В открытых литературных источниках не найдено отдельных доклинических исследований аллергенности нилотиниба.

В статье Kang и коллег, указывается, что препараты из группы ингибиторов тирозинкиназы, способны подавлять хроническое воспаление и пролиферацию, которые возникают при бронхиальной астме [15]. В инструкции по применению лекарственного препарата приведена информация об аллергических реакциях при приёме препарата (кожная сыпь, кожный зуд), которые являлись наиболее частыми негематологическими нежелательными явлениями [1].

На основании имеющихся данных можно сделать предположение о необходимости дополнительного изучения данного вида токсичности у препарата при острых и хронических аллергических процессах.

### 3.3.8. Иммунотоксичность

Для нилотиниба отдельных исследований иммунотоксичности при клиническом пути введения выполнено не было. Однако, учитывая данные исследований нилотиниба при многократном введении (токсическое поражение мезентериальных лимфатических узлов) [3], а также учитывая данные, что нилотиниб способен усиливать действие ряда иммунотоксинов, используемых в комплексной терапии онкологических заболеваний [14], нельзя исключать возможность такого вида токсичности.

### 3.3.9. Фототоксичность.

Нилотиниб показал наличие фототоксического потенциала в тесте *in vitro* 3Т3 NRU, однако проведенный тест *in vivo* UV-LLNA на мышах, не выявил наличия фототоксичности препарата [3].

## Список литературы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тасигна®. Электронный ресурс [http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=114bdfc8-bc93-4d2f-a947-0b9e9df5ea06&t=fe68ffeb-b0ca-407c-aacd-8f3cd770d99a], дата обращения 11.2017 г.
2. Nilotinib. Pubchem Database. Электронный ресурс: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644241] Дата обращения: 11.2017.
3. Pharmacology/toxicology review and evaluation of Nilotinib. Электронный ресурс: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2007/022068s000\_PharmR\_P1.pdf + https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2007/022068s000\_PharmR\_P2.pdf] Дата обращения: 11.2017.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза / Абдулкадыров К.М., Абдулаев А.О., Авдеева Л.Б. // Вестник гематлогии. – 2013. – Т.9(3). – С.4-40.
5. М.В. Борисевич. Хронический миелоидный лейкоз у детей (обзор литературы) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т.15(4). – С.51-56.
6. J.-M. Ribera. Optimal approach to treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: how to best use all the available tools // Leukemia and Lymphoma. – 2013. – V.54(1). – P.21-27.
7. Advances in the molecular pathobiology of B-lymphoblastic leukemia / Zhou Y., You M.J., Young K.H. et al. // Human Pathology. – 2012. – V.43(9). – P.1347-1362.
8. Э.Г. Ломаия, А.Ю. Зарицкий. Нилотиниб – новый этап успеха в терапии хронического миелолейкоза // Онкогематология. – 2007. – Т.4. – С.67-72.
9. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant BCR-Abl / Weisberg E., Manley P.W., Breltenstein W. et al. // Cancer Cell. – 2005. – V.7. – P.129-141.
10. Scientific Discussion on Tasigna by EMA. Электронный ресурс: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Scientific\_Discussion/human/000798/WC500034398.pdf] Дата обращения: 11.2017.
11. The small molecule tyrosine kinase inhibitor AMN107 inhibits TEL-PDGFRβ and FIP1L1-PDGFRα in vitro and in vivo / Stover E.H., Chen J., Lee B.H. et al. // Blood. – 2005. – V.106. – P.3206-3213.
12. The systemic mastocytosis-specific activating cKit mutation D816V can be inhibited by the tyrosine kinase inhibitor AMN107 / von Bubnoff N., Gorantla S.H.P., Kancha R.K. et al. // Leukemia. – 2005. – V.19. – P.1670-1671.
13. Beneficial effects of combining nilotinib and imatinib in preclinical models of BCR-ABL+ leukemias / Weisberg E., Catley L., Wright R.D. et al. // Blood. – 2007. – V.109(5). – P.2112-2120.
14. Chemical Screens Identify Drugs that Enhance or Mitigate Cellular Responses to Antibody-Toxin Fusion Proteins / Antignani A., Mathews Griner L., Guha R. et al. // PLoS One. – 2016. – V.11(8). Он-лайн доступ.
15. Different anti-remodeling effect of nilotinib and fluticasone in a chronic asthma model / Kang H.S., Rhee C.K., Hea Y.L. et al. // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2016. – V.31(6). – P.1150-1158.
16. MSDS. [Lactose monohydrate](http://www.merckmillipore.com/RU/ru/product/Lactose-monohydrate,MDA_CHEM-107657). Электронный ресурс [http://www.merckmillipore.com/INTERSHOP/web/WFS/Merck-RU-Site/ru\_RU/-/USD/ShowDocument-File?ProductSKU=MDA\_CHEM-107657&DocumentType=MSD&DocumentId=107657\_SDS\_RU\_RU.PDF&DocumentUID=377262&Language=RU&Country=RU&Origin=SERP&Display=inline], дата обращения 11.2017 г.
17. MSDS. Losartan Potassium Tablets with [Lactose monohydrate](http://www.merckmillipore.com/RU/ru/product/Lactose-monohydrate,MDA_CHEM-107657). Электронный ресурс [https://www.pfizer.com/system/files/products/material\_safety\_data/PZ01099.pdf], дата обращения 11.2017 г.
18. MSDS Crospovidone. Электронный ресурс: [http://file1.lookchemmall.com/mallpropdf/14/04/17/6234\_104835546.pdf], дата обращения 11.2017 г.
19. Полоксамеры как инновационные вспомогательные вещества / Шатова Н.А., Москалева Е.П., Котелевцева С.В. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – Т.4(5). – С.58-60.
20. Polaxamer. Toxnet Database. Электронный ресурс: [https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~YnXh3g:5] Дата обращения: 11.2017.
21. MSDS Polaxamer. Электронный ресурс: [https://www.merckmillipore.com/INTERSHOP/web/WFS/Merck-RU-Site/ru\_RU/-/USD/ShowDocument-File?ProductSKU=MDA\_CHEM-137065&DocumentType=MSD&DocumentId=137065\_SDS\_RU\_RU.PDF&DocumentUID=466691&Language=RU&Country=RU&Origin=SERP&Display=inline], дата обращения 11.2017 г.
22. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human.Silica, Some Silicates, Coal Dust and para-Aramid Fibrils. – WHO, - 1997. 521 p.
23. Toxicity of colloidal silica nanoparticles administered orally for 90 days in rats / Y-R. Kim, S-Y. Lee, E. J. Lee, et al. // International Journal of Nanomedicine. – 2014. – Vol. 9 (Suppl. 2). – P. 67-78.
24. MSDS Magnesium stearate. Электронный ресурс: [http://www.lagunaclay.com/msds/pdf/3rawmat/adry/mmagste.pdf], дата обращения 11.2017 г.
25. MSDS Magnesium stearate. Электронный ресурс: [https://www.fishersci.com/shop/msdsproxy?storeId=10652&productName=M5850], дата обращения 11.2017 г.
26. MSDS. Gelatin Электронный ресурс [https://www.avantorinc.com/Documents/MSDS/USA/SAP/00004188.PDF], дата обращения 11.2017 г.
27. MSDS. Titanium Dioxide. Электронный ресурс [http://www.psh.ca/MSDS/Titanium%20Dioxide.pdf], дата обращения 11.2017 г.
28. MSDS. Iron Oxide Yellow. Электронный ресурс [http://www.psh.ca/MSDS/Iron%20Oxide%20Yellow.pdf], дата обращения 11.2017 г.
29. MSDS. Shellac. Электронный ресурс [https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/PrintMSDSAction.do?name=msdspdf\_1711334081356800], дата обращения 11.2017 г.
30. MSDS. Propylene-Glycol Электронный ресурс [http://www.acme-hardesty.com/wp-content/uploads/2014/03/Propylene-Glycol-Industrial-Grade-MSDS.pdf], дата обращения 11.2017 г.
31. MSDS. Iron Oxide Red. Электронный ресурс [https://www.psh.ca/MSDS/Iron%20Oxide%20Red.pdf], дата обращения 11.2017 г.
32. MSDS. KOH. Электронный ресурс [https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/PrintMSDSAction.do?name=msdspdf\_17113340818031], дата обращения 11.2017 г.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата TL-NLT-c (ООО «Технология лекарств», Россия) не проводилось. Так как препарат Нилотиниб производства ООО «Технология лекарств» представляет собой воспроизведенный препарат нилотиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Тасигна®, капсулы (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому TL-NLT-c полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав капсулы, а также по лекарственной форме. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах нилотиниба у человека, полученные в исследованиях препарата Тасигна®.

Фармакокинетика нилотиниба была исследована как у здоровых добровольцев, так и у пациентов. Нилотиниб метаболизируется главным образом в печени, а также является субстратом для системы выведения многих лекарственных средств - Р-гликопротеина (Р-ГП), на абсорбцию и последующую элиминацию препарата Тасигна®, могут повлиять препараты, действующие на изофермент CYP3A4 и/или Р-ГП. Лекарственные взаимодействия нилотиниба были изучены как у здоровых добровольцев, так и у пациентов.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности нилотиниба (Тасигна®) были направлены на оценку подавления пролиферативной активности клеток, экспрессирующих как дикий, так и мутантные виды гена BCR-Abl были проведены у пациентов с ХМЛ, с резистентностью или непереносимостью иматиниба, а также у ранее нелеченных больных.

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

**4.1.1.1. Фармакокинетические свойства нилотиниба.**

*Абсорбция*

Среднее время достижения максимальной концентрации нилотиниба в плазме крови (Tmax) составляет около 3 ч. Абсорбция нилотиниба после перорального применения - около 30%.  Абсолютная биодоступность нилотиниба не определена. По сравнению с раствором для перорального приема (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 (Сmах) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) нилотиниба повышались на 112% и 82%, соответственно, по сравнению с применением нилотиниба натощак. Применение препарата через 30 мин или 2 ч после приема пищи повышало 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 внутрь в течение 12 месяцев в дозе 400 мг 2 раза в сутки минимальная и максимальная концентрации нилотиниба на 15,7% и 14,8% были выше таковых при применении препарата в дозе 300 мг 2 раза в сутки, соответственно. Не было отмечено значительного увеличения равновесной концентрации нилотиниба при повышении дозы с 400 мг 2 раза в сутки до 600 мг 2 раза в сутки. Плазменная экспозиция нилотиниба в период между применением первой дозы и достижением равновесной концентрации повышается примерно в 2 раза при приеме препарата один раз в сутки и в 3,8 раз при приеме два раза в сутки. Равновесная концентрация достигалась к 8-му дню.

*Метаболизм*

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

*Выведение*

После однократного применения нилотиниба у здоровых добровольцев более 90% дозы выводится в течение 7 дней в основном с калом. 69% препарата выводится в неизмененном виде. Период полувыведения при многократном применении суточной дозы составлял приблизительно 17 ч. При применении нилотиниба у пациентов с нарушениями функции печени не отмечалось значительного изменения фармакокинетических параметров нилотиниба. При однократном приеме препарата наблюдалось снижение AUC нилотиниба на 35%, 35% и 19% у пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени (по сравнению с пациентами без нарушений функции печени). Сmах нилотиниба в равновесном состоянии увеличивалась на 29%, 18% и 22%, соответственно. Индивидуальные различия фармакокинетики среди пациентов были от умеренных до выраженных

**4.1.1.2. Исследование фармакокинетики у здоровых добровольцев.**

В открытом рандомизированном перекрестном исследовании CAMN107A2127 в трех периодах было проведено сравнение биодоступности нилотиниба в целых капсулах по сравнению с измельченным содержимым капсул смешанным с йогуртом или яблочным пюре.

При приеме содержимого капсулы с йогуртом скорость абсорбции была несколько выше, чем при приеме целых капсул, наблюдалось увеличение Cmax, AUC0-tlast и AUC0-∞ на 31%, 11% и 8% соответственно. Таким образом способы введения демонстрируют эквивалентность по AUC, но не по Cmax. При однократном приеме нилотиниба, перемешанного с яблочным пюре, степень и скорость всасывания практически не отличались от таковых при приеме целых капсул. Таким образом, данные способы применения эквивалентны как по AUC, так и по Cmax.

**4.1.1.3. Исследование фармакокинетики у пациентов.**

Пропорциональность дозе оценивали в рамках исследования CAMN107A2303, в котором оценка фармакокинетики (ФК) нилотиниба в дозах 300 мг 2 раза в день и 400 мг 2 раза в день, а также иматиниба в дозе 400 мг 4 раза в день или в разрешенной дозе.

Были получены полные профили ФК для общей популяции пациентов и подгруппы японских пациентов. Полные фармакокинетические профили нилотиниба были полученные у 34 пациентов, у 19 пациентов из общей популяции (9 в группе 300 мг и 10 в группе 400 мг) и 15 пациентов из подгруппы японских пациентов (8 в группе 300 мг и 7 в группе 400 мг). Три пациента (один пациент в группе 300 мг и два пациента в группе 400 мг общей популяции) были исключены из статистического анализа из-за недостаточной данных о концентрациях в течение требуемого 12-часового интервала дозирования.

Фармакокинетические профили нилотиниба в глобальной и японской группах были сопоставлены с помощью популяционного фармакокинетического моделирования. Кроме того, было проведено исследование ФК у всех пролеченных в исследовании пациентов методом редкого забора проб в период равновесных концентраций нилотиниба.

Концентрации нилотиниба, иматиниба и его метаболита CGP74588 определяли с использованием валидированной жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (LC MS / MS) с нижним пределом количественного определения не менее 2,50 нг/мл.

Результаты параметров ФК приведены в таблице ниже.

**Таблица 4.1.** Параметры ФК в объединенной популяции (общая популяция и популяция японских пациентов).

| **Параметр** | **Cmin (нг/мл)** | **Cmax (нг/мл)** | **AUC (0-tlast)**  **(нг\*ч/мл)** | **Tmax (ч)** | **CL/F (л/ч)** | **Tlast (ч)** | **Clast (нг/мл)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Нилотиниб 300 мг, 2 раза в день (n=16)** | | | | | | | |
| Среднее (СО) | 1306 (723,6) | 1540 (735,1) | 13337 (6173,5) |  | 29,2 (17,79) |  | 844 (561,9) |
| CV%среднего | 55,4 | 47,7 | 46,3 |  | 61,00 |  | 66,6 |
| Геометрическое среднее | 1123 | 1360 | 11865 |  | 25,28 |  | 700 |
| CV% геометрического среднего | 64,1 | 58,6 | 56,8 |  | 56,84 |  | 71,7 |
| Медиана | 1250 | 1510 | 12957 | 2,00 | 23,2 | 12,00 | 780 |
| [Минимум; Максимум] | [369; 2900] | [543; 2990] | [4520; 25764] | [0,00; 7,95] | [11,6; 66,4] | [11,90; 12,17] | [235; 2510] |
| **Нилотиниб 400 мг, 2 раза в день (n=16)** | | | | | | | |
| Среднее (СО) | 1383 (664,4) | 1746 (754,7) | 15130 (6791,0) |  | 32,8 (16,80) |  | 924 (653,4) |
| CV%среднего | 48,1 | 43,2 | 44,9 |  | 51,27 |  | 70,7 |
| Геометрическое среднее | 1239 | 1595 | 13656 |  | 29,29 |  | 777 |
| CV% геометрического среднего | 51,9 | 47,0 | 51,3 |  | 51,28 |  | 65,7 |
| Медиана | 1160 | 1740 | 12535 | 2,00 | 31,9 | 12,00 | 837 |
| [Минимум; Максимум] | [637; 2650] | [729; 3190] | [5723; 28950] | [0,00; 8,00] | [13,8; 69,9] | [11,38; 12,07] | [228; 3050] |

Индивидуальные различия фармакокинетики среди пациентов были от умеренных до выраженных.

**4.1.2. Фармакодинамика**

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 Т3151 мутации. Нилотиниб селективно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеточных линий и Ph-положительных лейкозных клеток у пациентов с хроническим миелолейкозом (XMЛ).

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-I-, DDR-рецепторы и эфриновые рецепторы. Ингибирование протеинкиназ данного типа происходит при концентрациях препарата в пределах диапазона терапевтических доз, рекомендованных для лечения XMЛ при пероральном приеме.

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).

**4.1.3. Лекарственные взаимодействия**

Нилотиниб метаболизируется главным образом в печени, а также является субстратом для системы выведения многих лекарственных средств - Р-гликопротеина (Р-ГП). На абсорбцию и последующую элиминацию нилотиниба, могут повлиять препараты, действующие на изофермент CYP3A4 и/или Р-ГП.

*Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию нилотиниба в плазме крови.*

В клинических исследованиях при применении нилотиниба вместе с иматинибом (субстрат и модератор изофермента CYP3A4 и Р-ГП), оба препарата незначительно ингибировали изофермент CYP3A4 и Р-ГП, при этом AUC иматиниба повышалась на 18-39%, a 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 нилотиниба должно быть, по возможности, приостановлено. При необходимости одновременного применения нилотиниба с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, необходимо проводить тщательный индивидуальный контроль для выявления возможного удлинения интервала QTcF.

Следует также избегать одновременного применения нилотиниба 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 т.ч. фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой продырявленный) возможно снижение концентрации нилотиниба. При необходимости терапии лекарственными средствами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4, следует рассмотреть возможность терапии альтернативными препаратами или применения средств, оказывающих меньшее индуцирующее влияние на изофермент CYP3A4.

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

В исследовании у здоровых добровольцев не было выявлено каких-либо существенных изменений в фармакокинетике нилотиниба при приеме нилотиниба в дозе 400 мг через 10 часов после приема фамотидина и за 2 часа до приема фамотидина. Таким образом, если на фоне терапии нилотинибом применение блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов является необходимым, их следует принимать за 10 часов до или через 2 часа после приема нилотиниба.

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 нилотиниба.

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

Нилотиниб, является конкурентным ингибитором изоферментов CYP3A4. CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и UGTIAI *in vitro*, при этом самое низкое значение константы ингибирования (Ki) составляет 0,13 мкмоль для CYP2C9. У здоровых лиц применение нилотиниба вместе с варфарином (субстратом CYP2C9) не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина. При необходимости нилотиниб следует применять одновременно с варфарином без увеличения противосвертывающего эффекта последнего. У пациентов с ХМЛ при одновременном применении 400 мг нилотиниба 2 раза в день на протяжении 12 дней и мидозолама (субстрат CYP3A4) системная экспозиция последнего при приеме внутрь увеличивалась в 2,6 раз. Нилотиниб является умеренными ингибитором изофермента CYP3A4, в связи с чем при одновременном применении препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием изофермента CYP3A4 (например, некоторые ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы), их системная экспозиция может увеличиваться. При одновременном применении нилотиниба и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, имеющих узкий терапевтический индекс (в том числе, алфентанил, циклоспорин, дигидроэргогамин, эрготамин, фентанил, сиролимус, такролимус и др.), может потребоваться соответствующий контроль и коррекция дозы.

*Антиаритмические препараты и другие лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QТ*

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, кларигромицином, галоперидолом, метадоном, моксифлоксацином, бепридилом 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 нилотиниба вместе со стимуляторами гемопоэза, такими как эритропоэтины, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, а также с гидроксикарбамидом и анагрелидом***.***

## 4.2. Безопасность и эффективность

**4.2.1. Эффективности нилотиниба в рамках регистрационных исследований**

***Эффективность***

В I фазу клинических исследований по определению оптимальной дозы и безопасности терапии ХМЛ и Ph+острого лимфолейкоза нилотинибом были включены 119 пациентов с резистентностью или непереносимостью к ранее проводимой терапии иматинибом, из них 17 – в ХФ ХМЛ, 56 – в ФА ХМЛ, 24 – с миелоидным БК ХМЛ и 22 – с лимфоидным БК ХМЛ и Ph+ острым лимфолейкозом. Доза нилотиниба варьировала от 50 мг 1 раз в день до 600 мг 2 раза в день. Средняя концентрация препарата в сыворотке крови при его применении в дозах 400 мг в день, 400 мг 2 раза в день и 600 мг 2 раза в день составила 1, 1,7 и 2,3 мкмоль соответственно. Эти концентрации препарата были существенно выше IC50 нилотиниба, необходимой для подавления пролиферативной активности клеток, экспрессирующих как дикий, так и мутантные виды гена BCR-Abl, за исключением BCR-AblT315I. Была выявлена достаточно высокая активность препарата. Так, частота ПГО и большого цитогенетического ответа (БЦО) у больных в ХФ, ФА и БК составила 92 и 35%, 74 и 27%, 39 и 18% соответственно. С учетом фармакокинетических данных, а также эффективности и токсичности препарата была определена оптимальная лечебная доза нилотиниба – 400 мг 2 раза в день. Данные дозы были рекомендованы для II фазы клинических исследований [2].

Высокая эффективность нилотиниба была подтверждена во II фазе клинических исследований. Частота достижения ПГО, БЦО и ПЦО была высокой и почти не различалась в группах больных с резистентностью и непереносимостью к иматинибу. Оценка эффективности была проведена у 321 пациента в хронической фазе (ХФ) и 137 пациентов в фазе акселерации (ФА). Доза нилотиниба составляла 400 мг два раза в день с возможностью повышения до 600 мг два раза в день. В целом, у 73% пациентов наблюдалась резистентность к иматинибу, у 27% - непереносимость.

Первичной конечной точкой у пациентов в ХФ был БЦО, определяемый как элиминация (ПЦО, полный цитогенетический ответ) или значительное снижение до <35% Ph + метафаз (частичный цитогенетический ответ) Ph + гемопоэтических клеток. Полный гематологический ответ (ПГО) у пациентов с ХФ был оценен как вторичная конечная точка. Первичной конечной точкой у пациентов в ФА была общий подтвержденный гематологический ответ (ОПГО), определяемый как полный гематологический ответ, отсутствие признаков лейкоза или возврат к хронической фазе.

**Таблица 4.2.** Частота ответа на терапию.

| **Частота достижения лучшего ответа** | **Хроническая фаза** | | | **Фаза акселерации** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Непереносимость**  **(n=95)** | **Резистентность**  **(n=226)** | **Всего**  **(n=321)** | **Непереносимость**  **(n=27)** | **Резистентность**  **(n=109)** | **Всего**  **(n=137)** |
| **Гематологический ответ (%)** | | | | | | |
| ОПГО (95%CI)  ПГО  ОПЛ2  Return to CP | -  87(74-94)  -  - | -  65(56-72)  -  - | -  701(63-76)  - | 48(29-68)  37  7  4 | 51(42-61)  28  10  13 | 50(42-59)  30  9  11 |
| **Цитогенетический ответ (%)** | | | |  | | |
| БЦО (95%CI)  ПЦО  Частичный ЦО | 57(46-67)  41  16 | 49(42-56)  35  14 | 51 (46-57)  37  15 | 33(17-54)  22  11 | 29(21-39)  19  10 | 30(22-38)  20  10 |

1114 пациентов в ХФ не были включены в оценку, т.к. исходно имели ПГО

2 ОПЛ = отсутствие признаков лейкоза/костномозговой ответ

\* Отсутствует информация о статусе резистентности / непереносимости к иматинибу для одного пациента.

Еще более оптимистичные результаты были получены при лечении нилотинибом первичных больных ХМЛ в ХФ.

Первичной конечной точкой эффективности был большой молекулярный ответ (БМО) через 12 месяцев. БМО определяли как ≤0,1% BCR-Abl / ABL% по международной шкале (IS), измеренной с помощью ПЦР-РВ, что соответствует ≥3 log сокращению транскрипции относительно исходных. Показатель БМО за 12 месяцев был статистически достоверно выше для нилотиниба 300 мг два раза в день по сравнению с иматинибом 400 мг один раз в день (44,3% и 22,3% соответственно; р <0,0001). Частота БМО за 12 месяцев также была статистически достоверно выше для нилотиниба 400 мг два раза в день по сравнению с иматинибом 400 мг один раз в день (42,7% и 22,3%соответственно, р <0,0001).

Показатели БМО на 3, 6, 9 и 12 месяцев составили 8,9%, 33,0%, 43,3% и 44,3% для нилотиниба 300 мг два раза в день, 5,0%, 29,5%, 38,1% и 42,7% для нилотиниба 400 мг два раза в день и 0,7%, 12,0%, 18,0% и 22,3% для иматиниба 400 мг один раз в день.

Полный цитогенетический ответ (ПЦО) определялся как 0% Ph + метафазы в костном мозге на основании оценки не менее 20 метафаз. Лучший показатель ПЦО на 12 месяцев (включая пациентов, достигших ПЦО в момент ответа или до 12-месячного периода времени) был статистически выше для нилотиниба 300 мг и 400 мг два раза в день по сравнению с иматинибом 400 мг один раз в день, см. таблицу 4.3.

Показатель ПЦО к 24 месяцам (включая пациентов, достигших ПЦО в момент или до 24-месячного периода времени) был статистически выше как для нилотиниба 300 мг два раза в день, так и для 400 мг дважды в день по сравнению с 400 мг иматиниба один раз в день.

**Таблица 4.3.** Частота достижения лучшего цитогенетического ответа.

|  | **Тасигна® (нилотиниб)**  **300 мг 2 р/день**  **n=282 (%)** | **Тасигна® (нилотиниб) 400 мг 2 р/день n=281 (%)** | **Гливек (иматиниб)**  **400 мг 1 р/день n=283 (%)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **За 12 месяцев** |  |  |  |
| Ответ на терапию (95% ДИ) | 80,1 (75,0; 84,6) | 77,9 (72,6; 82,6) | 65,0 (59,2; 70,6) |
| Без ответа на терапию | 19,9 | 22,1 | 35,0 |
| р\* | <0,0001 | 0,0005 |  |
| **За 24 месяца** |  |  |  |
| Ответ на терапию (95% ДИ) | 86,9 (82,4; 90,6) | 84,7 (79,9; 88,7) | 77,0 (71,7; 81,8) |
| Без ответа на терапию | 13,1 | 15,3 | 23,0 |
| р\* | 0,0018 | 0,0160 |  |
| \* По сравнению с группой иматиниба, 400 мг, критерий Кохрана - Мантеля - Хензеля | | | |

Терапия нилотинибом (600 мг) по сравнению с иматинибом (400 мг) позволяет получить большее число ранних молекулярных ответов (91 vs 67 %). Значительно меньшее число больных прогрессируют до ФА/БК при терапии нилотинибом в дозе 600 и 800 мг по сравнению с иматинибом — 3,2, 2,1 и 6,7 % соответственно.

### 4.2.2. Безопасность нилотиниба в рамках регистрационных исследований и постмаркетингового применения

Ниже приведена информация о безопасности нилотиниба у 279 пациентов у недавно диагностированным Ph + ХМЛ в хронической фазе, получавших 300 мг нилотиниба два раза в день в рамках исследования III фазы. Средняя продолжительность воздействия составила 60,5 месяцев (диапазон 0,1-70,8 месяца).

Наиболее частыми (≥10%) негематологическими нежелательными реакциями (НР) были сыпь, зуд, головная боль, тошнота, усталость, алопеция, миалгия и боль в верхней части живота. Большинство нежелательных реакций были легкой и умеренной степени тяжести. Запор, сухость кожи, астения, мышечные спазмы, диарея, артралгия, боли в животе, рвота и периферический отек наблюдались реже (<10% и ≥5%), легкой или умеренной тяжести, поддавались терапии и не требовали снижения дозы.

Явления гематологической токсичности были представлены миелосупрессией: тромбоцитопения (18%), нейтропения (15%) и анемия (8%). Со стороны биохимических показателей наблюдались повышение АЛТ (24%), гипербилирубинемия (16%), повышение АСТ (12%), липазы (11%), билирубина в крови (10%), гипергликемия (4%), гиперхолестеринемия (3%) и гипертриглицеридемия (<1%). Плевральные и перикардиальные выпоты, независимо от причины, наблюдались у 2% и <1% пациентов, соответственно, получавших нилотиниб 300 мг два раза в день. Желудочно-кишечные кровотечения наблюдались у 3% пациентов.

Изменение интервала QTcF составляло 6 мсек относительно исходных значений. QTcF> 500 мс не наблюдалось, увеличение QTcF по сравнению с исходным уровнем, превышающим 60 мсек, наблюдалось у <1% пациентов. Случаев внезапной смерти и пируэтной тахикардии не было. Снижения средней фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не наблюдалось, ни у одного пациента не отмечалось ни ФВЛЖ <45% з, ни снижения ФВЛЖ более чем на 15%.

Прекращение терапии из-за НР наблюдалось у 10% пациентов.

В таблице 4.4. приведены наиболее часто наблюдавшиеся в клинических исследованиях нилотиниба нежелательные реакции, НР перечисленные ниже, сгруппированы по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100). В каждой группе частот побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

**Таблица 4.4.** Явления негематологической токсичности (≥5% пациентов)\*

| **Класс систем и органов** | **Частота** | **Нежелательная реакция** | **Все степени, %** | **3-4 степень**  **%** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Нарушения со стороны нервной системы** | Очень часто | Головная боль | 16 | 2 |
| *Нарушения со стороны пищеварительной системы* | Очень часто | Тошнота | 14 | <1 |
| Очень часто | Боль в верхней части живота | 10 | 1 |
| Часто | Запор | 10 | 0 |
| Часто | Диарея | 9 | <1 |
| Часто | Боль в животе | 6 | 0 |
| Часто | Рвота | 6 | 0 |
| Часто | Диспепсия | 5 | 0 |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | Очень часто | Сыпь | 33 | <1 |
| Очень часто | Зуд | 18 | <1 |
| Очень часто | Алопеция | 10 | 0 |
| Часто | Сухость кожи | 10 | 0 |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* | Очень часто | Миалгия | 10 | <1 |
| Часто | Мышечные спазмы | 9 | 0 |
| Часто | Артралгия | 8 | <1 |
| Часто | Боль в конечностях | 5 | <1 |
| *Общие расстройства и нарушения в месте введения* | Очень часто | Утомляемость | 12 | 0 |
| Часто | Астения | 9 | <1 |
| Часто | Периферические отеки | 5 | <1 |

Клинически значимые или выраженные лабораторные отклонения представлены в таблице 4.5.

**Таблица 4.5.** Лабораторные отклонения 3-4 степени тяжести по СТСАЕ.

| **Нежелательная реакция** | **Число субъектов (%)**  **(n=279)** |
| --- | --- |
| **Гематологические отклонения** |  |
| Миелосупрессия |  |
| - Нейтропения | 12 |
| - Тромбоцитопения | 10 |
| - Анемия | 4 |
| **Биохимические отклонения** |  |
| - Повышение креатинина | 0 |
| - Повышение липазы | 9 |
| - Повышение АСТ | 1 |
| - Повышение АЛТ | 4 |
| - Гипофосфатемия | 7 |
| - Повышение общего билирубина | 4 |
| - Повышение глюкозы | 7 |
| - Повышение общего холестерина | 0 |
| - Повышение триглицеридов | 0 |

Прекращение лечения у пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе, которые достигли устойчивого глубокого молекулярного ответа

После прекращения терапии нилотинибом в рамках попытки достижения свободной от терапии ремиссии пациенты могут испытывать симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата чаще, чем до прекращения лечения, например, миалгию, боль в конечностях, артралгию, боли в костях, боль в спине или мышечные боли.

В клиническом исследовании II фазы у недавно диагностированных пациентов с Ph + ХМЛ в хронической фазе (N = 190), симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата отмечались в течение года после прекращения терапии нилотинибом в 24,7% по сравнению с 16,3% за предыдущем году терапии.

***Описание отдельных значимых нежелательных реакций***

***Реактивация гепатита В***

Сообщается о реактивации вируса гепатита В на фоне терапии ингибиторами BCR-Abl-тирозинкиназы. Наблюдались случаи острой печеночной недостаточности и фульминантного гепатита, что приводило к трансплантации печени или фатальному исходу.

***Постмаркетинговое применение***

За период постмаркетингового наблюдения информация о нежелательных реакциях известны доступна из спонтанных отчетов, клинических наблюдений, расширенных программ доступа и клинических исследований вне рамок глобальных регистрационных испытаний. В случае спонтанных сообщений не всегда возможно надежно оценить их частоту или установить причинную связь с воздействием нилотиниба.

*Редко*: случаи синдрома лизиса опухоли у пациентов, получавших нилотиниб.

## Список литературы

1. Australian Public Assessment Report for Nilotinib <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-tasigna.pdf>
2. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med 2006; 354: 2542–51
3. Scientific Discussion on Tasigna by EMA. Электронный ресурс: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Scientific\_Discussion/human/000798/WC500034398.pdf] Дата обращения: 11.2017.
4. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_- \_Product\_Information/human/000798/WC500034394.pdf

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Для прогнозирования токсического действия планируемого к регистрации и серийному выпуску препарата Нилотиниб-ТЛ, капсулы 200 мг (ООО «Технология лекарств», Россия),были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии, фармакокинетики и токсикологии нилотиниба.

Предполагаемая суточная терапевтическая доза Нилотиниб-ТЛ, капсулы 200 мг (ООО «Технология лекарств», Россия) составит 800 мг на взрослого человека (средней массой 60 кг), что соответствует 13,3 мг/кг.

По результатам анализа опубликованных литературных источников было показано, что основной молекулярной мишенью нилотиниба является участок связывания с АТФ, отвечающий за тирозинкиназную активность онкопротеина BCR-Abl, образующегося при реципрокной транслокации между 9 и 22 хромосомами.

Исследование острой токсичности проводили на крысах. Было показано, отсутствие гибели при введении внутривенно доз до 9 мг/кг. При внутривенном введении данной дозы не отмечалось клинических признаков интоксикации.

Исследование токсичности при многократном введении показало, что при внутрижелудочном введении на протяжении 4 недель нилотиниб не вызывал токсических явлений у макак-крабоедов в дозе 600 мг/кг, а для других видов (мыши, крысы, собаки) проявления токсических эффектов наблюдались уже при применении нилотиниба в дозах <20 мг/кг. При длительном введении препарата дозы, не вызывавшие токсических эффектов, составили 6 мг/кг и 30 мг/кг для крыс и обезьян, соответственно. Основными токсическими проявлениями были снижение массы тела, и уменьшение потребления пищи, что отмечалось у всех исследованных видов животных. По результатам токсикологических исследований основными органами токсического воздействия были желудочно-кишечный тракт и гепато-билиарная система. Также было показано значительное влияние на систему крови – эритроцитарный росток.

По результатам оценки специфической токсичности нилотиниба, у препарата не выявлено генотоксичности. Обнаружено эмбриотоксическое действие нилотиниба в период основного органогенеза при его применении у крыс и кроликов. С учетом данных о низком коэффициенте безопасности для нилотиниба при его применении во время беременности у людей вероятно проявление тератогенного действия. Также для нилотиниба показано иммунотоксическое действие, связанное с усилением действия иммунтоксикантов, наличие аллергических реакций у пациентов при приёме препарата, наличие фототоксичности в доклинических исследованиях.

Для нилотиниба отдельных исследований местно-раздражающего действия при клиническом пути введения выполнено не было. В проведенных доклинических и клинических исследованиях с длительным введением препарата были выявлены побочные реакции со стороны ЖКТ, а при длительном внутривенном введении – местные реакции при перивезикулярном введении.

Анализ литературных данных токсичности вспомогательных веществ, основанный на информации, представленной в паспортах безопасности, свидетельствует о невозможности негативного (токсического) действия на организм человека в тех количествах, в которых вспомогательные вещества будут входить в готовую лекарственную форму.

Нилотиниб является активным веществом лекарственного препарата, зарегистрированного на территории РФ Тасигна®, представляется возможным обращение к научным данным по исследованию данного препарата. Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что нилотиниб (200 мг препарат Тасигна®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Планируемый препарат к регистрации и серийному выпуску Нилотиниб, капсулы 200 мг (ООО «Технология лекарств», Россия) является аналогом препарата Тасигна® и может быть рекомендован для клинического применения на территории Российской Федерации.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

С 2008 г. в Российской Федерации зарегистрированы к применению новые, более эффективные, препараты для терапии ХМЛ ИТК второго поколения (ИТК2) нилотиниб и дазатиниб. Как показали результаты международных клинических испытаний, применение ИТК2 дает шанс значительно улучшить прогноз у больных ХМЛ с резистентностью и непереносимостью терапии иматинибом [21, 55]. Необходимость перехода на терапию ИТК2 по жизненным показаниям имеется у 40- 45% пациентов с ХМЛ. С 2012 года ИТК2 включены в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов. Регулярный контроль результатов терапии с помощью цитогенетических и молекулярно-генетических методов является обязательным условием достижения максимального эффекта при терапии ИТК2 [8]. Результаты клинических исследований по применению ИТК2 нилотиниба и дазатиниба в качестве терапии первой линии ХМЛ показали их достоверно более высокую эффективность по сравнению с иматинибом: отмечено достижение глубоких молекулярных ремиссий в более ранние сроки, а также снижение вероятности прогрессирования ХМЛ [44]. В настоящее время терапия ИТК проводится в непрерывном режиме, в течение всей жизни пациента. Учитывая имеющийся на сегодняшний день выбор высокоэффективных ИТК, важной целью лечения при ХМЛ является не только увеличение общей и безрецидивной выживаемости (эти цели уже достигнуты), но и возможность увеличения доли пациентов с максимальным подавлением опухолевого клона, достигающих не только БМО, но и стабильного полного молекулярного ответа (ПМО). Это позволило бы вплотную подойти к возможности наблюдения без терапии хотя бы для части пациентов, что немаловажно в условиях ожидаемой долгой продолжительности жизни больных ХМЛ и многолетнего применения дорогостоящих лекарственных средств. Наиболее частыми (≥10%) негематологическими нежелательными реакциями (НР) при применении нилотиниба (препарат Тасигна®)были сыпь, зуд, головная боль, тошнота, усталость, алопеция, миалгия и боль в верхней части живота. Большинство нежелательных реакций были легкой и умеренной степени тяжести. Запор, сухость кожи, астения, мышечные спазмы, диарея, артралгия, боли в животе, рвота и периферический отек наблюдались реже (<10% и ≥5%), легкой или умеренной тяжести, поддавались терапии и не требовали снижения дозы.

Явления гематологической токсичности были представлены миелосупрессией: тромбоцитопения (18%), нейтропения (15%) и анемия (8%). Со стороны биохимических показателей наблюдались повышение АЛТ (24%), гипербилирубинемия (16%), повышение АСТ (12%), липазы (11%), билирубина в крови (10%), гипергликемия (4%), гиперхолестеринемия (3%) и гипертриглицеридемия (<1%). Плевральные и перикардиальные выпоты, независимо от причины, наблюдались у <1% пациентов, соответственно, получавших нилотиниб 400 мг два раза в день. Желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в мозг наблюдались у 1% и <1% пациентов соответственно. Интересно, что несмотря на структурную схожесть и идентичность механизмов действия у больных с тяжелыми токсическими реакциями, возникавшими при приеме иматиниба, крайне редко наблюдалось повторное их возникновение на фоне терапии нилотинибом.

Применение нилотиниба в качестве ИТК первой линии по сравнению с иматинибом имеет доказанно меньший риск прогрессирования, селективности воздействия на BCR-Abl тирозинкиназу, безопасный профиль токсичности, а также более высокую частоту достижения ПМО4 и ПМО4,5 [18]. С этой точки зрения, его применение в качестве ИТК первой линии ХМЛ является оправданным.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного врачебного обследования.

**Оценка риска**

Риск применения препарата Нилотиниб-ТЛ, как и препарата сравнения Тасигна®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований и опыт постмаркетингового применения препаратов нилотиниба). При применении нилотиниба, как в рамках клинических исследований, так и при пострегистрационном применении, наблюдались следующие нежелательные явления (в том числе и не связанные с применением нилотиниба):

У пациентов с Ph+ XMЛ в хронической фазе и фазе акселерации, получавших препарат Тасигна® в дозе 400 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми (>10%) негематологическими нежелательными явлениями (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, принимавших препарат Тасигна® в дозе 400 мг 2раза в сутки. Желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в мозг наблюдались у 1% и <1% пациентов соответственно. При применении препарата Тасигна® в дозе 400 мг 2 раза в сутки плевральный и перикардиальный выпоты, вне зависимости от их этиологии, наблюдались у <1% пациентов, соответственно.

Удлинение интервала QTcF более 500 мс наблюдалось у <1% пациентов. Эпизоды желудочковой тахикардии типа «trosarde des pointes» (кратковременные или длительные) 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 Ph+ XMЛ в хронической фазе, не достигшие МО 4.5 или более на фоне терапии иматинибом.***

Ниже приведены данные, полученные в клиническом исследовании при применении нилотиниба в дозе 400 мг 1 раз в сутки по сравнению с терапией иматинибом в дозе 400 мг или 600 мг в сутки в течение 48 недель у пациентов с Ph+ XMЛ в хронической фазе после терапии иматинибом на протяжении предшествующих 2 лет. Пациенты, получавшие лечение иматинибом в данных клинических исследовании, продолжали лечение препаратом в той же дозе, как и на протяжении предшествующих 2 лет терапии. Медиана продолжительности терапии препаратом Тасигна составляла 47,2 месяца по сравнению с медианой продолжительности терапии иматинибом 37,0 и 26,7 месяцев в дозе 400 и 600 мг соответственно.

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

У 4 пациентов, получавших лечение иматинибом, 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. На фоне терапии нилотинибом не отмечено увеличения интервала QT >60 мс.

НЯ перечисленные ниже, сгруппированы по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), отдельно представлены НЯ с неизвестной частотой.

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

*Инфекционные и паразитарные заболевания*: часто - фолликулит, инфекции верхних дыхательных путей (включая, фарингит, назофарингит, ринит); нечасто - пневмония, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, герпетическая инфекция, кандидоз (включая кандидоз ротовой полости), гастроэнтерит; частота неизвестна - сепсис, подкожный абсцесс, абсцесс перианальной области, фурункул, микоз гладкой кожи стоп, реактивация вируса гепатита В.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования*: часто - папиллома кожи; частота неизвестна - папиллома слизистой оболочки полости рта. парапротеинемия.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*: очень часто - гипофосфатемия; часто - снижение аппетита (8%), нарушения водно-электролитного баланса (гипомагниемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, гиперфосфатемия), гипергликемия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия; нечасто - подагра, дегидратация, повышение аппетита, дислипидемия; частота неизвестна - гиперурикемия, гипогликемия.

*Нарушения со стороны нервной системы*: очень часто - головная боль (15%); часто - головокружение, периферическая нейропатия, гипестезия, парестезия; нечасто -внутричерепное кровоизлияние, ишемический инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инфаркт мозга, мигрень, потеря сознания (в том числе синкопе), тремор, нарушения концентрации внимания, гиперестезия; частота неизвестна - острое нарушение мозгового кровообращения, стеноз базилярной артерии, отек мозга, неврит зрительного нерва, заторможенность, дизестезия, синдром «беспокойных» ног.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*: очень часто -миалгия (10%), артралгия (7%); часто - мышечные спазмы (8%), боль в костях (6%), 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; нечасто - скованность, отеки суставов; частота неизвестна - артрит.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*: очень часто - тромбоцитопения (30%\*), нейтропения (31%\*), анемия (11%\*); часто – лейкопения, эозинофилия, фебрильная нейтропения, панцитопения, лимфопения; частота неизвестна -тромбоцитемия, лейкоцитоз.

*Нарушения со стороны иммунной системы*: частота неизвестна - гиперчувствительность.

*Нарушения со стороны эндокринной системы*: нечасто - гипертиреоз, гипотиреоз; частота неизвестна - вторичный гиперпаратиреоз, тиреоидит.

*Нарушения психики*: часто - депрессия, бессонница, тревожность; частота неизвестна - дезориентация, спутанность сознания, амнезия, дисфория.

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

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*: часто - вертиго; частота неизвестна - снижение остроты слуха, боль в ушах, шум в ушах.

*Нарушения со стороны сердца*: часто - стенокардия, аритмия (включая атриовентрикулярную блокаду, трепетание предсердий и желудочков, экстрасистолию, тахикардию, брадикардию, фибрилляцию предсердий), ощущение сердцебиения, удлинение интервала QT на ЭКГ; нечасто - сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, появление шумов в сердце, перикардиальиый выпот, цианоз; частота неизвестна - нарушения функции желудочков, перикардит, снижение фракции выброса, диастолическая дисфункция, блокада левой ножки пучка Гиса.

*Нарушения со стороны сосудов*: часто - повышение артериального давления (АД), «приливы» крови; нечасто - гипертонический криз, окклюзия периферических артерий, перемежающаяся хромота, стеноз артерий конечностей, образование гематом, артериосклероз; частота неизвестна - геморрагический шок, снижение АД, тромбоз, стеноз периферических артерий.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*: часто - одышка в покое и при физической нагрузке, носовое кровотечение, кашель, дисфония; нечасто - отек легких, плевральный выпот, интерстициальные заболевания легких, плевральная боль, плеврит, боль в области глотки и/или гортани, раздражение слизистой оболочки глотки; частота неизвестна - легочная гипертензия, хрипы, боль во рту и глотке.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы*: очень часто - тошнота (20%), запор (12%), диарея (11%), рвота (10%), боль в верхней части живота (5%); часто - дискомфорт в области живота, вздутие живота, диспепсия, дисгевзия, панкреатит, метеоризм; нечасто - желудочно-кишечное кровотечение, мелена, изъязвление слизистой оболочки полости рта, гастро-эзофагеальный рефлюкс, стоматит, боль в пищеводе, сухость во рту, гастрит, повышение чувствительности зубной эмали; частота неизвестна - перфорация желудочно-кишечных язв, ретроперитонеальное кровоизлияние, рвота с кровью, язва желудка, язвенный эзофагит, частичная кишечная непроходимость, энтероколит, геморрой, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ректальное кровотечение, гингивит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*: очень часто -гипербилирубинемия; часто - нарушение функции печени; нечасто - гепатит, желтуха, токсическое поражение печени; частота неизвестна - холестаз, гепатомегалия.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: очень часто – кожная сыпь (28%), кожный зуд (24%), алопеция (9%); часто - повышенное потоотделение в ночное время, экзема, крапивница, гипергидроз, дерматит (аллергический, эксфолиативный и угревидный), подкожное кровоизлияние, акне; нечасто - эксфолиативная сыпь, припухлость лица, лекарственная сыпь, болезненность кожи, экхимозы; частота неизвестна - псориаз, многоформная эритема, узловатая эритема, язва кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, петехии, фоточувствительность, волдыри, киста кожи, гиперплазия сальных желез, атрофия кожи, изменение цвета кожи, шелушение кожи, гиперпигментация кожи, гипертрофия кожи, гиперкератоз.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*: часто - поллакиурия; нечасто - дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия; частота неизвестна - почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, хроматурия.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто - боль в грудной железе, гинекомастия, эректильная дисфункция; частота неизвестна - уплотнение грудных желез, меноррагия, набухание сосков.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*: очень часто - повышенная утомляемость (17%); часто - астения (6%), задержка жидкости и отеки (6%), повышение температуры тела, боль в груди (включая некардиогенную боль), дискомфорт в груди, общее недомогание; нечасто - отек лица, гравитационные отеки, гриппоподобный синдром, озноб, ощущение изменения температуры тела (чередование «ощущения жара» и «ощущения холода»); частота неизвестна - локальный отек.

*Лабораторные и инструментальные данные*: очень часто - увеличение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение активности липазы крови, увеличение концентрации холестерина липопротеинов крови (в том числе, липопротеинов высокой и низкой плотности), увеличение концентрации общего холестерина, увеличение концентрации триглицеридов крови; часто - уменьшение концентрации гемоглобина, увеличение активности амилазы, гамма-глутаминтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, увеличение концентрации инсулина в плазме крови, уменьшение или увеличение массы тела, уменьшение концентрации глобулинов в крови; нечасто - увеличение активности лактатдегидрогеназы, увеличение концентрации мочевины в плазме крови; частота неизвестна - увеличение концентрации тропонинов в плазме крови, концентрации неконъюгированного билирубина, уменьшение концентрации инсулина и С-пептида крови, увеличение концентрации паратгормона в плазме крови.

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

**Таблица 5.1.** Отклонения лабораторных параметров 3 и 4 степени тяжести по СТСАЕ.

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

*Отмена терапии у пациентов с PH+ ХМЛ в хронической фазе, достигших стабильного глубокого МО*

При отмене терапии препаратом Тасигна® при попытке достижения ремиссии без лечения могут более часто чем до отмены терапии возникать следующие НЯ: симптомы со стороны скелетно-мышечной системы, такие как миалгия, боль в конечностях, артралгия, боль в костях, боль в позвоночнике или скелетно-мышечная боль. В клиническом исследовании в течение года после отмены терапии у 42,1% пациентов с резистиентным к терапии иматинибом Ph+ХМЛ в хронической фазе отмечались симптомы со стороны скелетно-мышечной системы, по сравнению с 14,3% на протяжении предыдущего года терапии нилотинибом.

*Опыт применения в клинической практике*. На фоне терапии препаратом Тасигна® отмечались следующие НЯ без указаний на причинно-следственную связь с применением нилотиниба (частота НЯ не установлена): случаи синдрома лизиса опухоли.

В настоящем исследовании каждый доброволец получит по 2 приема нилотиниба в разовой дозе 200 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 14 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Чаще всего это были головная боль, диарея и периферические отеки, а также лабораторные отклонения, представленные преимущественно повышением АЛТ, АСТ, липазы.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с нилотинибом, в исследовании будет запрещен. Для снижения риска клинически значимого влияния исследуемой терапии на электрофизиологию сердца, наличие отклонений заболеваний сердца в анамнезе является критерием невключения.

В связи с приведенными аргументами, риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

**Заключение**

Таким образом, к настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности нилотиниба, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. С учетом благоприятного профиля безопасности препарата при однократном применении в дозе 100 мг у здоровых добровольцев, ожидается, что в рамках клинического исследования у здоровых добровольцев препарат TL-NLT-c будет характеризоваться удовлетворительным профилем безопасности.

Подводя итог, можно заключить, что риски для здоровых добровольцев при однократном приеме исследуемого препарата и препарата сравнения, связанные с развитием нежелательных явлений хорошо известны, а развитие каких-либо тяжелых или жизнеугрожающих реакций крайне маловероятно. Следовательно, общее соотношение «риск–польза» при применении препарата TL-NLT-c у здоровых добровольцев представляется приемлемым.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

Положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз (Ph+ ХМЛ) в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, с возможностью отмены терапии при стабильном глубоком молекулярном ответе на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет после смены лечения иматинибом на нилотиниб.

### 5.3.2. Противопоказания

* Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата.
* Беременность и период грудного вскармливания.
* Детский и подростковый возраст до 18 лет (данные по применению отсутствуют).
* Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, т.к. лекарственная форма содержит лактозу.

***С осторожностью:***

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

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

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

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата нилотиниба при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

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

### 5.3.4. Способ применения и дозы

В рамках проводимого клинического исследования биоэквивалентности планируется назначение препарата TL-NLT-c в дозе 200 мг в виде 2-х разовых приемов, разделенных интервалом в 2 недели, в соответствии со схемой рандомизации.

В клинической практике нилотиниб применяется следующим образом:

**Способ применения и дозы**

Нилотиниб следует принимать 2 раза в сутки (каждые 12 ч), через 2 ч после еды.

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

В случае пропуска очередной дозы, не следует принимать препарат дополнительно, следующую дозу принимают в назначенное время. Перед началом, через 7 дней после начала и в процессе лечения препаратом рекомендуется проводить ЭКГ-исследование.

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

На фоне применения нилотинибаотмечалось увеличение концентрации общего холестерина в сыворотке крови. Рекомендовано определять липидный профиль до начала терапии нилотинибом, 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 нилотинибом. Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед применением препарата следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенную концентрацию мочевой кислоты у пациентов

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

*Для лечении Ph+ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб*, рекомендуемая доза нилотиниба составляет 400 мг 2 раза в сутки (каждые 12ч). Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

*Возможность отмены терапии при стабильном глубоком МО 4.5 на фоне терапии нилотинибом на протяжении 3 лет после смены лечения иматинибом на нилотиниб*

У пациентов, получавших терапию препаратом в течение предшествующих 3 лет и достигших глубокого МО, стабильного на протяжении минимум 1 года непосредственно до прекращения терапии препаратом, возможна отмена лечения. Прекращение терапии препаратом долен 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.

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 пациента с подтвержденной экспрессией типичны 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*.*

*Пациенты с нарушением функции печени.*

Поскольку при применении нилотиниба у пациентов с нарушениями функции печени не отмечалось значительного изменения фармакокинетических параметров нилотиниба, у пациентов данной категории пациентов не требуется коррекции режима дозирования нилотиниба. 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 т.ч. нестабильной стенокардией, неконтролируемой хронической сердечной недостаточностью, выраженной брадикардией или недавно перенесенным инфарктом миокарда) отсутствуют, следует с осторожностью применять препарат у этих пациентов

*Пациенты в возрасте >65 лет*.

В клинических исследованиях пациенты в возрасте >65 лет с Ph+ XMЛ 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 сравнении с пациентами в возрасте от 18 до 65 лет выявлено не было

*Применение у детей (до 18 лет).*

Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков до 18 лет не изучены.

*Коррекция режима дозирования при развитии серьезных нежелательных явлений 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 нежелательных явлений.

**Таблица 5.2.** Коррекция дозы препарата в случае возникновения нейтропении и тромбоцитопении.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показание** | **Параметры** | **Действия** |
| *Ph+ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии в хронической фазе* - 400 мг 2 paза в сутки | Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1x109/л и/или числа тромбоцитов <50x109/л | 1 Отмена препарата Тасигна® и проведение регулярных клинических анализов крови  2. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Тасигна® в дозе, применявшейся до прерывания терапии. если абсолютное число нейтрофилов >1x109/л и/или число тромбоцитов >50х 109/л.  3 При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение доты препарата Тасигна® до 400 мг 1 раз в сутки. |
| Снижение абсолютного числа нейтрофилов <0,5x109/л и/или числа тромбоцитов <10x109/л | 1. Отмена препарата Тасигна® и проведение регулярных клинических анализов крови.  2. Возобновление в течение 2-х недель лечения препаратом Тасигна® в дозе, применявшейся до прерывания терапии, если абсолютное число нейтрофилов >1x109/л и/или число тромбоцитов >20х109/л  3. При сохранении цитопении может потребоваться уменьшение доты препарата Тасигна® до 400 мг 1 раз в сутки. |

*Коррекция режима дозирования при развитии серьезных негематологических нежелательных явлении.*

При развитии умеренно выраженных или тяжелых негематологических НЯ, связанных с приемом препарата, терапию нилотинибом следует прервать. После разрешения НЯ лечение препаратом может быть возобновлено в дозе 400 мг один раз в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы препарата до 400 мг 2 раза в сутки.

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

### 5.3.5. Побочное действие

У пациентов с Ph+ XMЛ в хронической фазе и фазе акселерации, получавших нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки, наиболее частыми (>10%) негематологическими нежелательными явлениями (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 ли 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. 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 «trosarde des pointes» (кратковременные или длительные) 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 Ph+ XMЛ в хронической фазе, не достигшие МО 4.5 или более на фоне терапии иматинибом.***

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

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

У 4 пациентов, получавших лечение иматинибом, 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. На фоне терапии нилотинибом не отмечено увеличения интервала QT >60 мс.

НЯ перечисленные ниже, сгруппированы по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), отдельно представлены НЯ с неизвестной частотой.

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

*Инфекционные и паразитарные заболевания*: часто - фолликулит, инфекции верхних дыхательных путей (включая, фарингит, назофарингит, ринит); нечасто - пневмония, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, герпетическая инфекция, кандидоз (включая кандидоз ротовой полости), гастроэнтерит; частота неизвестна - сепсис, подкожный абсцесс, абсцесс перианальной области, фурункул, микоз гладкой кожи стоп, реактивация вируса гепатита В.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования*: часто - папиллома кожи; частота неизвестна - папиллома слизистой оболочки полости рта. парапротеинемия.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*: очень часто - гипофосфатемия; часто - снижение аппетита (8%), нарушения водно-электролитного баланса (гипомагниемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, гиперфосфатемия), гипергликемия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия; нечасто - подагра, дегидратация, повышение аппетита, дислипидемия; частота неизвестна - гиперурикемия, гипогликемия.

*Нарушения со стороны нервной системы*: очень часто - головная боль (15%); часто - головокружение, периферическая нейропатия, гипестезия, парестезия; нечасто -внутричерепное кровоизлияние, ишемический инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инфаркт мозга, мигрень, потеря сознания (в том числе синкопе), тремор, нарушения концентрации внимания, гиперестезия; частота неизвестна - острое нарушение мозгового кровообращения, стеноз базилярной артерии, отек мозга, неврит зрительного нерва, заторможенность, дизестезия, синдром «беспокойных» ног.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*: очень часто -миалгия (10%), артралгия (7%); часто - мышечные спазмы (8%), боль в костях (6%), 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; нечасто - скованность, отеки суставов; частота неизвестна - артрит.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*: очень часто - тромбоцитопения (30%\*), нейтропения (31%\*), анемия (11%\*); часто – лейкопения, эозинофилия, фебрильная нейтропения, панцитопения, лимфопения; частота неизвестна -тромбоцитемия, лейкоцитоз.

*Нарушения со стороны иммунной системы*: частота неизвестна - гиперчувствительность.

*Нарушения со стороны эндокринной системы*: нечасто - гипертиреоз, гипотиреоз; частота неизвестна - вторичный гиперпаратиреоз, тиреоидит.

*Нарушения психики*: часто - депрессия, бессонница, тревожность; частота неизвестна - дезориентация, спутанность сознания, амнезия, дисфория.

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

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*: часто - вертиго; частота неизвестна - снижение остроты слуха, боль в ушах, шум в ушах.

*Нарушения со стороны сердца*: часто - стенокардия, аритмия (включая атриовентрикулярную блокаду, трепетание предсердий и желудочков, экстрасистолию, тахикардию, брадикардию, фибрилляцию предсердий), ощущение сердцебиения, удлинение интервала QT на ЭКГ; нечасто - сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, появление шумов в сердце, перикардиальиый выпот, цианоз; частота неизвестна - нарушения функции желудочков, перикардит, снижение фракции выброса, диастолическая дисфункция, блокада левой ножки пучка Гиса.

*Нарушения со стороны сосудов*: часто - повышение артериального давления (АД), «приливы» крови; нечасто - гипертонический криз, окклюзия периферических артерий, перемежающаяся хромота, стеноз артерий конечностей, образование гематом, артериосклероз; частота неизвестна - геморрагический шок, снижение АД, тромбоз, стеноз периферических артерий.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*: часто - одышка в покое и при физической нагрузке, носовое кровотечение, кашель, дисфония; нечасто - отек легких, плевральный выпот, интерстициальные заболевания легких, плевральная боль, плеврит, боль в области глотки и/или гортани, раздражение слизистой оболочки глотки; частота неизвестна - легочная гипертензия, хрипы, боль во рту и глотке.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы*: очень часто - тошнота (20%), запор (12%), диарея (11%), рвота (10%), боль в верхней части живота (5%); часто - дискомфорт в области живота, вздутие живота, диспепсия, дисгевзия, панкреатит, метеоризм; нечасто - желудочно-кишечное кровотечение, мелена, изъязвление слизистой оболочки полости рта, гастро-эзофагеальный рефлюкс, стоматит, боль в пищеводе, сухость во рту, гастрит, повышение чувствительности зубной эмали; частота неизвестна - перфорация желудочно-кишечных язв, ретроперитонеальное кровоизлияние, рвота с кровью, язва желудка, язвенный эзофагит, частичная кишечная непроходимость, энтероколит, геморрой, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ректальное кровотечение, гингивит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*: очень часто -гипербилирубинемия; часто - нарушение функции печени; нечасто - гепатит, желтуха, токсическое поражение печени; частота неизвестна - холестаз, гепатомегалия.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: очень часто – кожная сыпь (28%), кожный зуд (24%), алопеция (9%); часто - повышенное потоотделение в ночное время, экзема, крапивница, гипергидроз, дерматит (аллергический, эксфолиативный и угревидный), подкожное кровоизлияние, акне; нечасто - эксфолиативная сыпь, припухлость лица, лекарственная сыпь, болезненность кожи, экхимозы; частота неизвестна - псориаз, многоформная эритема, узловатая эритема, язва кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, петехии, фоточувствительность, волдыри, киста кожи, гиперплазия сальных желез, атрофия кожи, изменение цвета кожи, шелушение кожи, гиперпигментация кожи, гипертрофия кожи, гиперкератоз.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*: часто - поллакиурия; нечасто - дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия; частота неизвестна - почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, хроматурия.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто - боль в грудной железе, гинекомастия, эректильная дисфункция; частота неизвестна - уплотнение грудных желез, меноррагия, набухание сосков.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*: очень часто - повышенная утомляемость (17%); часто - астения (6%), задержка жидкости и отеки (6%), повышение температуры тела, боль в груди (включая некардиогенную боль), дискомфорт в груди, общее недомогание; нечасто - отек лица, гравитационные отеки, гриппоподобный синдром, озноб, ощущение изменения температуры тела (чередование «ощущения жара» и «ощущения холода»); частота неизвестна - локальный отек.

*Лабораторные и инструментальные данные*: очень часто - увеличение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение активности липазы крови, увеличение концентрации холестерина липопротеинов крови (в том числе, липопротеинов высокой и низкой плотности), увеличение концентрации общего холестерина, увеличение концентрации триглицеридов крови; часто - уменьшение концентрации гемоглобина, увеличение активности амилазы, гамма-глутаминтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, увеличение концентрации инсулина в плазме крови, уменьшение или увеличение массы тела, уменьшение концентрации глобулинов в крови; нечасто - увеличение активности лактатдегидрогеназы, увеличение концентрации мочевины в плазме крови; частота неизвестна - увеличение концентрации тропонинов в плазме крови, концентрации неконъюгированного билирубина, уменьшение концентрации инсулина и С-пептида крови, увеличение концентрации паратгормона в плазме крови.

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

**Таблица 5.3.** Отклонения лабораторных параметров от нормы 3 и 4 степени тяжести по СТСАЕ 4.03.

| **НЯ** | **Ph+ ХМЛ при резистентности или непереносимости предшествующей терапии** | |
| --- | --- | --- |
| **Хроническая фаза, %** | **Фаза акселерации, %** |
| ***Гематологические параметры*** | |  |
| Нейтропения | 31 | 42 |
| Тромбоцитопения | 30 | 42 |
| Анемия | 11 | 27 |
| ***Биохимические параметры*** | |  |
| Увеличение концентрации креатинина | 1 | <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 |

### 5.3.6. Передозировка

Сообщалось о единичных случаях преднамеренной передозировки нилотинибом, в которых осуществлялся прием неустановленного количества капсул препарата Тасигна® одновременно с алкоголем и другими лекарственными препаратами. Отмечалось развитие нейтропении, рвоты и сонливости. Изменений ЭКГ и признаков токсического поражения печени отменено не было. В случае передозировки необходимо обеспечить наблюдение за пациентом, а также применить соответствующую симптоматическую терапию.

В настоящем исследовании запланирован прием 2-х однократных доз нилотиниба 200 мг с интервалом 14 дней. Любое превышение данной дозы следует рассматривать, как передозировку. В случае передозировки доброволец должен находиться под наблюдением для выявления возможных признаков токсичности, при возникновении которых проводится стандартная поддерживающая терапия.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

***Действие других препаратов на фармакокинетику нилотиниба***

Нилотиниб метаболизируется главным образом в печени, а также является субстратом для системы выведения многих лекарственных средств - Р-гликопротеина (Р-ГП). На абсорбцию и последующую элиминацию нилотиниба могут повлиять препараты, действующие на изофермент CYP3A4 и/или Р-ГП.

*Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию нилотиниба в плазме крови*

В клинических исследованиях при применении нилотиниба вместе с иматинибом (субстрат и ингибитор изофермента CYP3A4 и Р-ГП), оба препарата незначительно ингибировали изофермент CYP3A4 и Р-ГП, при этом AUC иматиниба повышалась на 18-39%, a 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 Тасигна® должно быть по возможности приостановлено. При необходимости одновременного применения препарата Тасигна® с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, необходимо проводить тщательный индивидуальный контроль для выявления возможного удлинения интервала QTcF.

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

*Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию нилотиниба в плазме крови*

Индукторы изофермента CYP3A4 могут усиливать метаболизм нилотиниба и снижать его концентрацию в плазме крови. При одновременном приеме с лекарственными средствами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой продырявленный) возможно снижение концентрации нилотиниба. При необходимости терапии лекарственными средствами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4, следует рассмотреть возможность терапии альтернативными препаратами или применения других средств, оказывающих меньшее индуцирующее влияние на изофермент CYP3A4.   
При применении нилотиниба у здоровых добровольцев вместе с индуктором изофермента CYP3A4 рифампицином (в дозе 600 мг/сут в течение 12 дней) отмечалось снижение системной экспозиции нилотиниба (AUC) приблизительно на 80%.

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

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

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 препарата. Поэтому при необходимости применения антацидов их следует принимать за 2 часа до или примерно через 2 часа после приема нилотиниба.

*Влияние нилотиниба на концентрацию в плазме 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 (Ki) составляет 0,13 мкмоль для CYP2C9. У здоровых добровольцев применение нилотиниба вместе с варфарином (субстратом CYP2C9) не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина. При необходимости нилотиниб следует применять одновременно с варфарином без увеличения противосвертывающего эффекта последнего. У пациентов с XMЛ при одновременном применении 400 мг нилотиниба 2 раза в день на протяжении 12 дней и мидозолама (субстрат CYP3A4) системная экспозиция последнего при приеме внутрь увеличивалась в 2,6 раз. Нилотиниб является умеренными ингибитором изофермента CYP3A4, в связи с чем при одновременном применении препаратов, метаболизирующихся главным образом с участием изофермента CYP3A4 (например, некоторые ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы), их системная экспозиция может увеличиваться. При одновременном применении нилотиниба и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, имеющих узкий терапевтический индекс (в том числе, алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, сиролимус, такролимус и др.), может потребоваться соответствующий контроль и коррекция дозы.

*Антиаритмические препараты и другие лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QТ*

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

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

При одновременном приеме с пищей отмечается увеличение абсорбции и биодоступности нилотиниба, приводящее к повышению плазменной концентрации препарата. При необходимости, возможно применение нилотиниба вместе со стимуляторами гемопоэза, такими как эритропоэтины, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, а также с гидроксикарбамидом и анагрелидом.

### 5.3.8. Особые указания

*Лечение должны осуществлять специалисты, имеющие опыт лечения ХМЛ.*

*Миелосупрессия*

Поскольку при применении нилотинибавозможно развитие тромбоцитопении, нейтропении и анемии (наиболее часто у пациентов с XMЛ 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 снижении дозы препарата.

*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 развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Эти пациенты часто имели сопутствующие заболевания и получали сопутствующую терапию. Нарушения реполяризации желудочков могут являться дополнительным фактором риска. По данным пострегистрационных исследований расчетная частота спонтанных сообщений о случаях внезапной смерти составила 0,02% на 1 пациента в год.

*Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы*

При применении нилотиниба в клинических исследованиях, а также в пострегистрационных исследованиях у пациентов с впервые диагностированным XMЛ, 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 нилотинибом.

*Задержка жидкости*

В клинических исследованиях у пациентов с впервые диагностированным XMЛ 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 к летальному исходу. Перед началом терапии препаратом всех пациентов следует обследовать на наличие вируса гепатита В. Следует также провести обследование пациентов, получающих терапию препаратом в настоящее время, на наличие инфицирования вирусом гепатита В с целью выявления носителей данного возбудителя. При получении положительного результата серологического тестирования (в т.ч. при активном инфекционном процессе) следует провести консультацию пациента у гепатолога и специалиста по лечению вирусного гепатита В, как в случае перед началом терапии препаратом, так и пациентов, получающих терапию препаратом в настоящее время. Состояние пациента, являющегося носителем вируса гепатита В, при необходимости лечения препаратом, следует тщательно контролировать на предмет развития признаков и симптомов активного инфекционного процесса как во время терапии препаратом, так и в течение нескольких месяцев после ее окончания.

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

*Соответствие критериям отмены терапии*

У пациентов с подтвержденной экспрессией 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 препаратов, мониторинг уровня транскрипт 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 поле диагностирования потери ремиссии. Для определения возможной потери МО необходимо регулярно и часто определять уровень транскрипта BCR-Abl и проводить общеклинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы.

*Контроль лабораторных данных*

*Липидный профиль сыворотки крови*

В клиническом исследовании у 1,1% пациентов с впервые выявленным Ph+ ХМЛ, получавших нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки отмечалось значимое увеличение концентрации общего холестерина в сыворотке крови. Однако у пациентов, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза в сутки, не отмечалось подобного увеличения концентрации холестерина в сыворотке крови. Рекомендуется определять липидный профиль до начала терапии препаратом Тасигна®, а также через 3 и 6 месяцев после начала лечения и минимум 1 раз в год при длительном применении. Следует соблюдать осторожность при необходимости применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (гиполипидемические средства) одновременно с препаратом Тасигна®, поскольку путь метаболических превращений ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы происходит при участии изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

*Концентрация глюкозы в плазме крови*

В клиническом исследовании у 6,9% пациентов с впервые выявленным Ph+ XMЛ, 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 нилотинибом.

*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 нилотинибомрекомендуется проводить ежемесячный контроль функции печени (трансаминазы, билирубин).

*Пациенты с гастрэктомией в анамнезе*

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

*Синдром лизиса опухоли*

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

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Некоторые побочные действия препарата, такие как головокружение или зрительные нарушения, а также другие нежелательные явления, могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Поэтому в период лечения следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении потенциально опасных видов деятельности. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от указанных видов деятельности.

## Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств. ИМП «Тасигна®». https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=6f3e0fa7-cb8f-4ac5-af77-03e16381b1f9&t=9a2e5d5d-7af0-4a1e-8187-f311e2f92b8b
2. Scientific Discussion on Tasigna by EMA. Электронный ресурс: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Scientific\_Discussion/human/000798/WC500034398.pdf] Дата обращения: 11.2017.
3. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_- \_Product\_Information/human/000798/WC500034394.pdf

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С 2008 г. в Российской Федерации зарегистрированы к применению новые, более эффективные, препараты для терапии ХМЛ ингибиторы тирозинкиназ второго поколения: нилотиниб и дазатиниб. Как показали результаты международных клинических испытаний, применение этих препаратов дает шанс значительно улучшить прогноз у больных ХМЛ с резистентностью и непереносимостью терапии иматинибом. Необходимость перехода на терапию препаратами второго поколения по жизненным показаниям имеется у 40–45 % пациентов с ХМЛ. С 2012 года нилотиниб и дазатиниб включены в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов. Регулярный контроль результатов терапии с помощью цитогенетических и молекулярно-генетических методов является обязательным условием достижения максимального эффекта при терапии препаратами данной группы. Результаты клинических исследований по применению нилотиниба и дазатиниба в качестве терапии первой линии ХМЛ показали их достоверно более высокую эффективность по сравнению с иматинибом: отмечено достижение глубоких молекулярных ремиссий в более ранние сроки, а также снижение вероятности прогрессирования ХМЛ.

Следует также отметить, что примерно 3 % детей, 20 % взрослых и 50 % пожилых пациентов с острым лимфобластным лейкозом экспрессируют онкопротеин BCR-Abl и положительны по наличию филадельфийской хромосомы (Ph+). Эта мутация является одной из самых распространённых при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе взрослых.

Проведение серии экспериментов *in vitro* и на животных позволило определить спектр заболеваний, при которых нилотиниб может быть активен — Ph+/BCRAbl+ ХМЛ в разных фазах, Ph+ острый лимфобластный лейкоз, FIP1L1-PDGFRα+ гиперэозинофильный синдром, TEL-PDGFRβ+ хронический миеломоноцитарный лейкоз, c-kit+ опухоли желудочно-кишечного тракта и c-kitD816V+ системный мастоцитоз.

TL-NLT-c – воспроизведенный препарат нилотиниба, ООО «Технология лекарств», Россия. По качественному и количественному составу действующего вещества и вспомогательных веществ, входящих в состав содержимого капсул, а также по лекарственной форме препарат TL-NLT-c (ООО «Технология лекарств», Россия) полностью соответствует оригинальному препарату нилотиниба Тасигна® (Новартис Фарма АГ, Швейцария). С целью осуществления государственной регистрации препарата TL-NLT-c (ООО «Технология лекарств», Россия) инициировано проведение настоящего клинического исследования биоэквивалентности.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата нилотиниба позволит снизить цену современной терапии ХМЛ и повысить её доступность для нуждающихся пациентов.

# ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1. Обоснование отсутствия влияния различий в качественном и количественном составе вспомогательных вещества на действующее вещество

Составы изучаемых препаратов (TL-NLT-c, ООО Технология лекарств», Россия и препарата Тасигна®, «Новартис Фарма АГ», Швейцария) в сравнительном виде представлены в таблице ниже:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **TL-NLT-c, 200 мг** | **Тасигна®, 200 мг** |
| *Действующее вещество (мг):* |  |  |
| Нилотиниба гидрохлорида моногидрат (нилотиниба) | 220,60  (200,00) | 200,00 |
| *Вспомогательные вещества (мг):* | | |
| Лактозы моногидрат | 133,00 | 156,11 |
| Повидон | 12,00 | - |
| Кросповидон | 16,00 | 15,91 |
| Полоксамер 188 | 4,40 | 3,18 |
| Кремния диоксид коллоидный | 2,00 | 2,10 |
| Стеариновая кислота | 12,00 | - |
| Магния стеарат | - | 2,10 |
| ***Состав оболочки капсул:*** | | |
| Титана диоксид | 2,00% | 1,00% |
| Желатин | до 100% | 98,82% |

Исследуемый препарат TL-NLT-c отличается по составу от зарегистрированного препарата Тасигна® по следующим веществам (в качественном отношении):

* в составе препарата TL-NLT-c дополнительно присутствует повидон (12,00 мг),
* магния стеарат (2,10 мг) заменен на стеариновую кислоту (12,00 мг).

Различия в количественном составе по остальным вспомогательным веществам (лактозы моногидрат, кросповидон, полоксамер, кремния диоксид коллоидный), общих для обоих препаратов, крайне незначительны.

Как стеариновая кислота, так и повидон не являются новыми соединениями и широко используются в качестве вспомогательных веществ в фармацевтической промышленности и производстве лекарственных препаратов [1, 2, 3].

Все перечисленные вспомогательные вещества широко используются как отечественными, так и зарубежными фарм. производителями. Многие лекарственные препараты, содержащие в своем составе как повидон, так и стеариновую кислоту, зарегистрированы на территории Российской Федерации и включены в государственный реестр лекарственных средств (примеры: Бонвива® [Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария]; Клацид® [Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия]; Глиформин [Акционерное общество "Химико-фармацевтический комбинат "АКРИХИН" (АО "АКРИХИН"), Россия] [5].

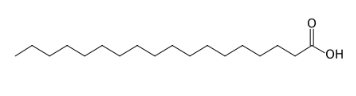
По результатам исследования «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «Тасигна®, капсулы 200 мг» производства Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария и «Нилотиниб-ТЛ, капсулы 200 мг» производства OОО «Технология Лекарств», Россия» кинетика растворения лекарственных средств «Нилотиниб капсулы, 200 мг» производства ООО «Технология Лекарств», Россия, производственная площадка: 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1 и «Тасигна®, капсулы, 200 мг» производства Новартис Фарма Штейн АГ, Штейн, Швейцария признана эквивалентной в среде 0,1М раствора хлористоводородной кислоты. Сравнение в остальных средах признано недостоверным.

Более подробные сведения о веществах и возможность их применения приводятся ниже.

**СТЕАРИНОВАЯ КИСЛОТА**

**Физико-химические свойства**

**Структурная формула**



**Химическое название:** 18,18,18- тридейтериооктадекановая кислота (IUPAC)

**Брутто-формула:** C18H36O2

**Данные доклинических исследований**

По литературным данным в доклинических исследованиях стеариновая кислота не обладает токсическим действиям и является безопасным. LD50 при пероральном введении у кроликов составляет 5 г/кг [6]. В доклинических исследованиях при использовании в максимальных дозах токсического влияния на организм животных не наблюдалось. В исследуемом препарате используются существенно более низкие дозы, что исключает какое-либо токсическое воздействие на организм человека.

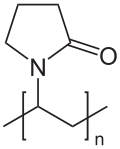
**Применение**

Стеариновая кислота нерастворима в воде, но растворима в эфире. Не имеет запаха. Химически чистая стеариновая кислота имеет вид бесцветных кристаллов. В составе твердых лекарственных форм выполняет роль антифрикционного вещества, входит в состав таблетируемой массы для уменьшения трения между частицами, а также частиц с поверхностью пресс-инструмента.

**ПОВИДОН**

**Физико-химические свойства**

**Структурная формула**



**Химическое название:** 1-этенилпирролидин-2-он

**Брутто-формула:** (C6H9NO)n

**Данные доклинических исследований**

По литературным данным в доклинических исследованиях повидон не обладает токсическим действием токсическим действиям и является безопасным. LD50 при токсическим действием при пероральном введении. LD50 у мышей составляет 40000 мг/кг, а у крыс 8800 мг/кг [7]. В доклинических исследованиях при использовании в максимальных дозах влияния на организм животных не наблюдалось. В исследуемом препарате используются существенно более низкие дозы, что исключает какое-либо токсическое воздействие на организм человека.

**Применение**

Растворимые повидоны относят сегодня к одним из наиболее универсальных и широко используемых в фармацевтической промышленности вспомогательным веществам [3].

Повидон (поливинилпирролидон), в том числе, зарегистрирован в качестве лекарственного препарата и является действующим веществом в ряде лекарственных препаратов как для приема внутрь, так и парентерально [5].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, на основании представленных данных по основным свойствам и способу применения, токсичности, можно сделать вывод о том, что различия в составе изучаемого лекарственного препарата TL-NLT-c в сравнении с зарегистрированным препаратом Тасигна® не приведут к изменению баланса «польза-риск», не окажут негативного влияния на фармацевтические и фармакокинетические свойства изучаемого препарата.

Отсутствие влияния на фармацевтические и фармакокинетические свойства подтверждены в тесте на совместимость субстанции нилотиниба гидрохлорида моногидрата и вспомогательных веществ (Приложение 2) и в тесте сравнительной кинетики растворения изучаемого лекарственного препарата TL-NLT-c в сравнении с зарегистрированным референтным препаратом Тасигна® (Приложение 2).

**Список литературы**

1. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед. : перевод с укр. : в 2 ч. Ч 1; перевод с укр. яз. / [В. И. Чуешов, Е. В. Гладух, И. В. Сайко и др.]. – Винница : Нова Книга, 2014. – 696 с. : ил.
2. Егошина Ю.А., Поцелуева Л.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 10. – С. 30-33; URL: http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=13058 (дата обращения: 18.05.2018)
3. Жилякова Е.Т., Агарина А.В., Новикова М.Ю., Иванова Л.Л. Применение различных загустителей-пролонгаторов марок коллидона в фармацевтической технологии // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. Т. 2, выпуск 4; URL: <http://rrmedicine.ru/journal/article/942/> (дата обращения 18.05.2018)
4. https://www.cir-safety.org/sites/default/files/115\_draft\_steary\_suppl3.pdf
5. Государственный реестр лекарственных средств: URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>
6. Material Safety Data Sheet. Stearic acid. https://westliberty.edu/health-and-safety/files/2012/08/Stearic-Acid.pdf
7. Material Safety Data Sheet. Povidone K-90 MSDS <http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9926651>

## Приложение 2. Отчеты об изучении совместимости субстанции нилотиниба гидрохлорида моногидрата и вспомогательных веществ и отчет об изучении сравнительной кинетики растворения

Приложение 2 представлено в виде отдельного документа на 27 страницах и включает следующие отчеты:

- Отчет об изучении совместимости субстанции нилотиниба гидрохлорида моногидрата и вспомогательных веществ (эксперимент 1) на 4-х страницах;

- Отчет об изучении совместимости субстанции нилотиниба гидрохлорида моногидрата и вспомогательных веществ (эксперимент 2) на 4-х страницах;

- Отчет о НИОКР по теме: «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «Тасигна®, капсулы 200 мг» производства Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария и «Нилотиниб-ТЛ, капсулы 200 мг» производства ООО Технология лекарств», Россия, на 18 страницах.