28.10.2026 № 1670
UA/21497/01/01

Нілотиніб капсули
C030874-02
[штрихкод]

Нілотиніб капсули
C030874-02
[штрихкод]

ОСНОВНІ АСПЕКТИ ІНФОРМАЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ
Ці основні аспекти не містять усієї інформації, необхідної для безпечного та ефективного застосування КАПСУЛ НІЛОТИНІБУ. Див. повну інформацію щодо застосування КАПСУЛ НІЛОТИНІБУ.
НІЛОТИНІБ, капсули, для перорального застосування
Перше затвердження у США: 2007 рік

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: ПОДОВЖЕННЯ ІНТЕРВАЛУ QT ТА РАПТОВІ СМЕРТІ
Повний текст застереження в рамці див. в інформації щодо застосування.

- **Нілотиніб подовжує інтервал QT. Перед застосуванням нілотинібу та періодично слід контролювати наявність гіпокаліємії або гіпомагніємії та коригувати дефіцит калію або магнію. (5.2) Необхідно проводити ЕКГ для контролю QTc до початку лікування, через сім днів після початку лікування та періодично надалі, а також після будь-якого коригування дози. (5.2, 5.3, 5.7, 5.12)**
- **Повідомлялося про випадки раптової смерті у пацієнтів, які отримували нілотиніб. (5.3) Не слід застосовувати нілотиніб пацієнтам із гіпокаліємією, гіпомагніємією або синдромом подовженого інтервалу QT (4, 5.2)**
- **Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, які, як відомо, подовжують інтервал QT, та потужних інгібіторів CYP3A4. (7.1, 7.2)**
- **Слід уникати прийому їжі протягом 2 годин до та 1 години після прийому дози. (2.1)**

ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Капсули нілотинібу — інгібітор кінази, показаний для лікування:

- Дорослих та дітей віком від 1 року з уперше діагностованою хронічною мієлоїдною лейкемією з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+ ХМЛ) у хронічній фазі. (1.1)
- Дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ у хронічній фазі (ХФ) та фазі акселерації (ФА), резистентною до попередньої терапії, що включала іматиніб, або у разі непереносимості такої терапії. (1.2)
- Дітей віком від 1 року з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі (ХФ), резистентною до попередньої терапії інгібітором тирозинкінази (ІТК), або у разі непереносимості такої терапії. (1.3)

ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

- Рекомендована доза для дорослих: Уперше діагностована Ph+ ХМЛ-ХФ: 300 мг перорально двічі на добу. Резистентна Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА або у разі непереносимості попередньої терапії: 400 мг перорально двічі на добу.(2.1)
- Рекомендована доза для дітей: Уперше діагностована Ph+ ХМЛ-ХФ або Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентна до попередньої терапії ІТК або у разі непереносимості такої терапії: 230 мг/м² перорально двічі на добу з округленням до найближчого значення, кратного 50 мг (максимальна разова доза — 400 мг). (2.1)
- Детальні інструкції щодо дозування та зниження дози у разі токсичності див. у розділі «Дозування та спосіб застосування». (2.1)
- Пацієнтам із порушенням функції печінки на початку лікування слід зменшити початкову дозу. (2.7)
- У дорослих пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ, які отримували капсули нілотинібу протягом щонайменше 3 років та досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5), а також у пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до іматинібу або з непереносимістю іматинібу, які отримували капсули нілотинібу протягом щонайменше 3 років та досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5), можна розглянути можливість припинення лікування. (2.2, 2.3, 5.16)

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ДОЗУВАННЯ

Капсули: 50 мг, 150 мг та 200 мг. (3)

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Нілотиніб протипоказаний пацієнтам із гіпокаліємією, гіпомагніємією або синдромом подовженого інтервалу QT. (4)

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

- Мієлосупресія: під час терапії слід контролювати загальний аналіз крові (ЗАК) та коригувати лікування шляхом його тимчасового переривання або зниження дози. (5.1)

Белова Л. А.

- Серцеві та артеріальні судинні оклюзійні явища: під час терапії нілотинібом слід оцінювати стан серцево-судинної системи, контролювати фактори серцево-судинного ризику та вживати заходів щодо їх корекції. (5.4)
- Панкреатит та підвищення рівня ліпази в сироватці крові: слід контролювати рівень ліпази в сироватці крові; якщо його підвищення супроводжується абдомінальними симптомами, слід тимчасово перервати прийом препарату та розглянути можливість проведення відповідної діагностики для виключення панкреатиту. (5.5)
- Гепатотоксичність: слід контролювати показники функції печінки щомісяця або за клінічними показаннями. (5.6)
- Порушення електролітного балансу: нілотиніб може спричиняти гіпофосфатемію, гіпокаліємію, гіперкаліємію, гіпокальціємію та гіпонатріємію. Перед початком лікування нілотинібом слід скоригувати порушення електролітного балансу та періодично контролювати рівні електролітів під час терапії. (5.7)
- Синдром лізису пухлини: перед початком терапії нілотинібом слід забезпечити достатню гідратацію та скоригувати рівень сечової кислоти. (5.8)
- Кровотечі: Можлива кровотеча будь-якої локалізації. Слід рекомендувати пацієнтам повідомляти про ознаки та симптоми кровотечі та за потреби проводити відповідне лікування. (5.9)
- Затримка рідини: слід контролювати пацієнтів щодо неочікуваного швидкого збільшення маси тіла, набряків та задишки. За потреби слід проводити відповідне лікування. (5.13)
- Вплив на ріст та розвиток у дітей: повідомлялося про затримку росту у дітей, які отримували нілотиніб. Слід контролювати ріст та розвиток дітей. (5.14)
- Ембріофетальна токсичність: слід поінформувати жінок репродуктивного потенціалу про потенційний ризик для плода та необхідність застосування ефективної контрацепції. (5.15, 8.1, 8.3)
- Припинення лікування: пацієнти повинні мати типові транскрипти BCR-ABL. Для визначення можливості припинення лікування необхідно використовувати тест, дозволений FDA, з межею виявлення нижче MR4,5. Необхідно проводити частий моніторинг пацієнтів за допомогою тесту, дозволеного FDA, для виявлення можливої втрати ремісії. (5.16)

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Найчастіше повідомлялося про такі негематологічні побічні реакції (≥ 20 %) у дорослих та дітей: нудота, висип, головний біль, стомлюваність, свербіж, блювання, діарея, кашель, запор, артралгія, назофарингіт, гарячка та нічна пітливість. До гематологічних побічних реакцій на лікарський засіб належить мієлосупресія: тромбоцитопенія, нейтропенія та анемія. (6.1)

Щоб повідомити про ПІДОЗРЮВАНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, зверніться до компанії Новадоз Фармасьютікалс Ел-Ел-Сі за номером 1-855-668-2369 або до FDA за номером 1-800-FDA-1088 чи відвідайте вебсайт www.fda.gov/medwatch.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

- Потужні інгібітори CYP3A: слід уникати одночасного застосування з нілотинібом або знизити дозу нілотинібу, якщо одночасного застосування неможливо уникнути. (7.1)
- Потужні індуктори CYP3A: слід уникати одночасного застосування з нілотинібом. (7.1)
- Інгібітори протонної помпи: як альтернативу інгібіторам протонної помпи слід застосовувати антациди короткої дії або H2-блокатори. (7.1)

ЗАСТОСУВАННЯ В ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ

- Лактація: слід рекомендувати жінкам утримуватися від годування груддю. (8.2)

ІНФОРМАЦІЮ ЩОДО КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ див. у розділі 17.

Додаткова інформація щодо застосування у дітей затверджена для капсул ТАСИГНА (нілотиніб) компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн. Однак у зв'язку з виключними правами на реалізацію, що належать компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн, ця інформація щодо застосування у дітей не включена до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

Переглянуто:11/2025

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ: ЗМІСТ *

Белова Л. А.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: ПОДОВЖЕННЯ ІНТЕРВАЛУ QT ТА РАПТОВІ СМЕРТІ

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ
1.1 Дорослі та діти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ
1.2 Дорослі пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентними до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії
1.3 Діти з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії
2 ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ
2.1 Рекомендована доза
2.2 Припинення лікування після досягнення стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) на тлі застосування капсул нілотинібу
2.3 Поновлення лікування у пацієнтів, які втратили молекулярну відповідь після припинення терапії капсулами нілотинібу
2.4 Коригування дози у разі подовження інтервалу QT
2.5 Коригування дози у разі мієлосупресії
2.6 Коригування дози у разі окремих негематологічних відхилень лабораторних показників та інших видів токсичності
2.7 Коригування дози у разі порушення функції печінки
2.8 Коригування дози при одночасному застосуванні потужних інгібіторів CYP3A4
3 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ДОЗУВАННЯ
4 ПРОТИПОКАЗАННЯ
5 ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ
5.1 Мієлосупресія
5.2 Подовження інтервалу QT
5.3 Раптові смерті
5.4 Серцеві та артеріальні судинні оклюзійні явища
5.5 Панкреатит та підвищення рівня ліпази в сироватці крові
5.6 Гепатотоксичність
5.7 Порушення електролітного балансу
5.8 Синдром лізису пухлини
5.9 Кровотечі
5.10 Тотальна гастректомія
5.11 Лактоза
5.12 Моніторинг лабораторних показників
5.13 Затримка рідини
5.14 Вплив на ріст та розвиток у дітей
5.15 Ембріофетальна токсичність
5.16 Моніторинг рівнів транскриптів BCR-ABL
6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ
6.1 Досвід клінічних випробувань
6.2 Досвід післяреєстраційного застосування
7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ
7.1 Вплив інших лікарських засобів на нілотиніб
7.2 Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT
8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ
8.1 Вагітність
8.2 Лактація
8.3 Жінки та чоловіки репродуктивного потенціалу
8.4 Застосування у дітей
8.5 Застосування у пацієнтів літнього віку
8.6 Серцеві розлади
8.7 Порушення функції печінки

Київ
Белова Л. А.

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ
11 ОПИС
12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ
12.1 Механізм дії
12.2 Фармакодинаміка
12.3 Фармакокінетика
12.5 Фармакогеноміка
13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ
13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності
14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
14.1 Дорослі пацієнти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ
14.2 Дорослі пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентними до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії
14.3 Припинення лікування у пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ, які досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5)
14.4 Припинення лікування у пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, які досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) на тлі застосування нілотинібу після попередньої терапії іматинібом
14.5 Діти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ або з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії, чи з непереносимістю попередньої терапії
16 ФОРМА ВИПУСКУ, ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ
17 ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ
***Розділи або підрозділи, вилучені з повної інформації щодо застосування, не зазначені.**

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: ПОДОВЖЕННЯ ІНТЕРВАЛУ QT ТА РАПТОВІ СМЕРТІ

- **Нілотиніб подовжує інтервал QT. Перед застосуванням нілотинібу та періодично слід контролювати наявність гіпокаліємії або гіпомагніємії та коригувати дефіцит калію або магнію *[див. «Застереження та запобіжні заходи»(5.2)]*. Необхідно проводити ЕКГ для контролю QTc до початку лікування, через сім днів після початку лікування та періодично надалі, а також після будь-якого коригування дози *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.2,5.3,5.7,5.12)]*.**
- **Повідомлялося про випадки раптової смерті у пацієнтів, які отримували нілотиніб *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.3)]*. Не слід застосовувати нілотиніб пацієнтам із гіпокаліємією, гіпомагніємією або синдромом подовженого інтервалу QT *[див. «Протипоказання»(4), «Застереження та запобіжні заходи» (5.2)]*.**
- **Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, які, як відомо, подовжують інтервал QT, та потужних інгібіторів CYP3A4 *[див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1, 7.2)]*.**
- **Слід уникати прийому їжі протягом 2 годин до та 1 години після прийому дози *[див. «Дозування дта спосіб застосування» (2.1)]*.**

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1.1 Дорослі та діти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ

Белова Я.

Капсули нілотинібу показані для лікування дорослих та дітей віком від 1 року з уперше діагностованою хронічною мієлоїдною лейкемією з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+ ХМЛ) у хронічній фазі.

1.2 Дорослі пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентними до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії

Капсули нілотинібу показані для лікування дорослих пацієнтів із хронічною фазою та фазою акселерації хронічної мієлоїдної лейкемії з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+ ХМЛ), резистентної до попередньої терапії, що включала іматиніб, або у разі непереносимості такої терапії.

1.3 Діти з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії

Капсули нілотинібу показані для лікування дітей віком від 1 року з хронічною фазою хронічної мієлоїдної лейкемії з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+ ХМЛ), резистентною до попередньої терапії інгібітором тирозинкінази (ІТК), або у разі непереносимості такої терапії.

Додаткова інформація щодо застосування у дітей затверджена для капсул ТАСИГНА (нілотиніб) компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн. Однак у зв'язку з виключними правами на реалізацію, що належать компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн, ця інформація щодо застосування у дітей не включена до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

2 ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

2.1 Рекомендована доза

Капсули нілотинібу слід приймати двічі на добу з інтервалом приблизно 12 годин натщесерце. Не слід приймати їжу принаймні протягом 2 годин до прийому дози та принаймні протягом 1 години після прийому дози. Пацієнтам слід рекомендувати ковтати капсули цілими, запиваючи водою *[див. «Застережання у рамці», «Клінічна фармакологія» (12.3)]*.

Пацієнтам, які не можуть проковтнути капсули, вміст кожної капсули можна змішати з 1 чайною ложкою яблучного пюре (протертого яблука). Суміш слід прийняти негайно (протягом 15 хвилин) та не зберігати для подальшого використання *[див. «Клінічна фармакологія» (12.3)]*.

Капсули нілотинібу можна застосовувати у комбінації з гемопоетичними факторами росту, такими як еритропоетин або G-CSF, за наявності клінічних показань. Капсули нілотинібу можна застосовувати разом із гідроксисечовиною або анагрелідом за наявності клінічних показань.

Дозування у дорослих пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ

Рекомендована доза капсул нілотинібу становить 300 мг перорально двічі на добу.

Дозування у дорослих пацієнтів з Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії

Рекомендована доза капсул нілотинібу становить 400 мг перорально двічі на добу.

Дозування у дітей з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ або з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії чи з непереносимістю попередньої терапії

Рекомендована доза капсул нілотинібу для дітей становить 230 мг/м² перорально двічі на добу з округленням до найближчої дози, кратної 50 мг (максимальна разова доза — 400 мг) (див. таблицю 1). За потреби необхідну дозу отримують шляхом комбінування капсул нілотинібу різного дозування. Лікування слід продовжувати доти, доки спостерігається клінічна користь, або до виникнення неприйнятної токсичності.

Таблиця 1. Дозування капсул нілотинібу у дітей (230 мг/м² двічі на добу, максимальна разова доза — 400 мг)

Площа поверхні тіла	Разова доза	Загальна добова доза
До 0.32 $м^2$	50 мг	100 мг
0.33–0.54 $м^2$	100 мг	200 мг
0.55–0.76 $м^2$	150 мг	300 мг
0.77–0.97 $м^2$	200 мг	400 мг
0.98–1.19 $м^2$	250 мг	500 мг
1.20–1.41 $м^2$	300 мг	600 мг
1.42–1.63 $м^2$	350 мг	700 мг
≥1.64 $м^2$	400 мг	800 мг

Додаткова інформація щодо застосування у дітей затверджена для капсул ТАСИГНА (нілотиніб) компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн. Однак у зв'язку з виключними правами на реалізацію, що належать компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн, ця інформація щодо застосування у дітей не включена до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

2.2 Припинення лікування після досягнення стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) на тлі застосування капсул нілотинібу

Відбір пацієнтів

Відповідність критеріям для припинення лікування

Пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ із типовими транскриптами BCR-ABL, які приймали капсули нілотинібу щонайменше протягом 3 років та досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5, що відповідає BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS), можуть відповідати критеріям для припинення лікування [див. «Клінічні дослідження» (14.3, 14.4)]. Інформація щодо дозволених FDA тестів для виявлення та кількісного визначення транскриптів BCR-ABL з метою визначення відповідності критеріям для припинення лікування доступна за адресою http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

Пацієнти з типовими транскриптами BCR-ABL (e13a2/b2a2 або e14a2/b3a2), які відповідають критеріям стійкої MR4.5, відповідають критеріям для припинення застосування капсул нілотинібу. Після припинення лікування необхідно продовжувати моніторинг пацієнтів щодо можливої втрати молекулярної ремісії. Для послідовного моніторингу рівнів молекулярної відповіді під час лікування та після його припинення слід використовувати той самий дозволений FDA тест.

Слід розглянути можливість припинення лікування у пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ, які:

- отримували лікування капсулами нілотинібу протягом щонайменше 3 років;
- підтримували молекулярну відповідь на рівні не нижче MR4.0 (що відповідає BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) протягом одного року до припинення лікування;
- досягли MR4.5 за результатами останньої оцінки, проведеної безпосередньо перед припиненням лікування;
- мають підтверджену експресію типових транскриптів (e13a2/b2a2 або e14a2/b3a2);
- не мають в анамнезі фази акселерації або бластного кризу;
- не мають в анамнезі попередніх спроб припинення лікування з метою досягнення ремісії без лікування, які призвели до рецидиву.

Слід розглянути можливість припинення лікування у пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до іматинібу, або з непереносимістю іматинібу, які досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) на тлі застосування капсул нілотинібу та які:

- отримували лікування капсулами нілотинібу протягом щонайменше 3 років;
- до початку лікування капсулами нілотинібу отримували лікування лише іматинібом;
- досягли молекулярної відповіді MR4.5 (що відповідає BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS);
- підтримували MR4.5 протягом щонайменше одного року безпосередньо перед припиненням лікування;
- мають підтверджену експресію типових транскриптів BCR-ABL (e13a2/b2a2 або e14a2/b3a2);
- не мають в анамнезі фази акселерації або бластного кризу;
- не мають в анамнезі попередніх спроб припинення лікування з метою досягнення ремісії без лікування, які призвели до рецидиву.

Слід контролювати рівні транскриптів BCR-ABL та проводити загальний аналіз крові (ЗАК) з лейкоцитарною формулою у пацієнтів, які припинили лікування капсулами нілотинібу, щомісяця протягом першого року, потім кожні 6 тижнів протягом другого року та кожні 12 тижнів надалі *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.16)]*.

У разі втрати MR4.0 (що відповідає BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) під час фази без лікування слід контролювати рівні транскриптів BCR-ABL кожні 2 тижні, доки рівні BCR-ABL не залишатимуться нижчими за рівень великої молекулярної відповіді [(BMB), що відповідає MR3.0 або BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS] протягом 4 послідовних вимірювань. Після цього пацієнт може повернутися до початкового графіка моніторингу.

2.3 Поновлення лікування у пацієнтів, які втратили молекулярну відповідь після припинення терапії капсулами нілотинібу

- Пацієнти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ, які втратили BMB, повинні поновити лікування протягом 4 тижнів у дозі, що застосовувалася до припинення терапії *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.16)]*. Пацієнтам, які поновлюють терапію капсулами нілотинібу, слід щомісяця контролювати рівні транскриптів BCR-ABL до відновлення великої молекулярної відповіді, а надалі — кожні 12 тижнів.
- Пацієнти, резистентні до попереднього лікування, що включало іматиніб, або з непереносимістю такого лікування, з підтвердженою втратою MR4.0 (2 послідовні вимірювання з інтервалом щонайменше 4 тижні, що свідчать про втрату MR4.0) або втратою BMB повинні поновити лікування протягом 4 тижнів у дозі, що застосовувалася до припинення терапії *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.16)]*. Пацієнтам, які поновлюють терапію капсулами нілотинібу, слід щомісяця контролювати рівні транскриптів BCR-ABL до відновлення попередньої великої молекулярної відповіді або MR4.0, а надалі — кожні 12 тижнів.

Белов

2.4 Коригування дози у разі подовження інтервалу QT

Коригування дози у разі подовження інтервалу QT наведено в таблиці 2 *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.2), «Клінічна фармакологія» (12.2)]*.

Таблиця 2. Коригування дози у дорослих та дітей з подовженням інтервалу QT

Ступінь подовження QTc	**Коригування дози**
ЕКГ з QTc понад 480 мс	1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу та визначити рівні калію і магнію в сироватці крові; якщо вони нижчі за нижню межу норми, скоригувати їх шляхом застосування препаратів калію та/або магнію до досягнення значень у межах норми. Необхідно переглянути одночасне застосування лікарських засобів. 2. Якщо QTcF зменшиться до < 450 мс та становитиме не більше ніж на 20 мс від вихідного значення, протягом 2 тижнів поновити прийом у попередній дозі. 3. Якщо через 2 тижні QTcF становить від 450 мс до 480 мс, знизити дозу до 400 мг один раз на добу у дорослих та до 230 мг/м² один раз на добу у дітей. 4. Припинити лікування капсулами нілотинібу, якщо після зниження дози до 400 мг один раз на добу у дорослих та до 230 мг/м² один раз на добу у дітей QTcF знову перевищує 480 мс. 5. Приблизно через 7 днів після будь-якого коригування дози слід повторно провести ЕКГ.
Скорочення: ЕКГ — електрокардіограма.	

2.5 Коригування дози у разі мієлосупресії

При гематологічній токсичності (нейтропенії, тромбоцитопенії), не пов'язаній з основною лейкемією, слід тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу або знизити їх дозу (таблиця 3) *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.1)]*.

Таблиця 3. Коригування дози при нейтропенії та тромбоцитопенії

Діагноз	**Ступінь мієлосупресії**	**Коригування дози**
Дорослі пацієнти з: • уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, які отримують 300 мг двічі на добу; • Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або фазі акселерації, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, які отримують 400 мг двічі на добу.	АКН < 1,0 × 10^9/л та/або кількість тромбоцитів < 50 × 10^9/л	1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу та контролювати показники крові. 2. Відновити застосування препарату протягом 2 тижнів у попередній дозі за умови, що АКН > 1,0 × 10^9/л та кількість тромбоцитів > 50 × 10^9/л. 3. Якщо показники крові залишаються низькими протягом більше ніж 2 тижнів, знизити дозу до 400 мг один раз на добу.

Белова Л.

Діти з: • уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, які отримують 230 мг/м² двічі на добу; • Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії, які отримують 230 мг/м² двічі на добу;	АКН < 1,0 × 10^9/л та/або кількість тромбоцитів < 50 × 10^9/л	1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу та контролювати показники крові. 2. Відновити застосування препарату протягом 2 тижнів у попередній дозі за умови, що АКН > 1,5 × 10^9/л та кількість тромбоцитів > 75 × 10^9/л. 3. Якщо показники крові залишаються низькими протягом більше ніж 2 тижнів, може знадобитися зниження дози до 230 мг/м² один раз на добу. 4. Якщо після зниження дози мієлосупресія виникає повторно, слід розглянути можливість припинення лікування.
Скорочення: АКН — абсолютна кількість нейтрофілів; Ph+ ХМЛ — хронічна мієлоїдна лейкемія з позитивною філадельфійською хромосомою.		

2.6 Коригування дози у разі окремих негематологічних відхилень лабораторних показників та інших видів токсичності

Коригування дози у разі підвищення рівнів ліпази, амілази, білірубіну та/або печінкових трансаміназ наведено в таблиці 4 *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.5, 5.6), «Побічні реакції» (6.1)]*.

Таблиця 4. Коригування дози у разі окремих негематологічних відхилень лабораторних показників

Ступінь негематологічного відхилення лабораторних показників	**Коригування дози**
Підвищення рівня ліпази або амілази в сироватці крові до ≥ 3-го ступеня	Дорослі пацієнти: 1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу та контролювати рівень ліпази або амілази в сироватці крові. 2. Відновити застосування препарату у дозі 400 мг один раз на добу, якщо рівень ліпази або амілази в сироватці крові знизиться до 1-го ступеня або нижче.
	Діти: 1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу, доки ступінь лабораторного відхилення не знизиться до 1-го ступеня або нижче. 2. Відновити застосування препарату у дозі 230 мг/м² один раз на добу, якщо попередня доза становила 230 мг/м² двічі на добу; припинити лікування, якщо попередня доза становила 230 мг/м² один раз на добу
Підвищення рівня білірубіну до 3-го ступеня або вище у дорослих та до 2-го ступеня або вище у дітей	Дорослі пацієнти: 1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу та контролювати рівень білірубіну. 2. Відновити застосування препарату у дозі 400 мг один раз на добу, якщо ступінь підвищення рівня білірубіну знизиться до 1-го ступеня або нижче.

Белова Л.

	Діти: 1.Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу, доки ступінь лабораторного відхилення не знизиться до 1-го ступеня або нижче. 2. Відновити застосування препарату у дозі 230 мг/м² один раз на добу, якщо попередня доза становила 230 мг/м² двічі на добу; припинити лікування, якщо попередня доза становила 230 мг/м² один раз на добу, а зниження ступеня лабораторного відхилення до 1-го ступеня або нижче триває більше 28 днів.
Підвищення рівнів печінкових трансаміназ до 3-го ступеня або вище	Дорослі пацієнти: 1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу та контролювати рівні печінкових трансаміназ. 2. Відновити застосування препарату у дозі 400 мг один раз на добу, якщо ступінь підвищення рівнів печінкових трансаміназ знизиться до 1-го ступеня або нижче
	Діти: 1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу, доки ступінь лабораторного відхилення не знизиться до 1-го ступеня або нижче. 2. Відновити застосування препарату у дозі 230 мг/м² один раз на добу, якщо попередня доза становила 230 мг/м² двічі на добу; припинити лікування, якщо попередня доза становила 230 мг/м² один раз на добу, а зниження ступеня лабораторного відхилення до 1-го ступеня або нижче триває більше 28 днів.

У разі розвитку клінічно значущої негематологічної токсичності помірного або тяжкого ступеня (включаючи клінічно тяжку затримку рідини) коригування дози слід проводити відповідно до таблиці 5 *[див. «Побічні реакції» (6.1)]*.

Таблиця 5. Коригування дози у разі інших проявів негематологічної токсичності

Ступінь «іншої негематологічної токсичності»	**Коригування дози**
Інша клінічно значуща	Дорослі пацієнти:

негематологічна токсичність помірного або тяжкого ступеня	1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу до зникнення токсичності. 2. Відновити застосування препарату у дозі 400 мг один раз на добу, якщо попередня доза становила 300 мг двічі на добу у дорослих пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ-ХФ або 400 мг двічі на добу у дорослих пацієнтів з ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії. 3. Припинити лікування, якщо попередня доза у дорослих пацієнтів становила 400 мг один раз на добу. 4. Якщо це клінічно доцільно, розглянути можливість повторного підвищення дози до 300 мг двічі на добу (уперше діагностована Ph+ ХМЛ-ХФ) або до 400 мг двічі на добу (Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентна до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії). Діти: 1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу до зникнення токсичності. 2. Відновити застосування препарату у дозі 230 мг/м² один раз на добу, якщо попередня доза становила 230 мг/м² двічі на добу; припинити лікування, якщо попередня доза становила 230 мг/м² один раз на добу. 3. Якщо це клінічно доцільно, розглянути можливість повторного підвищення дози до 230 мг/м² двічі на добу.
Скорочення: ХМЛ-ФА — хронічна мієлоїдна лейкемія у фазі акселерації; ХМЛ-ХФ — хронічна мієлоїдна лейкемія у хронічній фазі; Ph+ — позитивна філадельфійська хромосома..	

2.7 Коригування дози у разі порушення функції печінки

За можливості слід розглянути альтернативні методи лікування. Якщо капсули нілотинібу необхідно застосовувати пацієнтам із порушенням функції печінки, слід розглянути таке зниження дози *[див. «Застосування в особливих групах пацієнтів» (8.7)]:*

Таблиця 6. Коригування дози у дорослих пацієнтів із порушенням функції печінки

Діагноз	Ступінь порушення функції печінки	Коригування дози
Уперше діагностована Ph+ ХМЛ у хронічній фазі	Легкий (клас А за Чайлдом–П'ю), помірний (клас В за Чайлдом–П'ю) або тяжкий (клас С за Чайлдом–П'ю)	Знизити дозу до 200 мг двічі на добу. Збільшити дозу до 300 мг двічі на добу залежно від переносимості.
Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або фазі акселерації, резистентна до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії	Легкий або помірний	Знизити дозу до 300 мг двічі на добу. Збільшити дозу до 400 мг двічі на добу залежно від переносимості.
	Тяжкий	Знизити дозу до 200 мг двічі на добу. Збільшити дозу до 300 мг двічі на добу, а потім до 400 мг двічі на добу залежно від переносимості.

2.8 Коригування дози при одночасному застосуванні потужних інгібіторів CYP3A4

Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів CYP3A4. Якщо лікування будь-яким із цих препаратів є необхідним, слід тимчасово припинити терапію капсулами нілотинібу. Якщо пацієнтам необхідно одночасно застосовувати потужний інгібітор CYP3A4, дозу слід знизити до 300 мг один раз на добу у пацієнтів із Ph+ ХМЛ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, або до 200 мг один раз на добу у пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ. Однак клінічні дані щодо такого коригування дози у пацієнтів, які отримують потужні інгібітори CYP3A4, відсутні. Якщо застосування потужного інгібітора припинено, перед підвищенням дози капсул нілотинібу до показаної дози слід передбачити період відміни. Пацієнтів, які не можуть уникнути застосування потужних інгібіторів CYP3A4, слід ретельно контролювати щодо подовження інтервалу QT *[див. «Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи» (5.2), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1, 7.2), «Клінічна фармакологія» (12.3)].*

3 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ДОЗУВАННЯ

Капсули:

- 50 мг: непрозорий корпус світло-жовтого кольору та непрозора кришечка червоного кольору з написом «MN5», нанесеним чорним чорнилом.
- 150 мг: непрозорий корпус червоного кольору та непрозора кришечка червоного кольору з написом «MN4», нанесеним чорним чорнилом.
- 200 мг: непрозорий корпус світло-жовтого кольору та непрозора кришечка світло-жовтого кольору з написом «MN3», нанесеним чорним чорнилом.

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Нілотиніб протипоказаний пацієнтам із гіпокаліємією, гіпомагніємією або синдромом подовженого інтервалу QT *[див. «Застереження в рамці»]*.

5 ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

5.1 Мієлосупресія

Лікування нілотинібом може спричиняти тромбоцитопенію, нейтропенію та анемію 3-го/4-го ступеня. Загальний аналіз крові (ЗАК) слід проводити кожні 2 тижні протягом перших 2 місяців, а надалі — щомісяця або за клінічними показаннями. Мієлосупресія, як правило, була оборотною та контрольованою шляхом тимчасового припинення застосування нілотинібу або зниження дози *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.5)]*.

5.2 Подовження інтервалу QT

Було показано, що нілотиніб подовжує реполяризацію шлуночків серця, яку оцінюють за інтервалом QT на поверхневій електрокардіограмі (ЕКГ), залежно від концентрації *[див. «Побічні реакції» (6.1), «Клінічна фармакологія» (12.2)]*. Подовження інтервалу QT може призвести до розвитку шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsade de pointes*), яка може призвести до синкопе, судом та/або смерті ЕКГ слід проводити до початку лікування, через 7 днів після початку застосування нілотинібу, а надалі — періодично за клінічними показаннями та після коригування дози *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.4), «Застереження та запобіжні заходи» (5.12)]*.

Нілотиніб не слід застосовувати пацієнтам із гіпокаліємією, гіпомагніємією або синдромом подовженого інтервалу QT. До початку застосування нілотинібу та періодично надалі слід визначати рівні електролітів, кальцію та магнію в крові. Гіпокаліємію або гіпомагніємію необхідно скоригувати до початку застосування нілотинібу, а рівні цих електролітів слід періодично контролювати під час терапії *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.12)]*.

Значне подовження інтервалу QT може виникнути у разі неналежного прийому нілотинібу з їжею та/або потужними інгібіторами CYP3A4 та/або лікарськими засобами з відомою здатністю подовжувати інтервал QT. Тому слід уникати прийому препарату разом з їжею та одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A4 та/або лікарськими засобами з відомою здатністю подовжувати інтервал QT *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.1), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1, 7.2)]*. За наявності гіпокаліємії та гіпомагніємії інтервал QT може додатково *подовжуватися [див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.7, 5.12)]*.

5.3 Раптові смерті

У клінічних дослідженнях за участю 5661 пацієнта раптові смерті були зареєстровані у 0,3 % пацієнтів із ХМЛ, які отримували нілотиніб. Виникнення деяких із цих випадків відносно невдовзі після початку застосування нілотинібу дає підстави припускати, що порушення реполяризації шлуночків могли сприяти їх виникненню.

5.4 Серцеві та артеріальні судинні оклюзійні явища

Про серцево-судинні явища, включаючи артеріальні судинні оклюзійні явища, повідомлялося у рандомізованому клінічному дослідженні за участю пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ; такі явища також спостерігалися у післяреєстраційних повідомленнях щодо пацієнтів, які отримували терапію нілотинібом *[див. «Побічні реакції» (6.1)]*. При медіанній тривалості терапії у клінічному дослідженні 60 місяців серцево-судинні явища, включаючи артеріальні судинні оклюзійні явища, виникли у 9 % та 15 % пацієнтів у групах застосування нілотинібу в дозах 300 мг та 400 мг двічі на добу відповідно та у 3,2 % пацієнтів у групі іматинібу. До них належали серцево-судинні явища, включаючи серцеві явища, пов'язані з ішемічною хворобою серця (5 % та 9 % у групах застосування нілотинібу в дозах 300 мг та 400 мг двічі на добу відповідно та 2,5 % у групі іматинібу), оклюзійне захворювання периферичних артерій (3,6 % та 2,9 % у групах застосування нілотинібу в дозах 300 мг та 400 мг двічі на добу відповідно та 0 % у групі іматинібу) та ішемічні цереброваскулярні явища (1,4 % та 3,2 % у групах застосування нілотинібу в дозах 300 мг та 400 мг двічі на добу відповідно та 0,7 % у групі іматинібу). У разі виникнення гострих ознак або симптомів серцево-судинних явищ слід рекомендувати пацієнтам негайно звернутися за медичною

допомогою. Під час терапії нілотинібом слід оцінювати серцево-судинний стан пацієнтів, контролювати серцево-судинні фактори ризику та вживати заходів щодо їх корекції *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.4)]*.

5.5 Панкреатит та підвищення рівня ліпази в сироватці крові

Нілотиніб може спричиняти підвищення рівня ліпази в сироватці крові *[див. «Побічні реакції» (6.1)]*. Пацієнти з панкреатитом в анамнезі можуть мати вищий ризик підвищення рівня ліпази в сироватці крові. Якщо підвищення рівня ліпази супроводжується абдомінальними симптомами, слід тимчасово припинити прийом препарату та розглянути можливість проведення відповідних діагностичних досліджень для виключення панкреатиту *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.6)]*. Рівень ліпази в сироватці крові слід визначати щомісяця або за клінічними показаннями..

5.6 Гепатотоксичність

Нілотиніб може спричиняти гепатотоксичність, що виявляється підвищенням рівнів білірубіну, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) та лужної фосфатази. Підвищення рівнів білірубіну, АСТ та АЛТ 3-го–4-го ступеня спостерігалося частіше у дітей, ніж у дорослих пацієнтів. Слід контролювати показники функції печінки щомісяця або за клінічними показаннями *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.12)]*, а також після коригування дози *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.6)]*.

5.7 Порушення електролітного балансу

Застосування нілотинібу може спричиняти гіпофосфатемію, гіпокаліємію, гіперкаліємію, гіпокальціємію та гіпонатріємію. Необхідно скоригувати порушення електролітного балансу до початку застосування нілотинібу та під час терапії. Під час терапії слід періодично контролювати рівні цих електролітів *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.12)]*.

5.8 Синдром лізису пухлини

Повідомлялося про випадки синдрому лізису пухлини (TLS) у пацієнтів із ХМЛ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, які отримували нілотиніб. У більшості цих випадків спостерігалися прогресування злоякісного захворювання, високі показники кількості лейкоцитів (WBC) та/або зневоднення. З огляду на потенційний ризик розвитку TLS, до початку терапії нілотинібом слід забезпечити належну гідратацію та скоригувати рівень сечової кислоти.

5.9 Кровотечі

У пацієнтів із ХМЛ, які отримували нілотиніб, спостерігалися серйозні геморагічні явища, включаючи летальні випадки. У рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, в якому порівнювали нілотиніб та іматиніб, кровотечі 3-го або 4-го ступеня спостерігалися у 1,1 % пацієнтів у групі застосування нілотинібу в дозі 300 мг двічі на добу, у 1,8 % пацієнтів у групі застосування нілотинібу в дозі 400 мг двічі на добу та у 0,4 % пацієнтів у групі іматинібу. Шлунково-кишкові кровотечі спостерігалися у 2,9 % та 5 % пацієнтів у групах застосування нілотинібу в дозах 300 мг двічі на добу та 400 мг двічі на добу відповідно та у 1,4 % пацієнтів у групі іматинібу. Явища 3-го або 4-го ступеня спостерігалися у 0,7 % та 1,4 % пацієнтів у групах застосування нілотинібу в дозах 300 мг двічі на добу та 400 мг двічі на добу відповідно та у жодного пацієнта в групі іматинібу. Слід контролювати ознаки та симптоми кровотечі та за необхідності проводити відповідне лікування.

5.10 Тотальна гастректомія

Оскільки у пацієнтів після тотальної гастректомії експозиція нілотинібу знижується, слід проводити більш частий моніторинг таких пацієнтів. У пацієнтів після тотальної гастректомії слід розглянути можливість підвищення дози або застосування альтернативної терапії *[див. «Клінічна фармакологія» (12.3)]*.

5.11 Лактоза

Оскільки капсули містять лактозу, нілотиніб не рекомендується пацієнтам із такими рідкісними спадковими порушеннями: непереносимістю галактози, тяжкою лактазною недостатністю з тяжким ступенем непереносимості продуктів, що містять лактозу, або глюкозо-галактозною мальабсорбцією.

5.12 Моніторинг лабораторних показників

Загальний аналіз крові слід проводити кожні 2 тижні протягом перших 2 місяців, а надалі — щомісяця. Перед початком терапії та періодично надалі слід проводити біохімічні дослідження, включаючи визначення рівнів електролітів, кальцію, магнію, печінкових ферментів, показників ліпідного профілю та глюкози. Електрокардіограми слід проводити до початку лікування, через 7 днів після його початку та періодично надалі, а також після коригування дози *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.2)]*. Слід періодично контролювати ліпідний профіль та рівень глюкози протягом першого року терапії нілотинібом та щонайменше один раз на рік під час тривалої терапії. Якщо для лікування підвищених рівнів ліпідів необхідне застосування будь-якого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази (гіполіпідемічного засобу), перед початком терапії слід оцінити потенційну можливість взаємодії між лікарськими засобами, оскільки деякі інгібітори ГМГ-КоА-редуктази метаболізуються за участю CYP3A4 *[див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1)]*. Рівень глюкози слід визначати до початку лікування нілотинібом та контролювати під час лікування за клінічними показаннями. Якщо результати

досліджень свідчать про необхідність терапії, лікарям слід дотримуватися місцевих стандартів медичної практики та настанов щодо лікування.

5.13 Затримка рідини

У рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі тяжка (3-го або 4-го ступеня) затримка рідини спостерігалася у 3,9 % та 2,9 % пацієнтів, які отримували нілотиніб у дозах 300 мг двічі на добу та 400 мг двічі на добу відповідно, та у 2,5 % пацієнтів, які отримували іматиніб. Випоти (включаючи плевральний випіт, перикардіальний випіт, асцит) або набряк легень спостерігалися у 2,2 % та 1,1 % пацієнтів, які отримували нілотиніб у дозах 300 мг двічі на добу та 400 мг двічі на добу відповідно, та у 2,1 % пацієнтів, які отримували іматиніб. Випоти були тяжкими (3-го або 4-го ступеня) у 0,7 % та 0,4 % пацієнтів, які отримували нілотиніб у дозах 300 мг двічі на добу та 400 мг двічі на добу відповідно, та у жодного пацієнта, який отримував іматиніб. Подібні явища також спостерігалися у післяреєстраційних повідомленнях. Під час лікування нілотинібом слід контролювати стан пацієнтів щодо ознак тяжкої затримки рідини (наприклад, неочікуваного швидкого збільшення маси тіла або набряку) та симптомів порушення функції дихальної або серцево-судинної системи (наприклад, задишки); слід встановити причину та проводити відповідне лікування.

5.14 Вплив на ріст та розвиток у дітей

Повідомлялося про затримку росту у дітей з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, які отримували нілотиніб. У клінічному дослідженні за участю 58 дітей з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі з медіанною тривалістю експозиції 56,7 місяця уповільнення росту (перетин щонайменше двох основних перцентильних ліній зросту від вихідного рівня) спостерігалося у восьми пацієнтів: п'ять (9 %) перетнули дві основні перцентильні лінії від вихідного рівня, а троє (5 %) — три основні перцентильні лінії від вихідного рівня (перцентильні лінії: 5-та, 10-та, 25-та, 50-та, 75-та, 90-та та 95-та). Уповільнення росту було більш вираженим у дітей віком до 12 років на вихідному рівні. Побічні реакції, пов'язані із затримкою росту, були зареєстровані у 3 пацієнтів (5 %). Слід контролювати ріст та розвиток дітей, які отримують лікування нілотинібом.

5.15 Ембріофетальна токсичність

На підставі результатів досліджень на тваринах та механізму дії нілотиніб може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітною жінкою. У дослідженнях репродуктивної токсичності на тваринах застосування нілотинібу вагітним щурам і кролицям у період органогенезу призводило до несприятливих наслідків для розвитку, включаючи ембріофетальну летальність/вплив на плід (малі ниркові сосочки, набряк плода та зміни скелета) у щурів, а також збільшення кількості резорбцій плодів і зміни скелета плода у кролиць при значеннях площі під кривою (AUC) у самок, що приблизно у 2 та 0,5 раза відповідно перевищували AUC у пацієнтів, які отримували рекомендовану дозу.

Вагітних жінок слід поінформувати про потенційний ризик для плода. Жінкам репродуктивного потенціалу слід рекомендувати застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування та протягом 14 днів після прийому останньої дози *[див. «Застосування в особливих групах пацієнтів» (8.1, 8.3), «Клінічна фармакологія» (12.1)]*.

5.16 Моніторинг рівнів транскриптів BCR-ABL

Моніторинг рівнів транскриптів BCR-ABL у пацієнтів, які припинили лікування нілотинібом

Рівні транскриптів BCR-ABL у пацієнтів, які відповідають критеріям для припинення лікування, слід контролювати за допомогою дозволеного FDA тесту, валідованого для визначення рівнів молекулярної відповіді з чутливістю щонайменше MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,0032 % IS). У пацієнтів, які припинили терапію нілотинібом, слід визначати рівні транскриптів BCR-ABL щомісяця протягом одного року, потім кожні 6 тижнів протягом другого року, а надалі — кожні 12 тижнів протягом періоду припинення лікування *[див. «Клінічні дослідження» (14.3, 14.4), «Дозування та спосіб застосування» (2.2)]*.

Пацієнти з уперше діагностованим захворюванням повинні поновити терапію нілотинібом протягом 4 тижнів після втрати великої молекулярної відповіді [(ВМВ), що відповідає MR3.0 або BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,1 % IS].

Пацієнти, резистентні до попереднього лікування, що включало іматиніб, або з непереносимістю такого лікування повинні поновити терапію нілотинібом протягом 4 тижнів після втрати ВМВ або підтвердженої втрати MR4.0 (два послідовні вимірювання з інтервалом щонайменше 4 тижні, що свідчать про втрату MR4.0, яка відповідає BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,01 % IS).

Пацієнтам, які не досягли ВМВ через три місяці після поновлення лікування, слід провести тестування на мутації кіназного домену BCR-ABL.

Моніторинг рівнів транскриптів BCR-ABL у пацієнтів, які поновили терапію після втрати молекулярної відповіді

У пацієнтів, які поновили лікування нілотинібом через втрату молекулярної відповіді, слід контролювати загальний аналіз крові (ЗАК) та рівні транскриптів BCR-ABL кожні 4 тижні до відновлення великої молекулярної відповіді, а потім — кожні 12 тижнів.

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Жеков Белова

Під час застосування нілотинібу можуть виникати наведені нижче клінічно значущі побічні реакції, які більш детально розглядаються в інших розділах інформації щодо застосування:

- Мієлосупресія *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.1)]*
- Подовження інтервалу QT *[див. «Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи» (5.2)]*
- Раптові смерті *[див. «Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи» (5.3)]*
- Серцеві та артеріальні судинні оклюзійні явища *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.4)]*
- Панкреатит та підвищення рівня ліпази в сироватці крові *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.5)]*
- Гепатотоксичність *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.6)]*
- Порушення електролітного балансу *[див. Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи» (5.7)]*
- Кровотечі *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.9)]*
- Затримка рідини *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.13)]*

6.1 Досвід клінічних випробувань

Оскільки клінічні випробування проводяться в дуже різних умовах, частоту побічних реакцій, що спостерігаються в клінічних випробуваннях одного лікарського засобу, не можна безпосередньо порівнювати з частотою побічних реакцій у клінічних випробуваннях іншого лікарського засобу, і вона може не відображати частоту, що спостерігається на практиці.

У дорослих пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ

Наведені нижче дані відображають експозицію нілотинібу в рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, які отримували рекомендовану дозу 300 мг двічі на добу (n = 279). Медіана тривалості лікування в групі застосування нілотинібу в дозі 300 мг двічі на добу становила 61 місяць (діапазон — від 0,1 до 71 місяця). Медіана фактичної інтенсивності дози в групі застосування нілотинібу в дозі 300 мг двічі на добу становила 593 мг/добу.

Найпоширенішими (частіше ніж у 10 % випадків) негематологічними побічними реакціями на лікарський засіб були висип, свербіж, головний біль, нудота, стомлюваність, алопеція, міалгія та біль у верхній частині живота. Запор, діарея, сухість шкіри, м'язові спазми, артралгія, біль у животі, периферичний набряк, блювання та астенія спостерігалися рідше (не більше ніж у 10 % та більше ніж у 5 % випадків), мали легкий або помірний ступінь тяжкості, піддавалися контролю та, як правило, не потребували зниження дози.

Збільшення QTcF більш ніж на 60 мс порівняно з вихідним значенням спостерігалося в 1 пацієнта (0,4 %) у групі лікування нілотинібом у дозі 300 мг двічі на добу. У жодного пацієнта під час застосування досліджуваного препарату абсолютне значення QTcF не перевищувало 500 мс.

Найпоширенішими гематологічними побічними реакціями на лікарський засіб (усіх ступенів) були прояви мієлосупресії, зокрема тромбоцитопенія (18 %), нейтропенія (15 %) та анемія (8 %). Лабораторні відхилення 3-го/4-го ступеня наведено в таблиці 9.

Припинення лікування через побічні реакції, незалежно від їхнього зв'язку з досліджуваним препаратом, спостерігалося у 10 % пацієнтів.

У дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії

В одногруповому відкритому багатоцентровому клінічному дослідженні загалом 458 пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентною до щонайменше однієї попередньої терапії, що включала іматиніб, або з непереносимістю такої терапії (ХМЛ-ХФ = 321; ХМЛ-ФА = 137) отримували лікування у рекомендованій дозі 400 мг двічі на добу.

Медіана тривалості експозиції у днях для пацієнтів із ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА становила відповідно 561 (діапазон — від 1 до 1096) та 264 (діапазон — від 2 до 1160). Медіана інтенсивності дози для пацієнтів із ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА становила відповідно 789 мг/добу (діапазон — від 151 до 1110) та 780 мг/добу (діапазон — від 150 до 1149), що відповідало запланованому режиму дозування 400 мг двічі на добу.

Медіана сумарної тривалості перерв у лікуванні в днях у пацієнтів із ХМЛ-ХФ становила 20 (діапазон — від 1 до 345), а медіана тривалості перерв у лікуванні в днях у пацієнтів із ХМЛ-ФА — 23 (діапазон — від 1 до 234).

У пацієнтів із ХМЛ-ХФ найчастіше повідомлялося про такі негематологічні побічні реакції на лікарський засіб (≥ 10 %): висип, свербіж, нудота, стомлюваність, головний біль, запор, діарея, блювання та міалгія. Поширеними серйозними побічними реакціями, пов'язаними з лікарським засобом (≥ 1 % і < 10 %), були тромбоцитопенія, нейтропенія та анемія.

У пацієнтів із ХМЛ-ФА найчастіше повідомлялося про такі негематологічні побічні реакції на лікарський засіб (≥ 10 %): висип, свербіж та стомлюваність. Поширеними серйозними побічними реакціями на лікарський засіб (≥ 1 % і < 10 %) були тромбоцитопенія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, пневмонія, лейкопенія,

внутрішньочерепна кровотеча, підвищення рівня ліпази та гарячка.

Були зареєстровані випадки раптової смерті та подовження інтервалу QT. Максимальна середня зміна QTcF від вихідного значення у рівноважному стані становила 10 мс. Збільшення QTcF більш ніж на 60 мс порівняно з вихідним значенням спостерігалося у 4,1 % пацієнтів, а QTcF понад 500 мс — у 4 пацієнтів (менше ніж 1 %) *[див. «Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи» (5.2, 5.3), «Клінічна фармакологія» (12.2)]*.

Припинення лікування через побічні реакції на лікарський засіб спостерігалося у 16 % пацієнтів із ХМЛ-ХФ та у 10 % пацієнтів із ХМЛ-ФА.

Побічні реакції, про які повідомляли найчастіше

У таблицях 7 та 8 наведено відсоток дорослих пацієнтів, у яких спостерігалися негематологічні побічні реакції (за винятком лабораторних відхилень), незалежно від їхнього зв'язку з досліджуваним препаратом. Наведено побічні реакції, про які повідомляли у понад 10 % дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше 1 дозу нілотинібу.

Таблиця 7. Побічні негематологічні реакції, про які повідомляли найчастіше (незалежно від зв'язку з досліджуваним препаратом), у дорослих пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ (≥ 10 % у групах застосування нілотинібу в дозі 300 мг двічі на добу або іматинібу в дозі 400 мг один раз на добу) — аналіз за 60 місяців[a]

		Пацієнти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ			
		Нілотиніб 300 мг двічі на добу	Іматиніб 400 мг один раз на добу	Нілотиніб 300 мг двічі на добу	Іматиніб 400 мг один раз на добу
		N =279	N =280	N =279	N =280
Система органів та побічна реакція		**Усі ступені (%)**		**Ступені 3/4 за критеріями CTC[b] (%)**	
Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин	Висип	38	19	<1	2
	Свербіж	21	7	<1	0
	Алопеція	13	7	0	0
	Сухість шкіри	12	6	0	0
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	22	41	2	2
	Запор	20	8	<1	0
	Діарея	19	46	1	4
	Блювання	15	27	<1	<1
	Біль у верхній частині живота	18	14	1	<1

	Біль у животі	15	12	2	0
	Диспепсія	10	12	0	0
Розлади з боку нервової системи	Головний біль	32	23	3	<1
	Запаморочення	12	11	<1	<1
Загальні розлади та розлади, пов'язані зі способом застосування	Стомлюваність	23	20	1	1
	Гарячка	14	13	<1	0
	Астенія	14	12	<1	0
	Периферичні набряки	9	20	<1	0
	Набряк обличчя	<1	14	0	<1
Розлади з боку скелетно–м'язових та сполучних тканин	Міалгія	19	19	<1	<1
	Артралгія	22	17	<1	<1
	М'язові спазми	12	34	0	1
	Біль у кінцівках	15	16	<1	<1
	Біль у спині	19	17	1	1
Розлади дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Кашель	17	13	0	0
	Біль у ротоглотці	12	6	0	0
	Задишка	11	6	2	<1
Інфекції та інвазії	Назофарингіт	27	21	0	0

	Інфекція верхніх дихальних шляхів	17	14	<1	0
	Грип	13	9	0	0
	Гастроентерит	7	10	0	<1
Розлади з боку органів зору	Набряк повік	1	19	0	<1
	Періорбітальний набряк	<1	15	0	0
Психіатричні розлади	Безсоння	11	9	0	0
Судинні розлади	Гіпертензія	10	4	1	<1

Скорочення: ХМЛ-ХФ — хронічна мієлоїдна лейкемія у хронічній фазі; Ph+ — позитивна філадельфійська хромосома.

[a]За винятком лабораторних відхилень.

[b]Загальні термінологічні критерії Національного інституту раку (NCI) щодо побічних явищ (CTC), версія 3.0.

Таблиця 8. Побічні негематологічні реакції, про які повідомляли найчастіше, у дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, які отримували нілотиніб у дозі 400 мг двічі на добу (незалежно від зв'язку з досліджуваним препаратом) (10 % або більше в будь-якій групі) — аналіз за 24 місяці[a]

Система органів та побічна реакція		ХМЛ-ХФ		ХМЛ-ФА	
		N =321		N =137	
		Усі ступені (%)	Ступені 3/4 за CTC[b] (%)	Усі ступені (%)	Ступені 3/4 за CTC[b] (%)
Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин	Висип	36	2	29	0
	Свербіж	32	<1	20	0
	Нічна пітливість	12	<1	27	0
	Алопеція	11	0	12	0
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	37	1	22	<1
	Запор	26	<1	19	0
	Діарея	28	3	24	2

	Блювання	29	<1	13	0
	Біль у животі	15	2	16	3
	Біль у верхній частині живота	14	<1	12	<1
	Диспепсія	10	<1	4	0
Розлади з боку нервової системи	Головний біль	35	2	20	1
Загальні розлади та розлади, пов'язані зі способом застосування	Стомлюваність	32	3	23	<1
	Гарячка	22	<1	28	2
	Астенія	16	0	14	1
	Периферичні набряки	15	<1	12	0
Розлади з боку скелетно–м'язових та сполучних тканин	Міалгія	19	2	16	<1
	Артралгія	26	2	16	0
	М'язові спазми	13	<1	15	0
	Біль у кістках	14	<1	15	2
	Біль у кінцівках	20	2	18	1
	Біль у спині	17	2	15	<1
	Скелетно-м'язовий біль	11	<1	12	1
Розлади дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Кашель	27	<1	18	0
	Задишка	15	2	9	2
	Біль у ротоглотці	11	0	7	0
Інфекції та інвазії	Назофарингіт	24	<1	15	0
	Інфекція верхніх дихальних шляхів	12	0	10	0

Розлади з боку обміну речовин та харчування	Зниження апетиту[c]	15	<1	17	<1
Психіатричні розлади	Безсоння	12	1	7	0
Судинні розлади	Гіпертензія	10	2	11	<1

Скорочення: ХМЛ-ФА — хронічна мієлоїдна лейкемія у фазі акселерації; ХМЛ-ХФ — хронічна мієлоїдна лейкемія у хронічній фазі; Ph+ — позитивна філадельфійська хромосома.

[a]За винятком лабораторних відхилень.

[b]Загальні термінологічні критерії Національного інституту раку (NCI) щодо побічних явищ, версія 3.0.

[c]Також включає пріоритетний термін «анорексія».

Лабораторні відхилення

У таблиці 9 наведено відсоток дорослих пацієнтів, у яких під час лікування виникли лабораторні відхилення 3-го/4-го ступеня та які отримали щонайменше одну дозу нілотинібу.

Таблиця 9. Відсоткова частота клінічно значущих лабораторних відхилень 3-го/4-го ступеня*

	Група пацієнтів			
	Дорослі з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ		**Дорослі з Ph+ ХМЛ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії**	
			ХМЛ-ХФ	**ХМЛ-ФА**
	Нілотиніб 300 мг двічі на добу N = 279 (%)	**Іматиніб 400 мг один раз на добу N = 280 (%)**	**Нілотиніб 400 мг двічі на добу N = 321 (%)**	**Нілотиніб 400 мг двічі на добу N = 137 (%)**
Гематологічні показники				
Тромбоцитопенія	10	9	30[1]	42[3]
Нейтропенія	12	22	31[2]	42[4]
Анемія	4	6	11	27
Біохімічні показники				
Підвищення рівня ліпази	9	4	18	18
Гіперглікемія	7	<1	12	6
Гіпофосфатемія	8	10	17	15
Підвищення рівня загального білірубіну	4	<1	7	9
Підвищення рівня SGPT (ALT)	4	3	4	4
Гіперкаліємія	2	1	6	4

Гіпонатріємія	1	<1	7	7
Гіпокаліємія	<1	2	2	9
Підвищення рівня SGOT (AST)	1	1	3	2
Зниження рівня альбуміну	0	<1	4	3
Гіпокальціємія	<1	<1	2	5
Підвищення рівня лужної фосфатази	0	<1	<1	1
Підвищення рівня креатиніну	0	<1	<1	<1

Скорочення: АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ХМЛ-ФА — хронічна мієлоїдна лейкемія у фазі акселерації; ХМЛ-ХФ — хронічна мієлоїдна лейкемія у хронічній фазі; Ph+ — позитивна філадельфійська хромосома.

*Загальні термінологічні критерії Національного інституту раку (NCI) щодо побічних явищ, версія 3.0.

[1]ХМЛ-ХФ: тромбоцитопенія: 12 % — 3-го ступеня, 18 % — 4-го ступеня.

[2]ХМЛ-ХФ: нейтропенія: 16 % — 3-го ступеня, 15 % — 4-го ступеня.

[3]ХМЛ-ФА: тромбоцитопенія: 11 % — 3-го ступеня, 32 % — 4-го ступеня.

[4]ХМЛ-ФА: нейтропенія: 16 % — 3-го ступеня, 26 % — 4-го ступеня.

Підвищення рівня загального холестерину (усі ступені) спостерігалося у 28 % пацієнтів (нілотиніб 300 мг двічі на добу) та 4 % пацієнтів (іматиніб). Підвищення рівня тригліцеридів (усі ступені) спостерігалося у 12 % та 8 % пацієнтів у групах нілотинібу та іматинібу відповідно. Гіперглікемія (усі ступені) спостерігалася у 50 % та 31 % пацієнтів у групах нілотинібу та іматинібу відповідно.

Найчастішими біохімічними лабораторними відхиленнями (усі ступені) були підвищення рівня аланінамінотрансферази (72 %), підвищення рівня білірубіну в крові (59 %), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (47 %), підвищення рівня ліпази (28 %), підвищення рівня глюкози в крові (50 %), підвищення рівня холестерину в крові (28 %) та підвищення рівня тригліцеридів у крові (12 %).

Припинення лікування у пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, які досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5)

У пацієнтів, які відповідали критеріям для припинення лікування та припинили терапію нілотинібом після досягнення стійкої молекулярної відповіді (MR4.5), симптоми з боку опорно-рухового апарату (наприклад, міалгія, біль у кінцівках, артралгія, біль у кістках, біль у хребті або скелетно-м'язовий біль) протягом першого року спостерігалися частіше, ніж до припинення лікування, як зазначено в таблиці 10. Частота нових симптомів з боку опорно-рухового апарату загалом зменшилася протягом другого року після припинення лікування. У групі пацієнтів з уперше діагностованим захворюванням, у яких симптоми з боку опорно-рухового апарату виникали в будь-який час протягом фази ремісії без лікування (TFR), у 23 із 53 (43 %) ці симптоми не зникли до дати завершення фази TFR або дати припинення збору даних. У групі пацієнтів, які раніше отримували іматиніб та у яких явища з боку опорно-рухового апарату виникали в будь-який час протягом фази TFR, у 32 із 57 (56 %) ці явища не зникли до дати припинення збору даних.

Частота симптомів з боку опорно-рухового апарату зменшилася у пацієнтів, які перейшли до фази поновлення лікування нілотинібом (NTRI), та становила 11/88 (13 %) у групі пацієнтів з уперше діагностованим захворюванням і 14/56 (25 %) у групі пацієнтів, які раніше отримували іматиніб. Інші побічні реакції, що спостерігалися під час фази повторного лікування нілотинібом, були подібними до тих, що спостерігалися під час застосування нілотинібу у пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ та у пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії.

Таблиця 10. Симптоми з боку опорно-рухового апарату, що виникали після припинення лікування в контексті ремісії без лікування (TFR)

	Увесь період TFR в усіх пацієнтів у фазі TFR				За часовими інтервалами у підгрупі пацієнтів із тривалістю TFR понад 48 тижнів							
Пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ	N	Медіана тривалості спостереження у фазі TFR	Пацієнти із симптомами з боку опорно-рухового апарату		N	Рік до припинення лікування нілотинібом		1-й рік після припинення лікування нілотинібом		2-й рік після припинення лікування нілотинібом	
			Усі ступені	3/4 ступінь		Усі ступені	3/4 ступінь	Усі ступені	3/4 ступінь	Усі ступені	3/4 ступінь
Уперше діагностовані	190	76 тижнів	28%	1%	100	17%	0%	34%	2%	9%	0%
Раніше отримували іматиніб	126	99 тижнів	45%	2%	73	14%	0%	48%	3%	15%	1%

Скорочення: ХМЛ-ХФ — хронічна мієлоїдна лейкемія у хронічній фазі; Ph+ — позитивна філадельфійська хромосома; TFR (treatment-free remission) — ремісія без лікування.

Додаткові дані клінічних досліджень

Про наведені нижче побічні реакції на лікарський засіб повідомлялося у дорослих пацієнтів у клінічних дослідженнях нілотинібу при застосуванні рекомендованих доз. Ці побічні реакції класифіковано за частотою, починаючи з найчастіших, за такою схемою: часто (≥ 1 % і < 10 %), нечасто (≥ 0,1 % і < 1 %) та частота невідома (окремі випадки). Щодо лабораторних відхилень також наведено дуже часті явища (≥ 10 %), які не були включені до таблиць 7 та 8. Ці побічні реакції включено з урахуванням клінічної значущості та впорядковано за зменшенням серйозності у межах кожної категорії на основі даних 2 клінічних досліджень:

1. Аналіз за 60 місяців у дорослих пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ.
2. Аналіз за 24 місяці у дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії.

Інфекції та інвазії: часто: фолікуліт. Нечасто: пневмонія, бронхіт, інфекція сечовивідних шляхів, кандидоз (включно з кандидозом ротової порожнини). Частота невідома: реактивація гепатиту В, сепсис, підшкірний абсцес, анальний абсцес, фурункул, мікоз стоп.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення: часто: папілома шкіри. Частота невідома: папілома ротової порожнини, парапротеїнемія.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи: часто: лейкопенія, еозинофілія, фебрильна нейтропенія, панцитопенія, лімфопенія. Частота невідома: тромбоцитемія, лейкоцитоз.

Розлади з боку імунної системи: частота невідома: гіперчутливість.

Розлади з боку ендокринної системи: нечасто: гіпертиреоз, гіпотиреоз. Частота невідома: вторинний гіперпаратиреоз, тиреоїдит.

Розлади з боку обміну речовин та харчування: дуже часто: гіпофосфатемія. Часто: порушення електролітного балансу (включаючи гіпомагніємію, гіперкаліємію, гіпокаліємію, гіпонатріємію, гіпокальціємію, гіперкальціємію, гіперфосфатемію), цукровий діабет, гіперглікемія, гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія. Нечасто: подагра, дегідратація, підвищення апетиту. Частота невідома: гіперурикемія, гіпоглікемія.

Психіатричні розлади: часто: депресія, тривога. Частота невідома: дезорієнтація, стан сплутаності свідомості, амнезія, дисфорія.

Розлади з боку нервової системи: часто: периферична нейропатія, гіпестезія, парестезія. Нечасто: внутрішньочерепна кровотеча, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, інфаркт головного мозку, мігрень, втрата свідомості (включно із синкопе), тремор, порушення уваги, гіперестезія, параліч лицевого нерва. Частота невідома: стеноз базилярної артерії, набряк головного мозку, неврит зорового нерва, летаргія, дизестезія, синдром неспокійних ніг.

Розлади з боку органів зору: часто: крововилив в око, свербіж очей, кон'юнктивіт, сухість очей (включно з ксерофтальмією). Нечасто: порушення зору, затуманення зору, зниження гостроти зору, фотопсія, гіперемія (склери, кон'юнктиви, ока), подразнення очей, крововилив у кон'юнктиву. Частота невідома: набряк диска зорового нерва, диплопія, світлобоязнь, набряк очей, блефарит, біль в очах, хоріоретинопатія, алергічний кон'юнктивіт, захворювання поверхні ока.

Розлади з боку органів слуху та лабіринту: часто: вертиго. Частота невідома: порушення слуху, біль у вухах, шум у вухах.

Розлади з боку серця: часто: стенокардія, аритмія (включно з атріовентрикулярною блокадою, тріпотінням серця, екстрасистолами, фібриляцією передсердь, тахікардією, брадикардією), серцебиття, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі. Нечасто: серцева недостатність, інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, серцевий шум, стеноз коронарної артерії, ішемія міокарда, перикардіальний випіт, ціаноз. Частота невідома: дисфункція шлуночків, перикардит, зниження фракції викиду.

Судинні розлади: часто: припливи. Нечасто: гіпертензивний криз, оклюзійне захворювання периферичних артерій, переміжна кульгавість, стеноз артерій кінцівок, гематома, артеріосклероз. Частота невідома: геморагічний шок, гіпотензія, тромбоз, стеноз периферичних артерій.

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: задишка при фізичному навантаженні, носова кровотеча, дисфонія. Нечасто: набряк легень, плевральний випіт, інтерстиціальне захворювання легень, плевритний біль, плеврит, біль у глотці та гортані, подразнення горла. Частота невідома: легенева гіпертензія, свистяче дихання.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: часто: панкреатит, дискомфорт у животі, здуття живота, дисгевзія, метеоризм. Нечасто: шлунково-кишкова кровотеча, мелена, виразки у ротовій порожнині, гастроезофагеальний рефлюкс, стоматит, біль у стравоході, сухість у роті, гастрит, чутливість зубів. Частота невідома: перфорація виразки шлунково-кишкового тракту, ретроперитонеальна кровотеча, криваве блювання, виразка шлунка, виразковий езофагіт, субілеус, ентероколіт, геморой, грижа стравохідного отвору діафрагми, ректальна кровотеча, гінгівіт.

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів: дуже часто: гіпербілірубінемія. Часто: порушення функції печінки. Нечасто: гепатотоксичність, токсичний гепатит, жовтяниця. Частота невідома: холестаз, гепатомегалія.

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин: часто: екзема, кропив'янка, еритема, гіпергідроз, забій, акне, дерматит (включно з алергічним, ексфоліативним та акнеформним). Нечасто: ексфоліативний висип, медикаментозний висип, біль у шкірі, екхімоз. Частота невідома: псоріаз, мультиформна еритема, вузлувата еритема, виразка шкіри, синдром долонно-підошовної еритродизестезії, петехії, фоточутливість, пухирі, дермальна кіста, гіперплазія сальних залоз, атрофія шкіри, зміна кольору шкіри, лущення шкіри, гіперпігментація шкіри, гіпертрофія шкіри, гіперкератоз.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: біль у кістках, скелетно-м'язовий біль у грудній клітці, скелетно-м'язовий біль, біль у спині, біль у шиї, біль у боці, м'язова слабкість. Нечасто: скелетно-м'язова скутість, набряк суглобів. Частота невідома: артрит.

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів: часто: полакіурія. Нечасто: дизурія, імперативні позиви до сечовипускання, ніктурія. Частота невідома: ниркова недостатність, гематурія, нетримання сечі, хроматурія.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто: біль у молочних залозах, гінекомастія, еректильна дисфункція. Частота невідома: ущільнення молочних залоз, менорагія, набряк сосків.

Загальні розлади та розлади, пов'язані зі способом застосування: часто: гарячка, біль у грудях (включно з несерцевим болем у грудях), біль, дискомфорт у грудях, загальне нездужання. Нечасто: гравітаційний набряк, грипоподібне захворювання, озноб, відчуття зміни температури тіла (включно з відчуттям жару та холоду). Частота невідома: локалізований набряк.

Лабораторні дослідження: дуже часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня ліпази, підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів (включно з ліпопротеїнами дуже низької та високої щільності), підвищення рівня загального холестерину, підвищення рівня тригліцеридів у крові. Часто: зниження рівня гемоглобіну, підвищення рівня амілази в крові, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, зниження маси тіла, збільшення маси тіла, зниження рівня глобулінів. Нечасто: підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, підвищення рівня сечовини в крові. Частота невідома: підвищення рівня тропоніну, підвищення рівня некон'югованого білірубіну в крові, зниження рівня С-пептиду інсуліну, підвищення рівня паратиреоїдного гормону в крові.

<u>У дітей з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ або з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії</u>

Наведені нижче дані відображають експозицію нілотинібу у двох дослідженнях за участю дітей віком від 2 до < 18 років з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ або з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до іматинібу/дазатинібу або з непереносимістю іматинібу/дазатинібу, які отримували лікування у рекомендованій дозі 230 мг/м² двічі на добу (n = 69) *[див. «Клінічні дослідження» (14.5)]*. Медіана тривалості лікування нілотинібом становила 39,6 місяця (діапазон: від 0,7 до 63,5 місяця). Медіана фактичної інтенсивності дози становила 427,7 мг/м²/добу (діапазон: від 149,1 до 492,8 мг/м²/добу), а медіана відносної інтенсивності дози — 93 % (діапазон: від 32,4 до 107,1 %). У 39

пацієнтів (57 %) відносна інтенсивність дози перевищувала 90 %.

У дітей із Ph+ ХМЛ-ХФ найчастішими (> 20 %) негематологічними побічними реакціями були гіпербілірубінемія, головний біль, підвищення рівня аланінамінотрансферази, висип, гарячка, нудота, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, біль у кінцівках, інфекція верхніх дихальних шляхів, блювання, діарея та назофарингіт. Найчастішими (> 5 %) негематологічними побічними реакціями 3-го/4-го ступеня були гіпербілірубінемія, висип, підвищення рівня аланінамінотрансферази та нейтропенія.

Лабораторні відхилення у вигляді гіпербілірубінемії (3/4 ступінь: 16 %) та підвищення рівня трансаміназ (АСТ 3/4 ступінь: 2,9 %; АЛТ 3/4 ступінь: 10 %) спостерігалися частіше, ніж у дорослих пацієнтів.

Найчастішими гематологічними лабораторними відхиленнями (у ≥ 30 % пацієнтів, усіх ступенів) були зниження загальної кількості лейкоцитів (54 %), кількості тромбоцитів (44 %), абсолютної кількості нейтрофілів (44 %), рівня гемоглобіну (38 %) та абсолютної кількості лімфоцитів (36 %).

Припинення досліджуваного лікування через побічні реакції відбулося у 15 пацієнтів (22 %). Найчастішими побічними реакціями, що призвели до припинення лікування, були гіпербілірубінемія (9 %) та висип (6 %).

Збільшення QTcF більш ніж на 30 мс порівняно з вихідним значенням спостерігалося у 19 пацієнтів (28 %). У жодного пацієнта абсолютне значення QTcF не перевищувало 500 мс, а збільшення QTcF порівняно з вихідним значенням — 60 мс.

Затримка росту у дітей
У багатоцентровому відкритому одногруповому дослідженні за участю 58 дітей з уперше діагностованою або резистентною Ph+ ХМЛ-ХФ, які отримували нілотиніб, з медіаною експозиції 56,7 місяця, побічні реакції, пов'язані з ростом та уповільненням росту у висоту, були зареєстровані у 3 пацієнтів (5 %). Побічні реакції включали затримку росту у 2 пацієнтів підліткового віку та дефіцит гормону росту з низьким зростом у решти пацієнта (вікова категорія: дитина). Із 58 дітей п'ятеро (9 %) перетнули дві основні перцентильні лінії порівняно з вихідним рівнем, а троє (5 %) — три основні перцентильні лінії порівняно з вихідним рівнем (перцентильні лінії: 5-та, 10-та, 25-та, 50-та, 75-та, 90-та та 95-та). Рекомендується ретельний моніторинг росту у дітей, які отримують лікування нілотинібом *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.14)]*.

6.2 Досвід післяреєстраційного застосування
Оскільки повідомлення про ці реакції надходять добровільно від невизначеної за чисельністю популяції, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням лікарського засобу.
Розлади з боку крові та лімфатичної системи: тромботична мікроангіопатія
Розлади з боку нервової системи: параліч лицевого нерва.
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: остеонекроз.

7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

7.1 Вплив інших лікарських засобів на нілотиніб
Потужні інгібітори CYP3A
Одночасне застосування з потужним інгібітором CYP3A підвищувало концентрації нілотинібу порівняно із застосуванням нілотинібу окремо *[див. «Клінічна фармакологія» (12.3)]*, що може підвищувати ризик токсичних ефектів нілотинібу. Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів CYP3A з нілотинібом. Якщо пацієнтам необхідне одночасне застосування потужного інгібітора CYP3A4, слід знизити дозу *нілотинібу [див. «Дозування та спосіб застосування» (2.8)]*.
Потужні індуктори CYP3A
Одночасне застосування з потужним індуктором CYP3A знижувало концентрації нілотинібу порівняно із застосуванням нілотинібу окремо *[див. «Клінічна фармакологія» (12.3)]*, що може знижувати ефективність нілотинібу. Слід уникати одночасного застосування потужних індукторів CYP3A з нілотинібом.
Інгібітори протонної помпи
Одночасне застосування з інгібітором протонної помпи (ІПП) знижувало концентрації нілотинібу порівняно із застосуванням нілотинібу окремо *[див. «Клінічна фармакологія» (12.3)]*, що може знижувати ефективність нілотинібу. Слід уникати одночасного застосування ІПП з нілотинібом. Як альтернативу ІПП слід застосовувати блокатори Н2-рецепторів приблизно за 10 годин до або приблизно через 2 години після прийому дози нілотинібу або антациди приблизно за 2 години до або приблизно через 2 години після прийому дози нілотинібу..

7.2 Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Слід уникати одночасного застосування нілотинібу з препаратами, які можуть подовжувати інтервал QT, такими як антиаритмічні засоби *[див. «Застереження в рамці», «Дозування та спосіб застосування» (2.4), «Застереження та запобіжні заходи» (5.2), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1), «Клінічна фармакологія» (12.2)]*.

8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ

8.1 Вагітність

Короткий опис ризиків

Згідно з результатами досліджень на тваринах та механізмом дії, нілотиніб може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітним жінкам *[див. «Клінічна фармакологія» (12.1)]*. Даних щодо застосування нілотинібу у вагітних жінок, які б дозволили оцінити ризик, пов'язаний із застосуванням лікарського засобу, немає. У дослідженнях репродуктивної функції на тваринах введення нілотинібу вагітним щурам і кролицям у період органогенезу спричиняло несприятливі наслідки для розвитку, включаючи ембріофетальну летальність, вплив на плід та зміни розвитку плода у щурів і кролиць при значеннях експозиції у самок (AUC), що приблизно у 2 та 0,5 раза відповідно перевищували експозицію у пацієнтів при застосуванні рекомендованої дози *(див. «Дані»)*. Вагітних жінок слід поінформувати про потенційний ризик для плода. Фоновий ризик значних вроджених вад та викидня для популяції, якій показаний препарат, невідомий. Усі вагітності супроводжуються фоновим ризиком вроджених вад, втрати вагітності або інших несприятливих наслідків. У загальній популяції США оцінений фоновий ризик значних вроджених вад та викидня при клінічно підтвердженій вагітності становить від 2 % до 4 % та від 15 % до 20 % відповідно.

Дані

Дані щодо тварин

У дослідженнях ембріофетального розвитку на щурах і кролях вагітним тваринам у період органогенезу перорально вводили нілотиніб у дозах до 100 мг/кг/добу та 300 мг/кг/добу відповідно.

У щурів пероральне введення нілотинібу спричиняло ембріональну летальність/вплив на плід у дозах ≥ 30 мг/кг/добу. У дозах ≥ 30 мг/кг/добу відзначали зміни скелета у вигляді неповного окостеніння лобових кісток і деформованих сегментів грудини, а також підвищення частоти випадків малих ниркових сосочків та набряку плода. У дозі 100 мг/кг/добу застосування нілотинібу було пов'язане з токсичністю для самок (зниження маси тіла під час вагітності, маси вагітної матки, чистого приросту маси тіла та споживання корму); у плодів було відзначено один випадок розщеплення піднебіння та два випадки блідості шкіри. У дозі 100 мг/кг/добу в одного плода, у якого також спостерігався малий нирковий сосочок, було відзначено розширення сечоводів. У дозі 100 мг/кг/добу також відзначали додаткові зміни: неокостенілі фаланги передніх і задніх лап, зрощені сегменти грудини, двочастинне окостеніння сегментів грудини та неповне окостеніння шийного хребця.

У кроликів пероральне введення нілотинібу призвело до дострокового умертвіння двох самок, токсичності для самок та збільшення резорбції плодів при дозі 300 мг/кг/добу. При цій дозі на тлі токсичності для самок також спостерігалося збільшення частоти змін скелета плода (неповне окостеніння під'язикової кістки, викривлення під'язикової кістки, додаткові короткі відокремлені ребра та наявність додаткових ділянок окостеніння поблизу носових і лобових кісток та у стовпі сегментів грудини). Незначна токсичність для самок спостерігалася при дозі 100 мг/кг/добу, однак при цій дозі не спостерігалося впливу на репродуктивну функцію або ембріофетальний розвиток.

При дозі 30 мг/кг/добу у щурів та 300 мг/кг/добу у кроликів системна експозиція у самок (AUC) становила відповідно 72 700 нг·год/мл та 17 100 нг·год/мл, що відповідало приблизно 2- та 0,5-кратній експозиції у людей при застосуванні найвищої рекомендованої дози 400 мг двічі на добу.

Коли вагітним щурам вводили нілотиніб у період органогенезу та протягом лактації, несприятливі ефекти включали подовження періоду вагітності, меншу масу тіла дитинчат до відлучення від матері та зниження показників фертильності у дитинчат після досягнення ними статевої зрілості; усі ці ефекти спостерігалися при дозі для самок 60 мг/кг (тобто 360 мг/м², що приблизно у 0,7 раза перевищує клінічну дозу 400 мг двічі на добу з урахуванням площі поверхні тіла). При дозах до 20 мг/кг (тобто 120 мг/м², що приблизно у 0,25 раза перевищує клінічну дозу 400 мг двічі на добу з урахуванням площі поверхні тіла) несприятливих ефектів у самок або дитинчат не спостерігалося.

8.2 Лактація

Короткий опис ризиків

Даних щодо наявності нілотинібу або його метаболітів у грудному молоці людини, їхнього впливу на дитину, яка перебуває на грудному вигодовуванні, або впливу на продукцію молока немає. Однак нілотиніб присутній у молоці лактуючих щурів. З огляду на потенційний ризик серйозних побічних реакцій у дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні, жінкам слід рекомендувати утримуватися від годування груддю під час лікування

нілотинібом та протягом 14 днів після прийому останньої дози.

Дані щодо тварин

Після одноразового введення лактуючим щурам [^{14}C] нілотинібу у дозі 20 мг/кг спостерігалося проникнення вихідної сполуки та її метаболітів у молоко. Загальне співвідношення експозиції загальної радіоактивності у молоці та плазмі становило приблизно 2, виходячи зі значень AUC_{0-24} або AUC_{0-INF}. У молоці щурів не було виявлено метаболітів нілотинібу, специфічних лише для молока.

8.3 Жінки та чоловіки репродуктивного потенціалу

На підставі результатів досліджень на тваринах нілотиніб може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітним жінкам *[див. «Застосування в особливих групах пацієнтів» (8.1)]*.

Тестування на вагітність

Жінкам репродуктивного потенціалу слід провести тест на вагітність до початку лікування нілотинібом.

Контрацепція

Жінки

Жінкам репродуктивного потенціалу слід рекомендувати застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування нілотинібом та протягом 14 днів після прийому останньої дози.

Безпліддя

Ризик безпліддя у жінок або чоловіків репродуктивного потенціалу у людей не досліджувався. У дослідженнях на щурах і кролях фертильність самців і самок не порушувалася *[див. «Доклінічна токсикологія» (13.1)]*.

8.4. Застосування у дітей

Безпека та ефективність нілотинібу встановлені у дітей віком від 1 року з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії *[див. «Клінічні дослідження» (14.5)]*. Даних щодо застосування у дітей віком до 2 років немає. Застосування нілотинібу у дітей віком від 1 року до менше ніж 2 років з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, обґрунтовано ефективністю у дітей віком від 2 до 6 років за цими показаннями.

Застосування нілотинібу у дітей віком від 1 року до менше ніж 18 років підтверджується даними двох клінічних досліджень *[див. «Клінічні дослідження» (14.5)]*. 25 пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ належали до таких вікових груп: 6 дітей (віком від 2 до менше ніж 12 років) та 19 підлітків (віком від 12 до менше ніж 18 років). Серед 44 пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, було 18 дітей (віком від 2 до менше ніж 12 років) та 26 підлітків (віком від 12 до менше ніж 18 років). Усі діти отримували нілотиніб у дозі 230 мг/м² двічі на добу з округленням до найближчої дози, кратної 50 мг (максимальна разова доза — 400 мг). У двох дослідженнях відмінностей щодо ефективності або безпеки між різними віковими підгрупами не спостерігалося.

Частота, тип та ступінь тяжкості побічних реакцій, що спостерігалися, загалом відповідали таким у дорослих, за винятком лабораторних відхилень у вигляді гіпербілірубінемії (3/4 ступінь: 16 %) та підвищення рівня трансаміназ (АСТ 3/4 ступінь: 2,9 %, АЛТ 3/4 ступінь: 10 %), про які у дітей повідомлялося частіше, ніж у дорослих *[див. «Побічні реакції» (6.1)]*. Щодо росту та розвитку дітей, у дітей із Ph+ ХМЛ-ХФ, які отримували нілотиніб, повідомлялося про затримку росту *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.14), «Побічні реакції» (6.1)]*.

Безпека та ефективність нілотинібу у дітей віком до 1 року з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі чи фазі акселерації, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, не встановлені.

Додаткова інформація щодо застосування у дітей затверджена для капсул ТАСИГНА (нілотиніб) компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн. Однак у зв'язку з виключними правами на реалізацію, що належать компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн, ця інформація щодо застосування у дітей не включена до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

8.5 Застосування у пацієнтів літнього віку

У клінічних дослідженнях нілотинібу (за участю пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ та пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії) приблизно 12 % та 30 % пацієнтів відповідно були віком від 65 років.

- Пацієнти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ: різниці у частоті великої молекулярної відповіді між пацієнтами віком до 65 років та пацієнтами віком від 65 років не спостерігалося.

- Пацієнти із ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії: різниці у частоті великої цитогенетичної відповіді між пацієнтами віком до 65 років та пацієнтами віком від 65 років не спостерігалося.
- Пацієнти із ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії: частота гематологічної відповіді становила 44 % у пацієнтів віком до 65 років та 29 % у пацієнтів віком від 65 років.

Істотних відмінностей щодо безпеки у пацієнтів віком від 65 років порівняно з пацієнтами віком до 65 років не спостерігалося.

8.6 Серцеві розлади

З клінічних досліджень виключали пацієнтів із неконтрольованими або значущими серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, включаючи нещодавно перенесений інфаркт міокарда, застійну серцеву недостатність, нестабільну стенокардію або клінічно значущу брадикардію. Слід дотримуватися обережності у пацієнтів із відповідними серцевими розладами *[див. «Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи» (5.2)]*.

8.7 Порушення функції печінки

Слід знизити дозу нілотинібу у пацієнтів із порушенням функції печінки та здійснювати ретельний моніторинг інтервалу QT у цих пацієнтів *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.7), «Клінічна фармакологія» (12.3)]*.

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

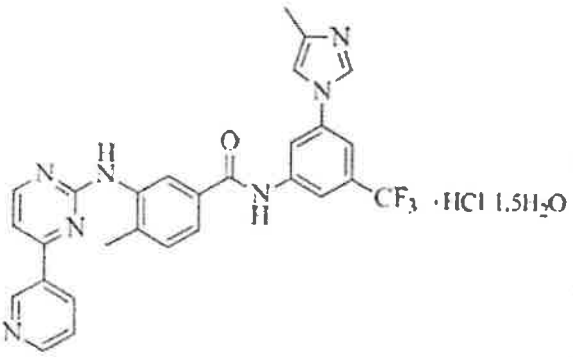
Повідомлялося про передозування нілотинібом, коли неуточнену кількість капсул нілотинібу приймали у поєднанні з алкоголем та іншими лікарськими засобами. Явища включали нейтропенію, блювання та сонливість. У разі передозування слід спостерігати за пацієнтом та проводити відповідне підтримувальне лікування.

11 ОПИС

Капсули «Нілотиніб» містять нілотиніб, який належить до фармакологічного класу лікарських засобів, відомих як інгібітори кіназ.

Субстанція нілотинібу у формі моногідрохлориду сесквігідрату являє собою білий, злегка жовтуватий або злегка зеленувато-жовтий порошок з молекулярною формулою $C_{28}H_{23}ClF_3N_7O \cdot 1{,}5H_2O$ та молекулярною масою 593 г/моль відповідно (відповідні молекулярна формула та молекулярна маса безводної основи нілотинібу становлять $C_{28}H_{22}F_3N_7O$ та 529 г/моль відповідно). Нілотиніб практично нерозчинний у воді та гептані та слабо розчинний у безводному етанолі. Нілотиніб не є оптично активним. Значення pKa_1 було визначено як 2,6, а значення pKa_2 — оцінено як 4,2.

Хімічна назва нілотинібу моногідрохлориду сесквігідрату — 4-метил-N-[3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-5-(трифторметил)феніл]-3-{[4-(піридин-3-іл)піримідин-2-іл]аміно}бензамід моногідрохлорид сесквігідрат. Його структура наведена нижче:



Капсули нілотинібу для перорального застосування містять 50 мг, 150 мг або 200 мг безводної основи нілотинібу (що еквівалентно 56 мг, 168 мг та 224 мг нілотинібу моногідрохлориду сесквігідрату відповідно) та такі допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний, кросповідон, лактози моногідрат, магнію стеарат та полоксамер 188. До складу капсул входять желатин, заліза оксид червоний, заліза оксид жовтий та титану діоксид. Чорнило для нанесення маркування містить заліза оксид чорний, пропіленгліколь, калію гідроксид та шелак.

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Нілотиніб є інгібітором кінази BCR-ABL. Нілотиніб зв'язується з кіназним доменом білка ABL та стабілізує його

неактивну конформацію. *In vitro* нілотиніб інгібував опосередковану BCR-ABL проліферацію мишачих лейкемічних клітинних ліній та клітинних ліній людини, отриманих від пацієнтів із Ph+ ХМЛ. За умов проведення досліджень нілотиніб був здатний подолати резистентність до іматинібу, зумовлену мутаціями кінази BCR-ABL, для 32 із 33 досліджених мутацій. Нілотиніб інгібував автофосфорилювання наведених нижче кіназ при зазначених значеннях IC_{50}: BCR-ABL (від 20 до 60 нМ), PDGFR (69 нМ), c-KIT (210 нМ), CSF-1R (від 125 до 250 нМ) та DDR1 (3,7 нМ).

12.2 Фармакодинаміка

На підставі аналізу взаємозв'язку «експозиція–відповідь» щодо ефективності у клінічних дослідженнях спостерігався взаємозв'язок між експозицією лікарського засобу та вищою ймовірністю відповіді. На підставі аналізу взаємозв'язку «експозиція–відповідь» щодо безпеки у клінічних дослідженнях спостерігався взаємозв'язок між експозицією та вищою ймовірністю явищ, пов'язаних із безпекою, включаючи вищу частоту підвищення рівня загального білірубіну.

Електрофізіологія серця

Застосування нілотинібу пов'язане з концентраційно-залежним подовженням інтервалу QT. При застосуванні нілотинібу у дозі 400 мг двічі на добу натщесерце у здорових добровольців максимальна середня зміна QTcF з поправкою на плацебо становила 10,4 мс (90 % ДІ: 2,85; 18). Після одноразового прийому нілотинібу у дозі 800 мг (у 2 рази більше максимальної затвердженої рекомендованої дози) разом з їжею з високим вмістом жиру у здорових добровольців максимальна середня зміна QTcF з поправкою на плацебо становила 18 мс (90 % ДІ: 9,65; 25,8). Максимальні концентрації у плазмі крові у дослідженні QT були на 26 % нижчими або порівнянними з такими, що спостерігалися у пацієнтів, включених до одногрупового дослідження *[див. «Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи» (5.2), «Побічні реакції» (6.1)]*.

12.3 Фармакокінетика

Експозиція нілотинібу у рівноважному стані була дозозалежною, при цьому при застосуванні доз понад 400 мг один або два рази на добу збільшення системної експозиції було менш ніж пропорційним збільшенню дози. У дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, які отримували нілотиніб у дозі 400 мг двічі на добу, середні значення (% CV) C_{max} та AUC_{0-12} год у рівноважному стані становили 2260 нг/мл (35 %) та 18 000 нг·год/мл (33 %) відповідно. У дорослих пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ, які отримували нілотиніб у дозі 300 мг двічі на добу, середні значення (% CV) C_{max} та AUC_{0-12} год у рівноважному стані становили 1540 нг/мл (48 %) та 13 337 нг·год/мл (46 %) відповідно.

Рівноважного стану досягали на 8-й день. Збільшення експозиції нілотинібу в сироватці крові від першої дози до досягнення рівноважного стану було приблизно 2-кратним при застосуванні один раз на добу та 3,8-кратним при застосуванні двічі на добу. Середні мінімальні та максимальні концентрації нілотинібу у рівноважному стані не змінювалися протягом 12 місяців.

Абсорбція

Відносна біодоступність нілотинібу в капсулах становить приблизно 50 % порівняно з розчином для перорального застосування (pH від 1,2 до 1,3). Пікові концентрації нілотинібу досягаються через 3 години після перорального застосування. *In vitro* нілотиніб є субстратом P-gp.

Медіана мінімальної концентрації нілотинібу у рівноважному стані була на 53 % нижчою у пацієнтів після тотальної гастректомії порівняно з пацієнтами, яким не проводили хірургічних втручань *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.10)]*.

Вплив їжі

Порівняно зі станом натщесерце системна експозиція (AUC) збільшувалася на 82 %, коли дозу приймали через 30 хвилин після їжі з високим вмістом жиру (800–1000 калорій, при цьому жир становив 50 % загальної калорійності; приблизно 150 калорій з білків, 250 калорій з вуглеводів та 500–600 калорій з жиру).

Було показано, що одноразовий прийом двох капсул нілотинібу по 200 мг, вміст кожної з яких диспергували в 1 чайній ложці яблучного пюре та приймали протягом 15 хвилин, був біоеквівалентним одноразовому прийому двох цілих капсул нілотинібу по 200 мг.

Розподіл

Співвідношення концентрації нілотинібу в крові та сироватці крові становить 0,68. Зв'язування з білками сироватки крові становить приблизно 98 %

Елімінація

Середній (% CV) уявний період напіввиведення, за оцінками, становить приблизно 17 годин (69 %), а середній (% CV) уявний кліренс — приблизно 29 л/год (61 %).

Метаболізм

Нілотиніб метаболізується переважно шляхом окиснення за участю CYP3A4 та меншою мірою — CYP2C8. Нілотиніб є основним компонентом, що циркулює в сироватці крові. Внесок жодного з метаболітів у

Білов І.К.

фармакологічну активність нілотинібу не є значущим.

Екскреція

Після одноразового прийому нілотинібу, міченого радіоактивним ізотопом, понад 90 % введеної дози виводилося протягом 7 днів: 93 % дози — з калом. На частку вихідної сполуки припадало 69 % дози.

Особливі групи пацієнтів

Вік, стать, раса/етнічна належність або маса тіла не мали значущого впливу на фармакокінетику нілотинібу. Вплив порушення функції нирок на фармакокінетику нілотинібу невідомий.

Діти

Після застосування затвердженої рекомендованої дози нілотинібу для дітей експозиція нілотинібу у рівноважному стані перебувала в межах 2-кратного діапазону порівняно з експозицією у дорослих пацієнтів, які отримували нілотиніб у дозі 400 мг двічі на добу. Значення C_{min} у рівноважному стані були порівнянними в усіх вікових групах (діти віком від 2 до менше ніж 18 років), групах за типом захворювання (пацієнти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ та пацієнти із Ph+ ХМЛ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії) та дослідженнях. Площа поверхні тіла корелювала з кліренсом нілотинібу та була основним фактором, що зумовлював фармакокінетичні відмінності між дітьми та дорослими.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Після одноразового прийому нілотинібу у дозі 200 мг (0,5 максимальної затвердженої рекомендованої дози) середнє значення AUC нілотинібу збільшилося у 1,4 раза, 1,4 раза та 1,6 раза у пацієнтів із легким (клас А за класифікацією Чайлда — П'ю), помірним (клас В за класифікацією Чайлда — П'ю) та тяжким (клас С за класифікацією Чайлда — П'ю) порушенням функції печінки відповідно порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки.

Дослідження взаємодії з лікарськими засобами

Клінічні дослідження

Потужні інгібітори CYP3A: одночасне застосування кетоконазолу (потужного інгібітора CYP3A) у дозі 400 мг один раз на добу протягом 6 днів збільшувало AUC нілотинібу приблизно у 3 рази. Одноразове одночасне вживання грейпфрутового соку подвійної концентрації збільшувало AUC нілотинібу у 1,3 раза.

Потужні індуктори CYP3A: одночасне застосування рифампіцину (потужного індуктора CYP3A) у дозі 600 мг на добу протягом 12 днів зменшувало AUC нілотинібу приблизно на 80 %.

Інгібітори протонної помпи (ІПП): нілотиніб має pH-залежну розчинність у воді. При одночасному багаторазовому застосуванні езомепразолу (ІПП) у дозі 40 мг на добу AUC нілотинібу зменшувалася на 34 %. Значущих змін фармакокінетики нілотинібу не спостерігалося при застосуванні одноразової дози нілотинібу 400 мг через 10 годин після та за 2 години до прийому фамотидину (блокатора Н2-рецепторів) або через 2 години після та за 2 години до прийому антациду (наприклад, алюмінію гідроксиду, магнію гідроксиду, симетикону).

Помірні інгібітори CYP3A: після одночасного застосування нілотинібу у дозі 400 мг двічі на добу з іматинібом (помірним інгібітором CYP3A) у дозі 400 мг на добу або 400 мг двічі на добу AUC збільшувалася на 30–50 % для нілотинібу та приблизно на 20 % для іматинібу.

Субстрати CYP3A4: багаторазове застосування нілотинібу збільшувало системну експозицію мідазоламу при пероральному застосуванні (субстрату CYP3A4) у 2,6 раза.

Субстрати CYP2C9: дноразове застосування нілотинібу не змінювало фармакокінетику та фармакодинаміку варфарину (субстрату CYP2C9).

Дослідження in vitro, в яких потенціал взаємодії з лікарськими засобами надалі не оцінювали клінічно

Субстрати CYP: нілотиніб є конкурентним інгібітором CYP2C8 і CYP2D6 та індуктором CYP2B6 і CYP2C8.

Субстрати транспортерів: нілотиніб є інгібітором UGT1A1 та P-gp.

12.5 Фармакогеноміка

Нілотиніб може підвищувати рівень білірубіну. Генотип (TA)7/(TA)7 гена UGT1A1 асоціювався зі статистично значущим підвищенням ризику гіпербілірубінемії порівняно з генотипами (TA)6/(TA)6 та (TA)6/(TA)7. Однак найбільше підвищення рівня білірубіну спостерігалося у пацієнтів із генотипом (TA)7/(TA)7 (UGT1A1*28) *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.6)].*

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Було проведено 2-річне дослідження канцерогенності шляхом перорального введення щурам нілотинібу в дозах 5, 15 та 40 мг/кг/добу. Експозиція у тварин при найвищій досліджуваній дозі приблизно у 2–3 рази перевищувала

експозицію у людини (на основі значень AUC) при застосуванні нілотинібу у дозі 400 мг двічі на добу. У дослідженні не було виявлено ознак канцерогенності. Було проведено 26-тижневе дослідження канцерогенності шляхом перорального введення нілотинібу мишам Tg.rasH2 — генетично модифікованій моделі з підвищеною схильністю до неопластичної трансформації — у дозах 30, 100 та 300 мг/кг/добу. Нілотиніб спричиняв статистично значуще збільшення частоти папілом шкіри та підшкірній тканині у самок, а також папілом та папілом і карцином у сукупності у самців при дозі 300 мг/кг/добу. Рівень, за якого не спостерігалося несприятливого впливу (NOAEL), щодо неопластичних уражень шкіри становив 100 мг/кг/добу.

Нілотиніб не виявляв мутагенної дії в тесті на бактеріальний мутагенез (тест Еймса), не виявляв кластогенної дії в тесті на хромосомні аберації в лімфоцитах людини, не спричиняв пошкодження ДНК (метод ДНК-комет) у клітинах лімфоми миші L5178Y, а також не виявляв кластогенної дії в тесті на мікроядра в кістковому мозку щурів *in vivo* після двох пероральних введень у дозах до 2000 мг/кг/дозу.

Не спостерігалося впливу на здатність до спарювання або фертильність самців і самок щурів та самок кроликів при застосуванні доз до 180 мг/кг у щурів (що для самців і самок відповідно приблизно у 4 та 7 разів перевищувало AUC у пацієнтів при застосуванні дози 400 мг двічі на добу) або 300 мг/кг у кроликів (приблизно половина AUC у пацієнтів при застосуванні дози 400 мг двічі на добу). Вплив нілотинібу на фертильність у людини невідомий. У дослідженні, в якому самцям і самкам щурів перорально вводили нілотиніб у дозах від 20 до 180 мг/кг/добу (що відповідало приблизно 1–6,6-кратній AUC у пацієнтів при застосуванні дози 400 мг двічі на добу) до та під час спарювання, після чого тварин спарювали, а введення нілотинібу вагітним щурам продовжували до 6-го дня вагітності, нілотиніб збільшував постімплантаційні втрати та ранню резорбцію, а також зменшував кількість життєздатних плодів і розмір приплоду при всіх досліджених дозах.

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14.1 Дорослі пацієнти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ

Дослідження ENESTnd (Оцінка ефективності та безпеки нілотинібу в клінічних випробуваннях — пацієнти з уперше діагностованим захворюванням) (NCT00471497) було відкритим багатоцентровим рандомізованим дослідженням, проведеним з метою визначення ефективності нілотинібу порівняно з іматинібом у таблетках у дорослих пацієнтів із цитогенетично підтвердженою вперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ. Пацієнти мали діагноз, встановлений не більше ніж за 6 місяців до включення в дослідження, та раніше не отримували лікування з приводу ХМЛ-ХФ, за винятком гідроксисечовини та/або анагреліду. Оцінка ефективності базувалася на даних загалом 846 пацієнтів: 283 пацієнтів у групі іматинібу в дозі 400 мг один раз на добу, 282 пацієнтів у групі нілотинібу в дозі 300 мг двічі на добу та 281 пацієнта у групі нілотинібу в дозі 400 мг двічі на добу.

Медіана віку становила 46 років у групі іматинібу та 47 років в обох групах нілотинібу; частка пацієнтів віком від 65 років становила 12 %, 13 % та 10 % у групах лікування іматинібом у дозі 400 мг один раз на добу, нілотинібом у дозі 300 мг двічі на добу та нілотинібом у дозі 400 мг двічі на добу відповідно. У всіх групах чоловіків було дещо більше, ніж жінок (56 %, 56 % та 62 % у групах лікування іматинібом у дозі 400 мг один раз на добу, нілотинібом у дозі 300 мг двічі на добу та нілотинібом у дозі 400 мг двічі на добу відповідно). Понад 60 % усіх пацієнтів були представниками європеоїдної раси, а 25 % — азіатами.

Первинний аналіз даних було проведено після того, як усі 846 пацієнтів завершили 12 місяців лікування (або припинили його раніше). Наступні аналізи проводили після завершення пацієнтами 24, 36, 48 та 60 місяців лікування (або припинення лікування раніше). Медіана тривалості лікування становила приблизно 61 місяць у всіх трьох групах лікування.

Первинною кінцевою точкою ефективності була велика молекулярна відповідь (ВМВ) через 12 місяців після початку застосування досліджуваного препарату. ВМВ визначалася як рівень BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,1 % за міжнародною шкалою, визначений методом RQ-PCR, що відповідає зниженню рівня транскриптів BCR-ABL на $\geq$ 3 log порівняно зі стандартизованим вихідним рівнем. Кінцеві точки ефективності наведено в таблиці 11.

У двох пацієнтів у групі нілотинібу захворювання прогресувало до фази акселерації або бластного кризу (в обох випадках — протягом перших 6 місяців лікування), тоді як у 12 пацієнтів у групі іматинібу захворювання прогресувало до фази акселерації або бластного кризу (у 7 пацієнтів — протягом перших 6 місяців, у 2 пацієнтів — у період від 6 до 12 місяців, у 2 пацієнтів — у період від 12 до 18 місяців та в 1 пацієнта — у період від 18 до 24 місяців).

Таблиця 11. Ефективність (ВМВ та ПЦВ) нілотинібу порівняно з іматинібом у дорослих з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ (ENESTnd)

Белова Л.

	Нілотиніб 300 мг двічі на добу	Іматиніб 400 мг один раз на добу
	N =282	N =283
ВМВ через 12 місяців (95 % ДІ)	44%(38.4,50.3)	22%(17.6,27.6)
Значення p[a]	<0.0001	
ПЦВ[b] до 12-го місяця (95 % ДІ)	80%(75.0,84.6)	65%(59.2,70.6)
ВМВ через 24 місяці (95 % ДІ)	62%(55.8,67.4)	38%(31.8,43.4)
ПЦВ[b] до 24-го місяця (95 % ДІ)	87%(82.4,90.6)	77%(71.7,81.8)

Скорочення: ДІ — довірчий інтервал.

[a] Тест CMH із стратифікацією за групами ризику за Сокалом.

[b]ПЦВ: 0 % Ph+ метафаз. Цитогенетичні відповіді визначали на основі відсотка Ph+ метафаз серед не менше ніж 20 метафазних клітин у кожному зразку кісткового мозку.

До 60-го місяця ВМВ було досягнуто у 77 % пацієнтів, які отримували нілотиніб, та у 60 % пацієнтів, які отримували іматиніб; MR4.5 було досягнуто у 53,5 % пацієнтів, які отримували нілотиніб, та у 31,4 % пацієнтів, які отримували іматиніб. Медіани загальної виживаності не було досягнуто в жодній із груп. На момент проведення остаточного аналізу через 60 місяців розрахункова виживаність становила 93,7 % у пацієнтів, які отримували нілотиніб, та 91,7 % у пацієнтів, які отримували іматиніб.

14.2 Дорослі пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентними до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії

Дослідження CAMN107A2101 (далі — дослідження A2101) (NCT00109707) було одногруповим відкритим багатоцентровим дослідженням, проведеним з метою оцінки ефективності та безпеки нілотинібу (400 мг двічі на добу) у пацієнтів із ХМЛ, резистентною до іматинібу, або з непереносимістю іматинібу, з окремими когортами пацієнтів із захворюванням у хронічній фазі та фазі акселерації. Визначення резистентності до іматинібу включало недосягнення повної гематологічної відповіді (до 3-го місяця), цитогенетичної відповіді (до 6-го місяця) або великої цитогенетичної відповіді (до 12-го місяця) або прогресування захворювання після попередньої цитогенетичної чи гематологічної відповіді. Непереносимість іматинібу визначалася як припинення лікування через токсичність та відсутність великої цитогенетичної відповіді на момент включення до дослідження. На дату припинення збору даних до дослідження було включено 321 пацієнта з ХМЛ-ХФ та 137 пацієнтів із ХМЛ-ФА з мінімальною тривалістю спостереження 24 місяці. У цьому дослідженні приблизно 50 % пацієнтів із ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА становили чоловіки, понад 90 % пацієнтів із ХМЛ-ХФ та 80 % пацієнтів із ХМЛ-ФА були представниками європеоїдної раси, а приблизно 30 % пацієнтів були віком від 65 років.

Загалом 73 % пацієнтів були резистентними до іматинібу, тоді як 27 % мали непереносимість іматинібу. Медіана тривалості попереднього лікування іматинібом становила приблизно 32 місяці у пацієнтів із ХМЛ-ХФ та 28 місяців у пацієнтів із ХМЛ-ФА. Попередня терапія включала гідроксисечовину у 85 % пацієнтів, інтерферон — у 56 % та трансплантацію стовбурових клітин або кісткового мозку — у 8 %. Медіана найвищої попередньої дози іматинібу становила 600 мг на добу у пацієнтів із ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА. Найвища попередня доза іматинібу становила не менше 600 мг/добу у 74 % усіх пацієнтів, при цьому 40 % пацієнтів отримували іматиніб у дозах не менше 800 мг/добу.

Медіана тривалості лікування нілотинібом становила 18,4 місяця у пацієнтів із ХМЛ-ХФ та 8,7 місяця у пацієнтів із ХМЛ-ФА. Кінцевою точкою ефективності при ХМЛ-ХФ була непідтверджена велика цитогенетична відповідь (ВЦВ), що включала повну та часткову цитогенетичну відповідь. Кінцевою точкою ефективності при ХМЛ-ФА була підтверджена гематологічна відповідь (ГВ), яку визначали як повну гематологічну відповідь (ПГВ) або відсутність ознак лейкемії (ВЛ). Показники відповіді у пацієнтів із ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА наведено в таблиці 12. На момент аналізу даних медіан тривалості відповіді не було досягнуто.

Таблиця 12. Ефективність нілотинібу у дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії (дослідження A2101)

Частота цитогенетичної відповіді (непідтвердженої) (%)[a]	
	Хронічна фаза (n = 321)

Велика (95 % ДІ)	51% (46% to57%)
Повна (95 % ДІ)	37% (32% to42%)
Часткова (95 % ДІ)	15% (11% to19%)
	Фаза акселерації (n = 137)
Частота гематологічної відповіді (підтвердженої) (95 % ДІ)[b]	39% (31% to48%)
Частота повної гематологічної відповіді (95 % ДІ)	30% (22% to38%)
Відсутність ознак лейкозу (95 % ДІ)	9% (5% to16%)

[a] Критерії цитогенетичної відповіді: повна (0 % Ph+ метафаз) або часткова (від 1 % до 35 %). Цитогенетичні відповіді визначали на основі відсотка Ph+ метафаз серед не менше ніж 20 метафазних клітин у кожному зразку кісткового мозку.

[b] Гематологічна відповідь = ПГВ + ВЛ (усі відповіді підтверджено через 4 тижні). ПГВ (ХМЛ-ХФ): кількість лейкоцитів менше 10 × 10^9/л, кількість тромбоцитів менше 450 000/$мм^3$, відсутність бластів або промієлоцитів у периферичній крові, менше 5 % мієлоцитів і метамієлоцитів у кістковому мозку, менше 20 % базофілів у периферичній крові та відсутність екстрамедулярного ураження. ПГВ (ХМЛ-ФА): кількість нейтрофілів не менше 1,5 × 10^9/л, кількість тромбоцитів не менше 100 × 10^9/л, відсутність мієлобластів у периферичній крові, менше 5 % мієлобластів у кістковому мозку та відсутність екстрамедулярного ураження. ВЛ: ті самі критерії, що й для ПГВ, але кількість нейтрофілів не менше 1,0 × 10^9/л та кількість тромбоцитів не менше 20 × 10^9/л без трансфузій або кровотеч.

Дорослі пацієнти з хронічною фазою

Частота ВЦВ у 321 пацієнта з ХМЛ-ХФ становила 51 %. Медіана часу до досягнення ВЦВ серед пацієнтів, які досягли відповіді, становила 2,8 місяця (діапазон — від 1 до 28 місяців). Медіану тривалості ВЦВ неможливо оцінити. Медіана тривалості експозиції у цьому одногруповому дослідженні становила 18,4 місяця. Серед пацієнтів із ХМЛ-ХФ, які досягли ВЦВ, у 62 % ВЦВ тривала понад 18 місяців. Частота ПЦВ становила 37 %.

Дорослі пацієнти з фазою акселерації

Загальна частота підтвердженої гематологічної відповіді у 137 пацієнтів із ХМЛ-ФА становила 39 %. Медіана часу до першої гематологічної відповіді серед пацієнтів, які досягли відповіді, становила 1 місяць (діапазон — від 1 до 14 місяців). Серед пацієнтів із ХМЛ-ФА, які досягли ГВ, у 44 % відповідь тривала понад 18 місяців.

Після неефективності лікування іматинібом у 42 % пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі та 54 % пацієнтів із ХМЛ у фазі акселерації, яких обстежували на наявність мутацій, було виявлено 24 різні мутації BCR-ABL.

14.3 Припинення лікування у пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ, які досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5)

Дослідження ENESTfreedom (Оцінка ефективності та безпеки нілотинібу в клінічних випробуваннях) (NCT01784068є відкритим багатоцентровим одногруповим дослідженням, у якому 215 дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, які отримували нілотиніб як терапію першої лінії протягом ≥ 2 років та досягли MR4.5, визначеної за допомогою тесту MolecularMD MRDx BCR-ABL, було включено для продовження лікування нілотинібом протягом додаткових 52 тижнів (фаза консолідації нілотинібом).

Із 215 пацієнтів 190 (88,4 %) вступили у фазу «ремісії без лікування» (TFR) після досягнення стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) під час фази консолідації, яку визначали за такими критеріями:

- останні 4 щоквартальні оцінки (що проводилися кожні 12 тижнів) відповідали щонайменше MR4 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS), і цей рівень підтримувався протягом 1 року;
- результат останньої оцінки відповідав MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS);
- не більше ніж результати двох оцінок перебували в діапазоні між MR4 та MR4.5 (0,0032 % IS < BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS).

Медіана віку пацієнтів, які увійшли до фази TFR, становила 55 років, 49,5 % становили жінки, а 21,1 % пацієнтів були віком від 65 років. Рівні BCR-ABL контролювали кожні 4 тижні протягом перших 48 тижнів фази TFR. Частоту моніторингу збільшували до одного разу на 2 тижні у разі втрати MR4.0. Моніторинг кожні два тижні

припиняли в одному з таких випадків:

- втрата ВМВ, що вимагала від пацієнта відновлення лікування нілотинібом;
- повернення рівнів BCR-ABL до діапазону між MR4.0 та MR4.5;
- збереження рівнів BCR-ABL нижче рівня ВМВ протягом 4 послідовних вимірювань (8 тижнів від початкової втрати MR4.0).

Будь-який пацієнт із втратою ВМВ під час фази TFR поновлював лікування нілотинібом у дозі 300 мг двічі на добу або, за необхідності з огляду на переносимість, у зниженій дозі 400 мг один раз на добу протягом 5 тижнів після дати забору зразка крові, що свідчив про втрату ВМВ. Пацієнтам, яким було необхідно поновити лікування нілотинібом, контролювали рівні BCR-ABL кожні 4 тижні протягом перших 24 тижнів, а надалі — кожні 12 тижнів у пацієнтів, які повторно досягли ВМВ.

Оцінка ефективності базувалася на даних аналізу станом на дату припинення збору даних через 96 тижнів, до якої 91 пацієнт (47,9 %) припинив участь у фазі TFR через втрату ВМВ, а 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 1 (0,5 %) та 3 пацієнти (1,6 %) — через смерть з невідомої причини, рішення лікаря, втрату для подальшого спостереження та рішення учасника відповідно. Серед 91 пацієнта, які припинили участь у фазі TFR через втрату ВМВ, 88 пацієнтів поновили лікування нілотинібом, а 3 пацієнти остаточно припинили участь у дослідженні.

Станом на дату припинення збору даних через 96 тижнів із 88 пацієнтів, які поновили лікування через втрату ВМВ у фазі TFR, 87 пацієнтів (98,9 %) повторно досягли ВМВ (один пацієнт остаточно припинив участь у дослідженні за власним рішенням через 7,1 тижня повторного лікування, не досягнувши повторно ВМВ), а 81 пацієнт (92,0 %) повторно досяг MR4.5 до дати припинення збору даних. Кумулятивні показники повторного досягнення ВМВ та MR4.5 через 24 тижні після поновлення лікування становили 97,7 % (86 із 88 пацієнтів) та 86,4 % (76 із 88 пацієнтів) відповідно.

Таблиця 13. Результати ефективності дослідження ENESTfreedom

Пацієнти, які увійшли у фазу ремісії без лікування (TFR) (повна вибірка для аналізу, N = 190)			
	Пацієнти у фазі TFR[1] у зазначений момент часу		Втрата ВМВ[2] до зазначеного моменту часу
	%	95% ДІ	%
24 тижні	62.1	(54.8,69.0)	35.8
48 тижнів	51.6	(44.2,58.9)	45.8
96 тижнів	48.9	(41.6,56.3)	47.9

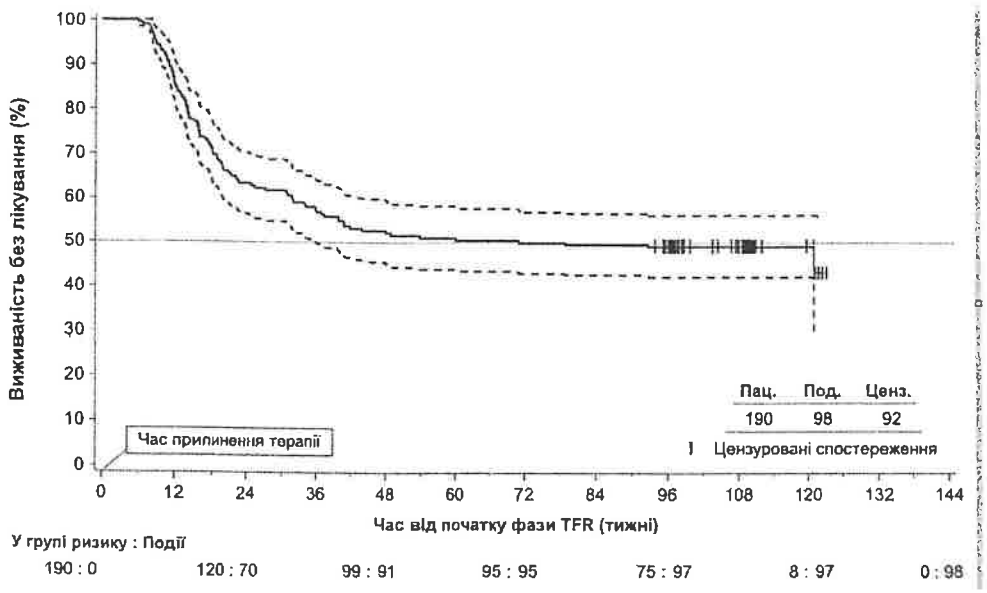
Скорочення: ДІ — довірчий інтервал.

[1]Пацієнти з ВМВ у зазначений момент часу у фазі TFR.

[2]На основі даних про час до настання події (втрати ВМВ) під час фази TFR.

Серед 190 пацієнтів у фазі TFR у 98 пацієнтів до дати припинення збору даних через 96 тижнів було зареєстровано подію, пов'язану з виживаністю без лікування (TFS), яку визначали як припинення участі у фазі TFR з будь-якої причини, втрата ВМВ, смерть з будь-якої причини, прогресування до фази акселерації/бластного кризу (ФА/БК) до завершення фази TFR або поновлення лікування з будь-якої причини в межах дослідження.

Рисунок 1. Оцінка за методом Каплана — Меєра виживаності без лікування після початку фази TFR (повна вибірка для аналізу, ENESTfreedom)



1. Для заданого моменту часу точки на пунктирних кривих відображають 95 % довірчі межі для відповідної оцінки за методом Каплана — Меєра (KM), наведеної суцільною кривою.
2. Станом на дату припинення збору даних для 96-тижневого аналізу лише один пацієнт втратив BMB на 120-му тижні, коли лише 8 пацієнтів вважалися такими, що перебувають у групі ризику. Це пояснює штучне падіння наприкінці кривої.

14.4 Припинення лікування у пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, які досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) на тлі застосування нілотинібу після попередньої терапії іматинібом

Дослідження ENESTop (Оцінка ефективності та безпеки нілотинібу в клінічних випробуваннях) (NCT01698905) є відкритим багатоцентровим одногруповим дослідженням, у якому 163 дорослих пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ, які отримували інгібітори тирозинкінази (ІТК) протягом ≥ 3 років (іматиніб як початкова терапія ІТК протягом більше ніж 4 тижнів без документально підтвердженої MR4.5 під час лікування іматинібом на момент переходу на нілотиніб, після чого — нілотиніб протягом щонайменше 2 років) та досягли MR4.5 під час лікування нілотинібом, визначеної за допомогою тесту MolecularMD MRDx® BCR-ABL, були включені для продовження лікування нілотинібом протягом додаткових 52 тижнів (фаза консолідації нілотинібом). Із 163 пацієнтів 126 (77,3 %) увійшли у фазу TFR після досягнення стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) під час фази консолідації, яку визначали за таким критерієм:

- Останні 4 щоквартальні оцінки (що проводилися кожні 12 тижнів) не продемонстрували підтвердженої втрати MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS) протягом 1 року.

Медіана віку пацієнтів, які увійшли до фази TFR, становила 56 років, 55,6 % становили жінки, а 27,8 % пацієнтів були віком від 65 років. Медіана фактичної інтенсивності дози протягом 52-тижневої фази консолідації нілотинібом становила 771,8 мг/добу, при цьому безпосередньо перед початком фази TFR 52,4 %, 29,4 %, 0,8 %, 16,7 % та 0,8 % пацієнтів отримували нілотиніб у добовій дозі 800 мг, 600 мг, 450 мг, 400 мг та 300 мг відповідно. Пацієнтів, які увійшли до фази TFR, але у яких за результатами двох послідовних вимірювань рівень BCR-ABL/ABL становив > 0,01 % IS, вважали такими, що мали підтверджену втрату MR4.0, що було підставою для поновлення лікування нілотинібом. Пацієнти з втратою BMB у фазі TFR негайно поновлювали лікування нілотинібом без підтвердження. В усіх пацієнтів, які поновили лікування нілотинібом, рівні транскриптів BCR-ABL контролювали кожні 4 тижні протягом перших 24 тижнів, а надалі — один раз на 12 тижнів.

Ефективність оцінювали на основі даних аналізу станом на дату припинення збору даних через 96 тижнів, до якої 61 пацієнт (48,4 %) припинив участь у фазі TFR: 58 пацієнтів (46,0 %) — через втрату BMB або підтверджену втрату MR4.0, 2 пацієнти (1,6 %) — за рішенням пацієнта/опікуна та один пацієнт (0,8 %) — через вагітність. Серед 58 пацієнтів, які припинили участь у фазі TFR через підтверджену втрату MR4.0 або втрату BMB, 56 пацієнтів поновили лікування нілотинібом, а 2 пацієнти остаточно припинили участь у дослідженні.

Станом на дату припинення збору даних через 96 тижнів із 56 пацієнтів, які поновили лікування нілотинібом через підтверджену втрату MR4.0 або втрату BMB у фазі TFR, 52 пацієнти (92,9 %) повторно досягли MR4.0 та MR4.5; 4 пацієнти (7,1 %) не досягли повторно MR4.0 до дати припинення збору даних. Кумулятивні показники повторного досягнення MR4 та MR4.5 до 48-го тижня після поновлення лікування становили 92,9 % (52 із 56 пацієнтів) та 91,1 % (51 із 56 пацієнтів) відповідно.

Таблиця 14. Результати ефективності дослідження ENESTop

Пацієнти, які увійшли у фазу ремісії без лікування (TFR) (повна вибірка для аналізу, N = 126)			
	Пацієнти у фазі TFR[1] у зазначений момент часу		Втрата BMB або підтверджена втрата MR4[2] до зазначеного моменту часу
	%	95% ДІ	%
24 тижні	60.3	(51.2,68.9)	38.9
48 тижнів	57.9	(48.8,66.7)	41.3
96 тижнів	53.2	(44.1,62.1)	43.7

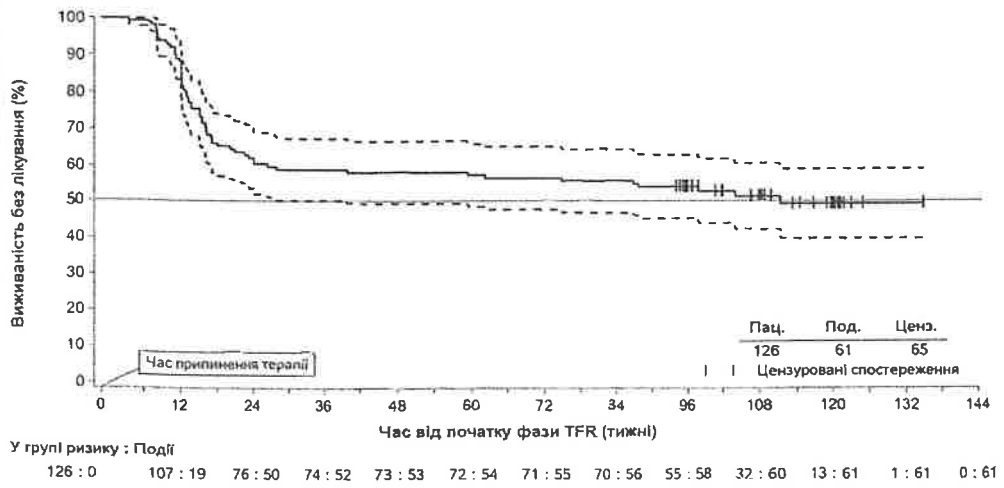
Скорочення: ДІ — довірчий інтервал.

[1] Пацієнти без втрати BMB або підтвердженої втрати MR4 до зазначеного моменту часу у фазі TFR.

[2] На основі даних про час до настання події (втрати BMB або підтвердженої втрати MR4) під час фази.

Серед 126 пацієнтів у фазі TFR у 61 пацієнта (48,4 %) до дати припинення збору даних через 96 місяців або на цю дату було зареєстровано подію, пов'язану з виживаністю без лікування (TFS), яку визначали як припинення участі у фазі TFR з будь-якої причини, втрату BMB, підтверджену втрату MR4, смерть з будь-якої причини, прогресування до фази ФА/БК до завершення фази TFR або поновлення лікування з будь-якої причини в межах дослідження..

Рисунок 2. Оцінка за методом Каплана — Меєра виживаності без лікування після початку фази TFR (повна вибірка для аналізу, ENESTop)



1. Для заданого моменту часу точки на пунктирних кривих відображають 95 % довірчі межі для відповідної оцінки за методом Каплана — Меєра (KM), наведеної суцільною кривою.

14.5 Діти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ або з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії, чи з непереносимістю попередньої терапії

Безпеку та ефективність нілотинібу у дітей з Ph+ ХМЛ-ХФ досліджували у двох дослідженнях: дослідженні CAMN107A2120 (NCT01077544) — відкритому багатоцентровому одногруповому дослідженні, в якому оцінювали фармакокінетику, безпеку та попередню ефективність нілотинібу у дітей з Ph+ ХМЛ, резистентною до іматинібу або дасатинібу, або з непереносимістю іматинібу чи дасатинібу (n = 11), та дослідженні CAMN107A2203 (NCT01844765) — відкритому багатоцентровому одногруповому дослідженні, в якому оцінювали ефективність та безпеку нілотинібу у дітей (віком від 2 до менше ніж 18 років) з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до іматинібу або дасатинібу, або з непереносимістю іматинібу чи дасатинібу (n = 33), та з уперше

діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ (n = 25). В обох дослідженнях пацієнти отримували нілотиніб у дозі 230 мг/м² двічі на добу з округленням до найближчої дози, кратної 50 мг (до максимальної разової дози 400 мг). Було об'єднано дані за період до 12 циклів, отримані загалом у 69 дітей (віком від 2 до менше ніж 18 років) з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ (n = 25; 6 дітей віком від 2 до менше ніж 12 років та 19 підлітків віком від 12 до менше ніж 18 років) або з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до іматинібу/дасатинібу, чи з непереносимістю іматинібу/дасатинібу (n = 44; 18 дітей віком від 2 до менше ніж 12 років та 26 підлітків віком від 12 до менше ніж 18 років).

У пацієнтів із ХМЛ, резистентною до іматинібу/дасатинібу, або з непереносимістю іматинібу/дасатинібу частота великої молекулярної відповіді [(ВМВ); BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS] становила 40,9 % (18/44; 95 % ДІ: 26,3 %, 56,8 %) через 12 циклів (28 днів на цикл). У пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ частота ВМВ становила 60,0 % (15/25; 95 % ДІ: 38,7 %, 78,9 %) через 12 циклів. У пацієнтів із ХМЛ, резистентною до іматинібу/дасатинібу, або з непереносимістю іматинібу/дасатинібу кумулятивна частота ВМВ становила 47,7 % (21/44) до 12-го циклу. У пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ кумулятивна частота ВМВ становила 64,0 % (16/25) до 12-го циклу.

Серед 21 пацієнта з ХМЛ, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії, які в будь-який момент під час лікування досягали ВМВ, медіана часу до першого досягнення ВМВ становила 2,8 місяця (діапазон — від 0,0 до 11,3). Для 17 пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ, які досягли ВМВ, медіана часу до першого досягнення ВМВ становила 5,6 місяця (діапазон — від 2,7 до 16,6).

Серед пацієнтів із ХМЛ, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії 4,5 % пацієнтів досягли рівня BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS (MR4.5) до дати припинення збору даних. Серед пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ частка пацієнтів, які досягли MR4.5, становила 28,0 %.

Жоден із 21 пацієнта з ХМЛ, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії, які досягали ВМВ під час лікування, не мав підтвердженої втрати ВМВ; медіана тривалості спостереження становила 11,3 місяця. Серед 17 пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ, які досягли ВМВ, в одного пацієнта було підтверджено втрату ВМВ через 3 місяці після досягнення цієї відповіді; у цих пацієнтів медіана тривалості спостереження становила 11,1 місяця. В одного пацієнта з ХМЛ, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії захворювання прогресувало до фази акселерації/бластного кризу (ФА/БК) через 10,1 місяця лікування.

Додаткова інформація щодо застосування у дітей затверджена для капсул ТАСИГНА (нілотиніб) компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн. Однак у зв'язку з виключними правами на реалізацію, що належать компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн, ця інформація щодо застосування у дітей не включена до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

16 ФОРМА ВИПУСКУ, ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ

Капсули нілотинібу 50 мг мають корпус світло-жовтого непрозорого кольору та кришечку червоного непрозорого кольору з нанесеним чорним чорнилом написом «MN5». Капсули нілотинібу 150 мг мають корпус червоного непрозорого кольору та кришечку червоного непрозорого кольору з нанесеним чорним чорнилом написом «MN4». Капсули нілотинібу 200 мг мають корпус світло-жовтого непрозорого кольору та кришечку світло-жовтого непрозорого кольору з нанесеним чорним чорнилом написом «MN3». Капсули нілотинібу 50 мг випускаються у флаконах, а капсули нілотинібу 150 мг та 200 мг — у блістерах.

50 мг

Флакон, 120 капсул	NDC72205-237-92

150 мг

Картонна коробка: 4 блістери по 28 капсул (4 × 28)	NDC72205-238-64
Блістери, 28 капсул	NDC72205-238-63

200 мг

Картонна коробка: 4 блістерні упаковки по 28 капсул (4 × 28)	NDC72205-239-64
Блістери, 28 капсул	NDC72205-239-63

Капсули нілотинібу слід зберігати при температурі від 20 °C до 25 °C (від 68 °F до 77 °F); допускаються відхилення температури в межах від 15 °C до 30 °C (від 59 °F до 86 °F) [див. «Контрольована кімнатна температура» за USP].

17 ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Слід порадити пацієнту ознайомитися із затвердженою FDA інструкцією для пацієнта (Medication Guide).

Інструкція для пацієнта обов'язково має надаватися разом із нілотинібом. Повний текст інструкції для пацієнта наведено в кінці цього документа.

Мієлосупресія

Повідомте пацієнтам, що лікування нілотинібом може спричинити серйозну тромбоцитопенію, нейтропенію та анемію. Порадьте пацієнтам негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення симптомів, що можуть свідчити про зниження кількості клітин крові, таких як гарячка, озноб або інші ознаки інфекції, нез'ясована кровотеча або поява синців, а також нез'ясована слабкість чи задишка. *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.1)].*

Подовження інтервалу QT

Повідомте пацієнтам, що нілотиніб може спричинити потенційно небезпечне для життя порушення серцевого ритму. Порадьте пацієнтам негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення симптомів порушення серцевого ритму, таких як відчуття запаморочення, непритомність або нерегулярне серцебиття *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.2)].*

Серцеві та артеріальні судинні оклюзійні явища

Проінформуйте пацієнтів, що повідомлялося про серцево-судинні явища (у тому числі ішемічну хворобу серця, оклюзійну хворобу периферичних артерій та ішемічні цереброваскулярні явища).

Порадьте пацієнтам негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення будь-яких симптомів, що можуть свідчити про серцево-судинне явище, таких як біль у грудях або ногах, оніміння чи слабкість, або раптове виникнення проблем із ходьбою чи мовленням *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.4)].*

Панкреатит та підвищення рівня ліпази в сироватці крові

Проінформуйте пацієнтів, що нілотиніб може підвищувати ризик розвитку панкреатиту та що пацієнти з панкреатитом в анамнезі можуть мати підвищений ризик. Порадьте пацієнтам негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення симптомів, що можуть свідчити про панкреатит, таких як раптовий біль у животі, що супроводжується нудотою та блюванням. *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.5)].*

Гепатотоксичність

Повідомте пацієнтам, що нілотиніб може підвищувати ризик гепатотоксичності та що пацієнти із захворюваннями печінки в анамнезі можуть мати підвищений ризик. Порадьте пацієнтам негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення будь-яких симптомів, що можуть свідчити про гепатотоксичність, таких як біль у животі, пожовтіння шкіри та очей і темний колір сечі *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.6)].*

Синдром лізису пухлини

Проінформуйте пацієнтів, що нілотиніб може спричинити синдром лізису пухлини (TLS) та що їм слід негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення будь-яких симптомів, що можуть свідчити про TLS, таких як нерегулярне серцебиття або зменшення виділення сечі *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.8)].*

Кровотечі

Проінформуйте пацієнтів, що у пацієнтів із ХМЛ, які отримували лікування нілотинібом, виникали серйозні геморагічні явища, у тому числі з летальним наслідком. Порадьте пацієнтам негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення симптомів, що можуть свідчити про кровотечу, таких як неконтрольована кровотеча, зміни зору, втрата свідомості, раптовий головний біль або раптова дезорієнтація. *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.9)].*

Затримка рідини

Проінформуйте пацієнтів, що нілотиніб може спричинити затримку рідини та що їм слід негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення будь-яких симптомів, що можуть свідчити про затримку рідини, таких як задишка, швидке збільшення маси тіла або набряки *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.13)].*

Вплив на ріст та розвиток у дітей

Проінформуйте дітей та осіб, які доглядають за ними, про можливість розвитку порушень росту. Повідомлялося про затримку росту у дітей, які отримували лікування нілотинібом. Тому слід контролювати ріст та розвиток дітей *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.14)].*

Ремісія без лікування (TFR)

Повідомте пацієнтів, що під час ремісії без лікування (TFR) необхідний частий моніторинг для виявлення можливої втрати ремісії. Проінформуйте пацієнтів, що симптоми з боку опорно-рухового апарату, такі як біль у м'язах, біль у кінцівках, біль у суглобах, біль у кістках або біль у хребті, можуть виникати частіше, ніж до припинення лікування *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.16)].*

Ембріофетальна токсичність

Белова Т.

Проінформуйте вагітних жінок про потенційний ризик для плода. Порадьте жінкам репродуктивного потенціалу повідомити свого лікаря про підтверджену або підозрювану вагітність *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.15), «Застосування в особливих групах пацієнтів» (8.1)]*.

Порадьте жінкам репродуктивного потенціалу використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 14 днів після прийому останньої дози нілотинібу *[див. «Застосування в особливих групах пацієнтів» (8.3)]*.

Лактація

Порадьте жінкам не годувати груддю під час лікування нілотинібом та протягом 14 днів після прийому останньої дози *[див. «Застосування в особливих групах пацієнтів» (8.2)]*.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Проінформуйте пацієнтів, що нілотиніб та деякі інші лікарські засоби, включаючи безрецептурні лікарські засоби або рослинні добавки (такі як звіробій), можуть взаємодіяти між собою *[див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7)]*.

Прийом нілотинібу

Порадьте пацієнтам приймати нілотиніб двічі на добу з інтервалом приблизно 12 годин. Капсули слід ковтати цілими, запиваючи водою.

Порадьте пацієнтам приймати нілотиніб натщесерце. Не слід вживати їжу щонайменше за 2 години до прийому дози та щонайменше протягом 1 години після прийому дози. Пацієнтам не слід вживати продукти з грейпфрута та інші продукти, про які відомо, що вони інгібують CYP3A4, у будь-який час під час лікування нілотинібом *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.1), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1, 7.2)]*.

Якщо пацієнт пропустив прийом дози нілотинібу, наступну заплановану дозу слід прийняти у звичайний час. Не слід приймати дві дози одночасно.

Якщо пацієнт не може проковтнути капсули, вміст кожної капсули можна диспергувати в одній чайній ложці яблучного пюре та негайно (протягом 15 хвилин) проковтнути отриману суміш.

Дотримання режиму лікування

Порадьте пацієнтам наступне:

- Продовжувати приймати нілотиніб щодня протягом усього періоду, призначеного лікарем.
- Це довготривале лікування.
- Не змінювати дозу та не припиняти прийом нілотинібу без попередньої консультації з лікарем.
- У разі пропуску дози прийняти наступну дозу за графіком. Не приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущений прийом капсул.

Виробник:
МСН Лабораторіс Прайвет Лімітед
Телангана – 509228, ІНДІЯ
Дистриб'ютор:
Новадоз Фармасьютікалс Ел-Ел-Сі
Піскатавей, Нью-Джерсі 08854-3714

Дата випуску: 10/2025

C030874-02
[штрихкод]

Інструкція для пацієнта
Капсули нілотинібу [ні-ЛО-ті-ніб]

Яку найважливішу інформацію мені слід знати про капсули нілотинібу?
Капсули нілотинібу можуть спричинити потенційно небезпечне для життя порушення з боку серця, яке називається подовженням інтервалу QTc.
Подовження інтервалу QTc спричиняє нерегулярне серцебиття, що може призвести до раптової смерті.
Ваш лікар повинен перевіряти електричну активність вашого серця за допомогою обстеження, яке називається електрокардіограмою (ЕКГ):

- перед початком прийому капсул нілотинібу
- при будь-яких змінах дози
- через 7 днів після початку прийому капсул нілотинібу
- регулярно під час лікування капсулами нілотинібу

Ви можете знизити ризик подовження інтервалу QTc під час прийому капсул нілотинібу, якщо:
- **прийматимете капсули нілотинібу натщесерце**:
  - не вживатимете їжу щонайменше протягом 2 годин до прийому дози; та
  - не вживатимете їжу щонайменше протягом 1 години після прийому дози;
- уникатимете вживання грейпфрутів, грейпфрутового соку та будь-яких дієтичних добавок, що містять екстракт грейпфрута, під час лікування капсулами нілотинібу. Їжа та продукти з грейпфрута збільшують кількість нілотинібу в організмі;.
- уникатимете прийому разом із капсулами нілотинібу інших лікарських засобів або дієтичних добавок, які також можуть спричинити подовження інтервалу QTc.
- Капсули нілотинібу можуть взаємодіяти з багатьма лікарськими засобами та дієтичними добавками і підвищувати ризик виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних ефектів.
- Не приймайте жодних інших лікарських засобів під час лікування капсулами нілотинібу, якщо ваш лікар не дозволив вам їх приймати.
- Якщо ви не можете проковтнути капсули нілотинібу цілими, ви можете відкрити капсулу нілотинібу та висипати вміст кожної капсули в 1 чайну ложку яблучного пюре. Проковтніть суміш одразу (протягом 15 хвилин). Для отримання додаткової інформації див. розділ «Як слід приймати капсули нілотинібу?».

Негайно зверніться до свого лікаря, якщо під час лікування капсулами нілотинібу ви відчуваєте запаморочення, непритомність або нерегулярне серцебиття. Це можуть бути симптоми подовження інтервалу QTc.

Що таке капсули нілотинібу?
Капсули нілотинібу — це лікарський засіб, що відпускається за рецептом і застосовується для лікування:
- дорослих та дітей з уперше діагностованим певним типом лейкемії, що називається хронічною мієлоїдною лейкемією з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+ ХМЛ) у хронічній фазі;
- дорослих із Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або Ph+ ХМЛ у фазі акселерації, які:
  - більше не отримують користі від інших методів лікування, включаючи іматиніб (Глівек); або
  - отримували інше лікування, включаючи іматиніб (Глівек), але не переносять таке лікування;
- дітей із Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, які:
  - більше не отримують користі від лікування лікарським засобом — інгібітором тирозинкінази; або,
  - отримували лікарський засіб — інгібітор тирозинкінази, але не переносять таке лікування.

Невідомо, чи є капсули нілотинібу безпечними та ефективними у дітей віком до 1 року з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії.
Довгострокові наслідки тривалого лікування дітей капсулами нілотинібу невідомі.

Хто не повинен приймати капсули нілотинібу?
Не приймайте капсули нілотинібу, якщо у вас:

- низький рівень калію або магнію в крові;
- синдром подовженого QTc.

Перед початком прийому капсул нілотинібу повідомте свого лікаря про всі захворювання та стани, зокрема якщо ви:

- маєте проблеми із серцем;
- перенесли інсульт або мали інші проблеми, пов'язані зі зниженням кровотоку до головного мозку;
- маєте проблеми, пов'язані зі зниженням кровотоку до ніг;
- маєте нерегулярне серцебиття;
- маєте подовження інтервалу QTc або випадки подовження інтервалу QTc у сімейному анамнезі; маєте
- проблеми з печінкою;
- перенесли панкреатит;
- маєте низький рівень калію або магнію в крові;
- маєте тяжкі порушення, пов'язані з непереносимістю лактози (молочного цукру) або інших цукрів. Капсули нілотинібу містять лактозу. Більшість людей із легкою або помірною непереносимістю лактози можуть приймати капсули нілотинібу;
- маєте схильність до кровотеч;
- перенесли хірургічне втручання з видалення всього шлунка (тотальна гастректомія);
- вагітні або плануєте завагітніти. Капсули нілотинібу можуть завдати шкоди вашій ненародженій дитині. Негайно повідомте свого лікаря, якщо ви вагітні або завагітнієте під час лікування капсулами нілотинібу.

Для жінок, які можуть завагітніти:

- Ваш лікар повинен провести тест на вагітність перед початком лікування капсулами нілотинібу.
- Використовуйте ефективні засоби контрацепції під час лікування капсулами нілотинібу та протягом 14 днів після прийому останньої дози.
- годуєте груддю або плануєте годувати груддю. Невідомо, чи проникає нілотиніб у грудне молоко. Не годуйте груддю під час лікування та протягом 14 днів після прийому останньої дози капсул нілотинібу.

Повідомте свого лікаря про всі лікарські засоби, які ви приймаєте, включаючи рецептурні та безрецептурні лікарські засоби, вітаміни та рослинні добавки.
Якщо вам потрібно приймати антациди (лікарські засоби для лікування печії), не приймайте їх одночасно з капсулами нілотинібу. Якщо ви приймаєте:

- **лікарський засіб, що зменшує кількість кислоти, яка виробляється у шлунку (H2-блокатор):** приймайте такий лікарський засіб приблизно за 10 годин до прийому капсул нілотинібу або приблизно через 2 години після прийому капсул нілотинібу;
- **антацид, що містить алюмінію гідроксид, магнію гідроксид та симетикон, для зменшення кількості кислоти у шлунку:** приймайте такий лікарський засіб **приблизно за 2 години до або приблизно через 2 години** після прийому капсул нілотинібу.

Капсули нілотинібу можуть взаємодіяти з багатьма лікарськими засобами та дієтичними добавками і підвищувати ризик виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних ефектів. **Див. розділ «Яку найважливішу інформацію мені слід знати про капсули нілотинібу?»**

Белова Л.

Як слід приймати капсули нілотинібу?

- Приймайте капсули нілотинібу точно так, як вам сказав лікар.
- Не змінюйте дозу та не припиняйте прийом капсул нілотинібу, якщо ваш лікар не скаже вам це зробити.
- Капсули нілотинібу призначені для тривалого лікування.
- Ваш лікар повідомить вам, скільки капсул нілотинібу слід приймати та коли їх приймати.
- Якщо капсули нілотинібу приймає ваша дитина, лікар змінюватиме дозу в міру зростання дитини.

- **Капсули нілотинібу слід приймати натщесерце.**
  - **Не вживайте їжу щонайменше протягом 2 годин до прийому дози; та**
  - **Не вживайте їжу щонайменше протягом 1 години після прийому дози**.
- Проковтуйте капсули нілотинібу цілими, запиваючи водою. Якщо ви не можете проковтнути капсули нілотинібу цілими, повідомте про це свого лікаря.
- **Якщо ви не можете проковтнути капсули нілотинібу цілими:**
  - **відкрийте капсулу нілотинібу та висипте її вміст в 1 чайну ложку яблучного пюре (протертого яблука);**
    - **не використовуйте більше 1 чайної ложки яблучного пюре;**
    - **використовуйте лише яблучне пюре. Не висипайте вміст капсул нілотинібу на інші продукти;**
  - **проковтніть суміш одразу (протягом 15 хвилин).**
- Не пийте грейпфрутовий сік, не їжте грейпфрути та не приймайте добавки, що містять екстракт грейпфрута, у будь-який час під час лікування. **Див. розділ «Яку найважливішу інформацію мені слід знати про капсули нілотинібу?».**
- Якщо ви пропустили прийом дози, просто прийміть наступну дозу у звичайний час. Не приймайте 2 дози одночасно, щоб компенсувати пропущену дозу.
- Якщо ви прийняли занадто багато нілотинібу, негайно зателефонуйте своєму лікарю або зверніться до найближчого відділення невідкладної допомоги. Симптоми можуть включати блювання та сонливість.
- Під час лікування капсулами нілотинібу ваш лікар проводитиме обстеження для виявлення побічних ефектів та перевірки ефективності лікування капсулами нілотинібу. Під час цих обстежень перевірятимуть:
  - роботу серця;
  - клітини крові (лейкоцити, еритроцити та тромбоцити). Кількість клітин крові слід перевіряти кожні 2 тижні протягом перших 2 місяців, а потім — щомісяця;
  - рівні електролітів (калію, магнію);
  - функцію підшлункової залози та печінки;
  - зразки кісткового мозку.

Ваш лікар може змінити дозу. Якщо у вас виникнуть побічні ефекти, лікар може тимчасово припинити лікування капсулами нілотинібу або знизити дозу.

- Під час лікування капсулами нілотинібу лікар контролюватиме перебіг ХМЛ, щоб визначити, чи перебуваєте ви в стані ремісії. Після щонайменше 3 років лікування капсулами нілотинібу ваш лікар може провести певні обстеження, щоб визначити, чи зберігається у вас ремісія. На підставі результатів обстежень лікар може вирішити, чи можете ви спробувати припинити лікування капсулами нілотинібу. Це називається ремісією без лікування (TFR).
- Ваш лікар ретельно контролюватиме перебіг ХМЛ під час та після припинення прийому капсул нілотинібу. На підставі результатів обстежень лікар може вирішити, що вам необхідно відновити прийом капсул нілотинібу, якщо ремісія ХМЛ більше не зберігається..
- Важливо, щоб ви перебували під наглядом лікаря та проходили частий моніторинг, щоб визначити, чи потрібно вам поновити лікування капсулами нілотинібу, якщо у вас більше не зберігається ремісія без лікування (TFR). Дотримуйтесь вказівок лікаря щодо поновлення прийому капсул нілотинібу, якщо у вас більше не зберігається TFR.

Жанна Белова

Які можливі побічні ефекти капсул нілотинібу?

Капсули нілотинібу можуть спричинити серйозні побічні ефекти, зокрема:

- **Див. розділ «Яку найважливішу інформацію мені слід знати про капсули нілотинібу?».**
- **Зниження кількості клітин крові.** Зниження кількості клітин крові (еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів) часто виникає під час лікування капсулами нілотинібу та може бути тяжким. Ваш лікар регулярно перевірятиме кількість клітин крові під час лікування капсулами нілотинібу. Негайно зверніться до свого лікаря або по медичну допомогу, якщо у вас виникнуть будь-які ознаки або симптоми зниження кількості клітин крові, зокрема:
  - гарячка;
  - озноб або інші ознаки інфекції;
  - нез'ясована кровотеча або поява синців;
  - нез'ясована слабкість;
  - задишка.
- **Зниження кровотоку до ніг, серця або головного мозку**. У людей з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ, які приймають капсули нілотинібу, може виникнути зниження кровотоку до ніг, серця або головного мозку.
  Негайно зверніться по медичну допомогу, якщо у вас раптово виникне будь-який із наведених нижче симптомів:
  - біль або дискомфорт у грудях;
  - оніміння або слабкість;
  - проблеми з ходьбою або мовленням;
  - біль у ногах;
  - відчуття холоду в ногах;
  - зміна кольору шкіри ніг.
- **Запалення підшлункової залози (панкреатит).** Негайно повідомте свого лікаря, якщо у вас виникнуть будь-які симптоми панкреатиту, зокрема раптовий біль у животі, що супроводжується нудотою та блюванням.
- **Проблеми з печінкою.** Капсули нілотинібу можуть підвищувати ризик виникнення проблем із печінкою. У людей, які мали такі проблеми в минулому, ризик їх виникнення під час лікування капсулами нілотинібу може бути підвищеним. Негайно зверніться до свого лікаря або по медичну допомогу, якщо у вас виникнуть будь-які симптоми порушення функції печінки, зокрема:
  - біль у животі
  - пожовтіння шкіри та очей
  - темний колір сечі
- **Синдром лізису пухлини (TLS).** TLS спричинений швидким розпадом ракових клітин. Ваш лікар може проводити аналізи крові для виявлення TLS. TLS може спричинити:
  - **ниркову недостатність та необхідність проведення діалізу;**
  - **нерегулярне серцебиття**.
- **Кровотечі.** Під час лікування капсулами нілотинібу виникали серйозні кровотечі, у тому числі з летальним наслідком. Негайно повідомте свого лікаря, якщо під час лікування капсулами нілотинібу у вас виникнуть будь-які ознаки або симптоми кровотечі.
- **Затримка рідини.** В організмі може накопичуватися надмірна кількість рідини (затримка рідини). Симптоми затримки рідини включають задишку, швидке збільшення маси тіла та набряки.
- **Порушення росту або розвитку у дітей.** Під час лікування капсулами нілотинібу у дітей із Ph+ ХМЛ у хронічній фазі спостерігалися порушення росту та розвитку. У деяких дітей та підлітків під час лікування капсулами нілотинібу ріст може бути повільнішим, ніж у нормі.

Белова Л.

Найпоширеніші побічні ефекти капсул нілотинібу у дорослих та дітей включають:

- нудоту
- висип
- головний біль
- стомлюваність
- свербіж
- блювання
- діарею
- кашель
- запор
- біль у м'язах і суглобах
- нежить або закладеність носа, чхання, біль у горлі
- гарячку
- нічну пітливість

Побічні ефекти у дорослих пацієнтів під час спроби ремісії без лікування (TFR):
якщо ви разом зі своїм лікарем вирішите, що можете припинити прийом капсул нілотинібу та спробувати перейти до ремісії без лікування (TFR), у вас може виникнути більше симптомів з боку м'язів і кісток (скелетно-м'язових симптомів), ніж до припинення лікування. Симптоми можуть включати:

- біль у м'язах
- біль у руках і ногах
- біль у суглобах
- біль у кістках
- біль у хребті

Повідомте свого лікаря, якщо у вас або вашої дитини виникнуть будь-які побічні ефекти, які турбують вас або не зникають.
Це не всі можливі побічні ефекти капсул нілотинібу.

Зверніться до лікаря за медичною консультацією щодо побічних ефектів. Про побічні ефекти можна повідомити FDA за номером 1-800-FDA-1088.

Як слід зберігати капсули нілотинібу?

- Зберігайте капсули нілотинібу при кімнатній температурі від 68 °F до 77 °F (від 20 °C до 25 °C).
- Належним чином утилізуйте лікарський за сіб, термін придатності якого закінчився або який більше не потрібний

Зберігайте капсули нілотинібу та всі лікарські засоби у недоступному для дітей місці.

Загальна інформація про безпечне та ефективне застосування капсул нілотинібу.
Іноді лікарські засоби призначають для цілей, не зазначених в інструкції для пацієнта. Не застосовуйте капсули нілотинібу для лікування стану, для якого їх не було призначено. Не давайте капсули нілотинібу іншим людям, навіть якщо вони мають такі самі симптоми, як і ви. Це може завдати їм шкоди. Ви можете звернутися до фармацевта або лікаря за інформацією про капсули нілотинібу, призначеною для медичних працівників.

Які компоненти входять до складу капсул нілотинібу?
Діюча речовина: нілотиніб.
Допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний, кросповідон, лактози моногідрат, магнію стеарат та полоксамер 188. Капсули містять желатин, заліза оксид червоний, заліза оксид жовтий та титану діоксид. Чорнило для нанесення маркування містить заліза оксид чорний, пропіленгліколь, калію гідроксид та шелак.
Виробник:
МСН Лабораторіс Прайвет Лімітед
Телангана – 509228,
ІНДІЯ
Дистриб'ютор:
Новадоз Фармасьютікалс Ел-Ел-Сі

Піскатавей, Нью-Джерсі 08854-3714
Щоб отримати додаткову інформацію, відвідайте вебсайт www.novadozpharma.com або зателефонуйте за номером 1-855-668-2369.
Додаткова інформація щодо застосування у дітей затверджена для капсул ТАСИГНА (нілотиніб) компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн. Однак у зв'язку з виключними правами на реалізацію, що належать компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн, ця інформація щодо застосування у дітей не включена до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

Ця інструкція для пацієнта була затверджена Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США. Дата випуску: 10/2025

НІЛОТИНІБ — капсули нілотинібу

Новадоз Фармасьютікалс Ел-Ел-Сі

ОСНОВНІ АСПЕКТИ ІНФОРМАЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ

Ці основні аспекти не містять усієї інформації, необхідної для безпечного та ефективного застосування НІЛОТИНІБ КАПСУЛИ.

Див. повну інформацію щодо застосування НІЛОТИНІБ КАПСУЛИ.

НІЛОТИНІБ капсули, для перорального застосування

Перше затвердження у США: 2007 рік

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: ПОДОВЖЕННЯ ІНТЕРВАЛУ QT ТА РАПТОВІ СМЕРТІ

Повний текст застереження в рамці див. в інформації щодо застосування.

- **Перед застосуванням нілотинібу та періодично слід контролювати наявність гіпокаліємії або гіпомагніємії та коригувати дефіцит калію або магнію. (5.2) Необхідно проводити ЕКГ для контролю QTc до початку лікування, через сім днів після початку лікування та періодично надалі, а також після будь-якого коригування дози. (5.2, 5.3, 5.7, 5.12)**
- **Повідомлялося про випадки раптової смерті у пацієнтів, які отримували нілотиніб. (5.3) Не слід застосовувати нілотиніб пацієнтам із гіпокаліємією, гіпомагніємією або синдромом подовженого інтервалу QT (4, 5.2)**
- **Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, які, як відомо, подовжують інтервал QT, та потужних інгібіторів CYP3A4. (7.1, 7.2)**
- **Слід уникати прийому їжі протягом 2 годин до та 1 години після прийому дози. (2.1)**

ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Капсули нілотинібу — інгібітор кінази, показаний для лікування::

- Дорослих та дітей віком від 1 року з уперше діагностованою хронічною мієлоїдною лейкемією з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+ ХМЛ) у хронічній фазі. (1.1)
- Дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ у хронічній фазі (ХФ) та фазі акселерації (ФА), резистентною до попередньої терапії, що включала іматиніб, або у разі непереносимості такої терапії. (1.2)
- Дітей віком від 1 року з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі (ХФ), резистентною до попередньої терапії інгібітором тирозинкінази (ІТК), або у разі непереносимості такої терапії. (1.3)

ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

- Рекомендована доза для дорослих: Уперше діагностована Ph+ ХМЛ-ХФ: 300 мг перорально двічі на добу. Резистентна Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА або у разі непереносимості попередньої терапії: 400 мг перорально двічі на добу.(2.1)
- Рекомендована доза для дітей: Уперше діагностована Ph+ ХМЛ-ХФ або Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентна до попередньої терапії ІТК або у разі непереносимості такої терапії: 230 мг/м² перорально двічі на добу з округленням до найближчого значення, кратного 50 мг (максимальна разова доза — 400 мг). (2.1)
- Детальні інструкції щодо дозування та зниження дози у разі токсичності див. у розділі «Дозування та спосіб застосування». (2.1)
- Пацієнтам із порушенням функції печінки на початку лікування слід зменшити початкову дозу. (2.7)
- У дорослих пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ, які отримували капсули нілотинібу протягом щонайменше 3 років та досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5), а також у пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до іматинібу або з непереносимістю іматинібу, які отримували капсули нілотинібу протягом щонайменше 3 років та досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5), можна розглянути можливість припинення лікування. (2.2, 2.3, 5.16)

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ДОЗУВАННЯ

Капсули: 50 мг, 150 мг та 200 мг. (3)

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Нілотиніб протипоказаний пацієнтам із гіпокаліємією, гіпомагніємією або синдромом подовженого інтервалу QT. (4)

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

- **Мієлосупресія:** під час терапії слід контролювати загальний аналіз крові (ЗАК) та коригувати лікування шляхом його тимчасового переривання або зниження дози. (5.1)

Білова Л.

- **Серцеві та артеріальні судинні оклюзійні явища:** під час терапії нілотинібом слід оцінювати стан серцево-судинної системи, контролювати фактори серцево-судинного ризику та вживати заходів щодо їх корекції. (5.4)
- **Панкреатит та підвищення рівня ліпази в сироватці крові:** слід контролювати рівень ліпази в сироватці крові; якщо його підвищення супроводжується абдомінальними симптомами, слід тимчасово перервати прийом препарату та розглянути можливість проведення відповідної діагностики для виключення панкреатиту. (5.5)
- **Гепатотоксичність:** слід контролювати показники функції печінки щомісяця або за клінічними показаннями. (5.6)
- **Порушення електролітного балансу:** нілотиніб може спричиняти гіпофосфатемію, гіпокаліємію, гіперкаліємію, гіпокальціємію та гіпонатріємію. Перед початком лікування нілотинібом слід скоригувати порушення електролітного балансу та періодично контролювати рівні електролітів під час терапії. (5.7)
- **Синдром лізису пухлини:** перед початком терапії нілотинібом слід забезпечити достатню гідратацію та скоригувати рівень сечової кислоти. (5.8)
- Кровотечі: **Можлива кровотеча будь-якої локалізації.** Слід рекомендувати пацієнтам повідомляти про ознаки та симптоми кровотечі та за потреби проводити відповідне лікування. (5.9)
- **Затримка рідини:** слід контролювати пацієнтів щодо неочікуваного швидкого збільшення маси тіла, набряків та задишки. За потреби слід проводити відповідне лікування. (5.13)
- **Вплив на ріст та розвиток у дітей:** повідомлялося про затримку росту у дітей, які отримували нілотиніб. Слід контролювати ріст та розвиток дітей. (5.14)
- Ембріофетальна токсичність: слід поінформувати жінок репродуктивного потенціалу про потенційний ризик для плода та необхідність застосування ефективної контрацепції. (5.15, 8.1, 8.3)
- **Припинення лікування:** пацієнти повинні мати типові транскрипти BCR-ABL. Для визначення можливості припинення лікування необхідно використовувати тест, дозволений FDA, з межею виявлення нижче MR4,5. Необхідно проводити частий моніторинг пацієнтів за допомогою тесту, дозволеного FDA, для виявлення можливої втрати ремісії. (5.16)

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Найчастіше повідомлялося про такі негематологічні побічні реакції (≥ 20 %) у дорослих та дітей: нудота, висип, головний біль, стомлюваність, свербіж, блювання, діарея, кашель, запор, артралгія, назофарингіт, гарячка та нічна пітливість. До гематологічних побічних реакцій на лікарський засіб належить мієлосупресія: тромбоцитопенія, нейтропенія та анемія. (6.1)

Щоб повідомити про ПІДОЗРЮВАНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, зверніться до компанії Новадоз Фармасьютікалс Ел-Ел-Сі за номером 1-855-668-2369 або до FDA за номером 1-800-FDA-1088 чи відвідайте вебсайт www.fda.gov/medwatch.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

- **Потужні інгібітори CYP3A:** слід уникати одночасного застосування з нілотинібом або знизити дозу нілотинібу, якщо одночасного застосування неможливо уникнути. (7.1)
- **Потужні індуктори CYP3A:** слід уникати одночасного застосування з нілотинібом. (7.1)
- **Інгібітори протонної помпи:** як альтернативу інгібіторам протонної помпи слід застосовувати антациди короткої дії або H2-блокатори. (7.1)

ЗАСТОСУВАННЯ В ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ

- Лактація: слід рекомендувати жінкам утримуватися від годування груддю. (8.2)

Додаткова інформація щодо застосування у дітей затверджена для капсул ТАСИГНА (нілотиніб) компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн. Однак у зв'язку з виключними правами на реалізацію, що належать компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн, ця інформація щодо застосування у дітей не включена до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

ІНФОРМАЦІЮ ЩОДО КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ див. у розділі 17.

Переглянуто:11/2025

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ: ЗМІСТ *

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: ПОДОВЖЕННЯ ІНТЕРВАЛУ QT ТА РАПТОВІ СМЕРТІ

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ
- 1.1 Дорослі та діти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ
- 1.2 Дорослі пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентними до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії
- 1.3 Діти з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії

2 ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ
- 2.1 Рекомендована доза
- 2.2 Припинення лікування після досягнення стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) на тлі застосування капсул нілотинібу
- 2.3 Поновлення лікування у пацієнтів, які втратили молекулярну відповідь після припинення терапії капсулами нілотинібу
- 2.4 Коригування дози у разі подовження інтервалу QT
- 2.5 Коригування дози у разі мієлосупресії
- 2.6 Коригування дози у разі окремих негематологічних відхилень лабораторних показників та інших видів токсичності
- 2.7 Коригування дози у разі порушення функції печінки
- 2.8 Коригування дози при одночасному застосуванні потужних інгібіторів CYP3A4

3 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ДОЗУВАННЯ

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

5 ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ
- 5.1 Мієлосупресія
- 5.2 Подовження інтервалу QT
- 5.3 Раптові смерті
- 5.4 Серцеві та артеріальні судинні оклюзійні явища
- 5.5 Панкреатит та підвищення рівня ліпази в сироватці крові
- 5.6 Гепатотоксичність
- 5.7 Порушення електролітного балансу
- 5.8 Синдром лізису пухлини
- 5.9 Кровотечі
- 5.10 Тотальна гастректомія
- 5.11 Лактоза
- 5.12 Моніторинг лабораторних показників
- 5.13 Затримка рідини
- 5.14 Вплив на ріст та розвиток у дітей
- 5.15 Ембріофетальна токсичність
- 5.16 Моніторинг рівнів транскриптів BCR-ABL

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ
- 6.1 Досвід клінічних випробувань
- 6.2 Досвід післяреєстраційного застосування

7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ
- 7.1 Вплив інших лікарських засобів на нілотиніб
- 7.2 Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ
- 8.1 Вагітність
- 8.2 Лактація
- 8.3 Жінки та чоловіки репродуктивного потенціалу
- 8.4 Застосування у дітей
- 8.5 Застосування у пацієнтів літнього віку
- 8.6 Серцеві розлади
- 8.7 Порушення функції печінки

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ
11 ОПИС
12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ
12.1 Механізм дії
12.2 Фармакодинаміка
12.3 Фармакокінетика
12.5 Фармакогеноміка
13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ
13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності
14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
14.1 Дорослі пацієнти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ
14.2 Дорослі пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентними до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії
14.3 Припинення лікування у пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ, які досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5)
14.4 Припинення лікування у пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, які досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) на тлі застосування нілотинібу після попередньої терапії іматинібом
14.5 Діти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ або з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії, чи з непереносимістю попередньої терапії
16 ФОРМА ВИПУСКУ, ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ
17 ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ
*Розділи або підрозділи, вилучені з повної інформації щодо застосування, не зазначені.

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: ПОДОВЖЕННЯ ІНТЕРВАЛУ QT ТА РАПТОВІ СМЕРТІ

- **Нілотиніб подовжує інтервал QT. Перед застосуванням нілотинібу та періодично слід контролювати наявність гіпокаліємії або гіпомагніємії та коригувати дефіцит калію або магнію *[див. «Застереження та запобіжні заходи»(5.2)]*. Необхідно проводити ЕКГ для контролю QTc до початку лікування, через сім днів після початку лікування та періодично надалі, а також після будь-якого коригування дози *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.2,5.3,5.7,5.12)]*.**
- **Повідомлялося про випадки раптової смерті у пацієнтів, які отримували нілотиніб *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.3)]*. Не слід застосовувати нілотиніб пацієнтам із гіпокаліємією, гіпомагніємією або синдромом подовженого інтервалу QT *[див. «Протипоказання»(4), «Застереження та запобіжні заходи» (5.2)]*.**
- **Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, які, як відомо, подовжують інтервал QT, та потужних інгібіторів CYP3A4 *[див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1, 7.2)]*.**
- **Слід уникати прийому їжі протягом 2 годин до та 1 години після прийому дози *[див. «Дозування дта спосіб застосування» (2.1)]*.**

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1.1 Дорослі та діти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ

Капсули нілотинібу показані для лікування дорослих та дітей віком від 1 року з уперше діагностованою хронічною мієлоїдною лейкемією з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+ ХМЛ) у хронічній фазі.

1.2 Дорослі пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентними до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії

Капсули нілотинібу показані для лікування дорослих пацієнтів із хронічною фазою та фазою акселерації хронічної мієлоїдної лейкемії з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+ ХМЛ), резистентної до попередньої терапії, що включала іматиніб, або у разі непереносимості такої терапії.

1.3 Діти з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії

Капсули нілотинібу показані для лікування дітей віком від 1 року з хронічною фазою хронічної мієлоїдної лейкемії з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+ ХМЛ), резистентною до попередньої терапії інгібітором тирозинкінази (ІТК), або у разі непереносимості такої терапії.

Додаткова інформація щодо застосування у дітей затверджена для капсул ТАСИГНА (нілотиніб) компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн. Однак у зв'язку з виключними правами на реалізацію, що належать компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн, ця інформація щодо застосування у дітей не включена до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

2 ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

2.1 Рекомендована доза

Капсули нілотинібу слід приймати двічі на добу з інтервалом приблизно 12 годин натщесерце. Не слід приймати їжу принаймні протягом 2 годин до прийому дози та принаймні протягом 1 години після прийому дози. Пацієнтам слід рекомендувати ковтати капсули цілими, запиваючи водою *[див. «Застережання у рамці», «Клінічна фармакологія» (12.3)]*.

Пацієнтам, які не можуть проковтнути капсули, вміст кожної капсули можна змішати з 1 чайною ложкою яблучного пюре (протертого яблука). Суміш слід прийняти негайно (протягом 15 хвилин) та не зберігати для подальшого використання *[див. «Клінічна фармакологія» (12.3)]*.

Капсули нілотинібу можна застосовувати у комбінації з гемопоетичними факторами росту, такими як еритропоетин або G-CSF, за наявності клінічних показань. Капсули нілотинібу можна застосовувати разом із гідроксисечовиною або анагрелідом за наявності клінічних показань.

Дозування у дорослих пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ

Рекомендована доза капсул нілотинібу становить 300 мг перорально двічі на добу.

Дозування у дорослих пацієнтів з Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії

Рекомендована доза капсул нілотинібу становить 400 мг перорально двічі на добу.

Дозування у дітей з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ або з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії чи з непереносимістю попередньої терапії

Рекомендована доза капсул нілотинібу для дітей становить 230 мг/м² перорально двічі на добу з округленням до найближчої дози, кратної 50 мг (максимальна разова доза — 400 мг) (див. таблицю 1). За потреби необхідну дозу отримують шляхом комбінування капсул нілотинібу різного дозування. Лікування слід продовжувати доти, доки спостерігається клінічна користь, або до виникнення

неприйнятної токсичності.

Таблиця 1. Дозування капсул нілотинібу у дітей (230 мг/м² двічі на добу, максимальна разова доза — 400 мг)

Площа поверхні тіла	**Разова доза**	**Загальна добова доза**
До 0.32 $м^2$	50 мг	100 мг
0.33–0.54 $м^2$	100 мг	200 мг
0.55–0.76 $м^2$	150 мг	300 мг
0.77–0.97 $м^2$	200 мг	400 мг
0.98–1.19 $м^2$	250 мг	500 мг
1.20–1.41 $м^2$	300 мг	600 мг
1.42–1.63 $м^2$	350 мг	700 мг
≥1.64 $м^2$	400 мг	800 мг

Додаткова інформація щодо застосування у дітей затверджена для капсул ТАСИГНА (нілотиніб) компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн. Однак у зв'язку з виключними правами на реалізацію, що належать компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн, ця інформація щодо застосування у дітей не включена до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

2.2 Припинення лікування після досягнення стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) на тлі застосування капсул нілотинібу

Відбір пацієнтів

Відповідність критеріям для припинення лікування

Пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ із типовими транскриптами BCR-ABL, які приймали капсули нілотинібу щонайменше протягом 3 років та досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5, що відповідає BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS), можуть відповідати критеріям для припинення лікування [див. «Клінічні дослідження» (14.3, 14.4)]. Інформація щодо дозволених FDA тестів для виявлення та кількісного визначення транскриптів BCR-ABL з метою визначення відповідності критеріям для припинення лікування доступна за адресою http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

Пацієнти з типовими транскриптами BCR-ABL (e13a2/b2a2 або e14a2/b3a2), які відповідають критеріям стійкої MR4.5, відповідають критеріям для припинення застосування капсул нілотинібу. Після припинення лікування необхідно продовжувати моніторинг пацієнтів щодо можливої втрати молекулярної ремісії. Для послідовного моніторингу рівнів молекулярної відповіді під час лікування та після його припинення слід використовувати той самий дозволений FDA тест.

Слід розглянути можливість припинення лікування у пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ, які:

- отримували лікування капсулами нілотинібу протягом щонайменше 3 років;
  підтримували молекулярну відповідь на рівні не нижче MR4.0 (що відповідає BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) протягом одного року до припинення лікування;
- досягли MR4.5 за результатами останньої оцінки, проведеної безпосередньо перед припиненням лікування;
- мають підтверджену експресію типових транскриптів (e13a2/b2a2 або e14a2/b3a2);
- не мають в анамнезі фази акселерації або бластного кризу;
- не мають в анамнезі попередніх спроб припинення лікування з метою досягнення ремісії без лікування, які призвели до рецидиву.

Слід розглянути можливість припинення лікування у пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до іматинібу, або з непереносимістю іматинібу, які досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) на тлі застосування капсул нілотинібу та які:

- отримували лікування капсулами нілотинібу протягом щонайменше 3 років;
- до початку лікування капсулами нілотинібу отримували лікування лише іматинібом;
- досягли молекулярної відповіді MR4.5 (що відповідає BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS);
- підтримували MR4.5 протягом щонайменше одного року безпосередньо перед припиненням лікування;
- мають підтверджену експресію типових транскриптів BCR-ABL (e13a2/b2a2 або e14a2/b3a2);
- не мають в анамнезі фази акселерації або бластного кризу;
- не мають в анамнезі попередніх спроб припинення лікування з метою досягнення ремісії без лікування, які призвели до рецидиву.

Слід контролювати рівні транскриптів BCR-ABL та проводити загальний аналіз крові (ЗАК) з лейкоцитарною формулою у пацієнтів, які припинили лікування капсулами нілотинібу, щомісяця протягом першого року, потім кожні 6 тижнів протягом другого року та кожні 12 тижнів надалі *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.16)]*.

У разі втрати MR4.0 (що відповідає BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) під час фази без лікування слід контролювати рівні транскриптів BCR-ABL кожні 2 тижні, доки рівні BCR-ABL не залишатимуться нижчими за рівень великої молекулярної відповіді [(BMB), що відповідає MR3.0 або BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS] протягом 4 послідовних вимірювань. Після цього пацієнт може повернутися до початкового графіка моніторингу.

2.3 Поновлення лікування у пацієнтів, які втратили молекулярну відповідь після припинення терапії капсулами нілотинібу

- Пацієнти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ, які втратили BMB, повинні поновити лікування протягом 4 тижнів у дозі, що застосовувалася до припинення терапії *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.16)]*. Пацієнтам, які поновлюють терапію капсулами нілотинібу, слід щомісяця контролювати рівні транскриптів BCR-ABL до відновлення великої молекулярної відповіді, а надалі — кожні 12 тижнів.
- Пацієнти, резистентні до попереднього лікування, що включало іматиніб, або з непереносимістю такого лікування, з підтвердженою втратою MR4.0 (2 послідовні вимірювання з інтервалом щонайменше 4 тижні, що свідчать про втрату MR4.0) або втратою BMB повинні поновити лікування протягом 4 тижнів у дозі, що застосовувалася до припинення терапії *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.16)]*. Пацієнтам, які поновлюють терапію капсулами нілотинібу, слід щомісяця контролювати рівні транскриптів BCR-ABL до відновлення попередньої великої молекулярної відповіді або MR4.0, а надалі — кожні 12 тижнів.

2.4 Коригування дози у разі подовження інтервалу QT

Коригування дози у разі подовження інтервалу QT наведено в таблиці 2 *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.2), «Клінічна фармакологія» (12.2)]*.

Таблиця 2. Коригування дози у дорослих та дітей з подовженням інтервалу QT

Ступінь подовження QTc	**Коригування дози**
ЕКГ з QTc понад 480 мс	1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу та визначити рівні калію і магнію в сироватці крові; якщо вони нижчі за нижню межу норми, скоригувати їх шляхом застосування препаратів калію та/або магнію до досягнення значень у межах норми. Необхідно переглянути одночасне застосування лікарських засобів. 2. Якщо QTcF зменшиться до < 450 мс та становитиме не більше ніж на 20 мс від вихідного значення, протягом 2 тижнів поновити прийом у попередній дозі. 3. Якщо через 2 тижні QTcF становить від 450 мс до 480 мс, знизити дозу до 400 мг один раз на добу у дорослих та до 230 мг/м² один раз на добу у дітей. 4. Припинити лікування капсулами нілотинібу, якщо після зниження дози до 400 мг один раз на добу у дорослих та до 230 мг/м² один раз на добу у дітей QTcF знову перевищує 480 мс. 5. Приблизно через 7 днів після будь-якого коригування дози слід повторно провести ЕКГ.

Скорочення: ЕКГ — електрокардіограма.

2.5 Коригування дози у разі мієлосупресії

При гематологічній токсичності (нейтропенії, тромбоцитопенії), не пов'язаній з основною лейкемією, слід тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу або знизити їх дозу (таблиця 3) *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.1)]*.

Таблиця 3. Коригування дози при нейтропенії та тромбоцитопенії

Діагноз	**Ступінь мієлосупресії**	**Коригування дози**
Дорослі пацієнти з: • уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, які отримують 300 мг двічі на добу; • Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або фазі акселерації, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, які отримують 400 мг двічі на добу.	АКН < 1,0 × 10⁹/л та/або кількість тромбоцитів < 50 × 10⁹/л	1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу та контролювати показники крові. 2. Відновити застосування препарату протягом 2 тижнів у попередній дозі за умови, що АКН > 1,0 × 10⁹/л та кількість тромбоцитів > 50 × 10⁹/л. 3. Якщо показники крові залишаються низькими протягом більше ніж 2 тижнів, знизити дозу до 400 мг один раз на добу.

Діти з: • уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, які отримують 230 мг/м² двічі на добу; • Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії, які отримують 230 мг/м² двічі на добу;	АКН < 1,0 × 10^9/л та/або кількість тромбоцитів < 50 × 10^9/л	1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу та контролювати показники крові. 2. Відновити застосування препарату протягом 2 тижнів у попередній дозі за умови, що АКН > 1,5 × 10^9/л та кількість тромбоцитів > 75 × 10^9/л. 3. Якщо показники крові залишаються низькими протягом більше ніж 2 тижнів, може знадобитися зниження дози до 230 мг/м² один раз на добу. 4. Якщо після зниження дози мієлосупресія виникає повторно, слід розглянути можливість припинення лікування..

Скорочення: АКН — абсолютна кількість нейтрофілів; Ph+ ХМЛ — хронічна мієлоїдна лейкемія з позитивною філадельфійською хромосомою.

2.6 Коригування дози у разі окремих негематологічних відхилень лабораторних показників та інших видів токсичності

Коригування дози у разі підвищення рівнів ліпази, амілази, білірубіну та/або печінкових трансаміназ наведено в таблиці 4 *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.5, 5.6), «Побічні реакції» (6.1)]*.

Таблиця 4. Коригування дози у разі окремих негематологічних відхилень лабораторних показників

Ступінь негематологічного відхилення лабораторних показників	Коригування дози
Підвищення рівня ліпази або амілази в сироватці крові до ≥ 3-го ступеня	Дорослі пацієнти: 1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу та контролювати рівень ліпази або амілази в сироватці крові. 2. Відновити застосування препарату у дозі 400 мг один раз на добу, якщо рівень ліпази або амілази в сироватці крові знизиться до 1-го ступеня або нижче.

	Діти: 1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу, доки ступінь лабораторного відхилення не знизиться до 1-го ступеня або нижче. 2. Відновити застосування препарату у дозі 230 мг/м² один раз на добу, якщо попередня доза становила 230 мг/м² двічі на добу; припинити лікування, якщо попередня доза становила 230 мг/м² один раз на добу
Підвищення рівня білірубіну до 3-го ступеня або вище у дорослих та до 2-го ступеня або вище у дітей	Дорослі пацієнти: 1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу та контролювати рівень білірубіну. 2. Відновити застосування препарату у дозі 400 мг один раз на добу, якщо ступінь підвищення рівня білірубіну знизиться до 1-го ступеня або нижче. Діти: 1.Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу, доки ступінь лабораторного відхилення не знизиться до 1-го ступеня або нижче. 2. Відновити застосування препарату у дозі 230 мг/м² один раз на добу, якщо попередня доза становила 230 мг/м² двічі на добу; припинити лікування, якщо попередня доза становила 230 мг/м² один раз на добу, а зниження ступеня лабораторного відхилення до 1-го ступеня або нижче триває більше 28 днів.
Підвищення рівнів печінкових трансаміназ до 3-го ступеня або вище	Дорослі пацієнти: 1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу та контролювати рівні печінкових трансаміназ. 2. Відновити застосування препарату у дозі 400 мг один раз на добу, якщо ступінь підвищення рівнів печінкових трансаміназ знизиться до 1-го ступеня або нижче Діти: 1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу, доки ступінь лабораторного відхилення не знизиться до 1-го ступеня або нижче. 2. Відновити застосування препарату у дозі 230 мг/м² один раз на добу, якщо попередня доза становила 230 мг/м² двічі на добу; припинити лікування, якщо попередня доза становила 230 мг/м² один раз на добу, а зниження ступеня лабораторного відхилення до 1-го ступеня або нижче триває більше 28 днів.

У разі розвитку клінічно значущої негематологічної токсичності помірного або тяжкого ступеня (включаючи клінічно тяжку затримку рідини) коригування дози слід проводити відповідно до таблиці 5

[див. «Побічні реакції» (6.1)].

Таблиця 5. Коригування дози у разі інших проявів негематологічної токсичності

Ступінь «іншої негематологічної токсичності»	**Коригування дози**
Інша клінічно значуща негематологічна токсичність помірного або тяжкого ступеня	Дорослі пацієнти: 1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу до зникнення токсичності. 2. Відновити застосування препарату у дозі 400 мг один раз на добу, якщо попередня доза становила 300 мг двічі на добу у дорослих пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ-ХФ або 400 мг двічі на добу у дорослих пацієнтів з ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії. 3. Припинити лікування, якщо попередня доза у дорослих пацієнтів становила 400 мг один раз на добу. 4. Якщо це клінічно доцільно, розглянути можливість повторного підвищення дози до 300 мг двічі на добу (уперше діагностована Ph+ ХМЛ-ХФ) або до 400 мг двічі на добу (Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентна до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії). Діти: 1. Тимчасово припинити прийом капсул нілотинібу до зникнення токсичності. 2. Відновити застосування препарату у дозі 230 мг/м² один раз на добу, якщо попередня доза становила 230 мг/м² двічі на добу; припинити лікування, якщо попередня доза становила 230 мг/м² один раз на добу. 3. Якщо це клінічно доцільно, розглянути можливість повторного підвищення дози до 230 мг/м² двічі на добу.

Скорочення: ХМЛ-ФА — хронічна мієлоїдна лейкемія у фазі акселерації; ХМЛ-ХФ — хронічна мієлоїдна лейкемія у хронічній фазі; Ph+ — позитивна філадельфійська хромосома..

2.7 Коригування дози у разі порушення функції печінки

За можливості слід розглянути альтернативні методи лікування. Якщо капсули нілотинібу необхідно застосовувати пацієнтам із порушенням функції печінки, слід розглянути таке зниження дози *[див. «Застосування в особливих групах пацієнтів» (8.7)]:*

Таблиця 6. Коригування дози у дорослих пацієнтів із порушенням функції печінки

Діагноз	**Ступінь порушення функції печінки**	**Коригування дози**
Уперше діагностована Ph+ ХМЛ у хронічній фазі	Легкий (клас А за Чайлдом–П'ю), помірний (клас В за Чайлдом–П'ю) або тяжкий (клас С за Чайлдом–П'ю)	Знизити дозу до 200 мг двічі на добу. Збільшити дозу до 300 мг двічі на добу залежно від переносимості.

Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або фазі акселерації, резистентна до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії	Легкий або помірний	Знизити дозу до 300 мг двічі на добу. Збільшити дозу до 400 мг двічі на добу залежно від переносимості.
	Тяжкий	Знизити дозу до 200 мг двічі на добу. Збільшити дозу до 300 мг двічі на добу, а потім до 400 мг двічі на добу залежно від переносимості.

2.8 Коригування дози при одночасному застосуванні потужних інгібіторів CYP3A4

Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів CYP3A4. Якщо лікування будь-яким із цих препаратів є необхідним, слід тимчасово припинити терапію капсулами нілотинібу. Якщо пацієнтам необхідно одночасно застосовувати потужний інгібітор CYP3A4, дозу слід знизити до 300 мг один раз на добу у пацієнтів із Ph+ ХМЛ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, або до 200 мг один раз на добу у пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ. Однак клінічні дані щодо такого коригування дози у пацієнтів, які отримують потужні інгібітори CYP3A4, відсутні. Якщо застосування потужного інгібітора припинено, перед підвищенням дози капсул нілотинібу до показаної дози слід передбачити період відміни. Пацієнтів, які не можуть уникнути застосування потужних інгібіторів CYP3A4, слід ретельно контролювати щодо подовження інтервалу QT *[див. «Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи» (5.2), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1, 7.2), «Клінічна фармакологія» (12.3)]*.

3 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ДОЗУВАННЯ

Капсули:

- **50 мг:** непрозорий корпус світло-жовтого кольору та непрозора кришечка червоного кольору з написом «MN5», нанесеним чорним чорнилом.
- **150 мг:** непрозорий корпус червоного кольору та непрозора кришечка червоного кольору з написом «MN4», нанесеним чорним чорнилом.
- **200 мг:** непрозорий корпус світло-жовтого кольору та непрозора кришечка світло-жовтого кольору з написом «MN3», нанесеним чорним чорнилом.

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Нілотиніб протипоказаний пацієнтам із гіпокаліємією, гіпомагніємією або синдромом подовженого інтервалу QT *[див. «Застереження в рамці»]*.

5 ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

5.1 Мієлосупресія

Лікування нілотинібом може спричиняти тромбоцитопенію, нейтропенію та анемію 3-го/4-го ступеня. Загальний аналіз крові (ЗАК) слід проводити кожні 2 тижні протягом перших 2 місяців, а надалі — щомісяця або за клінічними показаннями. Мієлосупресія, як правило, була оборотною та

контрольованою шляхом тимчасового припинення застосування нілотинібу або зниження дози *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.5)]*.

5.2 Подовження інтервалу QT

Було показано, що нілотиніб подовжує реполяризацію шлуночків серця, яку оцінюють за інтервалом QT на поверхневій електрокардіограмі (ЕКГ), залежно від концентрації *[див. «Побічні реакції» (6.1), «Клінічна фармакологія» (12.2)]*. Подовження інтервалу QT може призвести до розвитку шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsade de pointes*), яка може призвести до синкопе, судом та/або смерті ЕКГ слід проводити до початку лікування, через 7 днів після початку застосування нілотинібу, а надалі — періодично за клінічними показаннями та після коригування дози *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.4), «Застереження та запобіжні заходи» (5.12)]*.

Нілотиніб не слід застосовувати пацієнтам із гіпокаліємією, гіпомагніємією або синдромом подовженого інтервалу QT. До початку застосування нілотинібу та періодично надалі слід визначати рівні електролітів, кальцію та магнію в крові. Гіпокаліємію або гіпомагніємію необхідно скоригувати до початку застосування нілотинібу, а рівні цих електролітів слід періодично контролювати під час терапії *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.12)]*.

Значне подовження інтервалу QT може виникнути у разі неналежного прийому нілотинібу з їжею та/або потужними інгібіторами CYP3A4 та/або лікарськими засобами з відомою здатністю подовжувати інтервал QT. Тому слід уникати прийому препарату разом з їжею та одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A4 та/або лікарськими засобами з відомою здатністю подовжувати інтервал QT *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.1), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1, 7.2)]*. За наявності гіпокаліємії та гіпомагніємії інтервал QT може додатково *подовжуватися [див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.7, 5.12)]*.

5.3 Раптові смерті

У клінічних дослідженнях за участю 5661 пацієнта раптові смерті були зареєстровані у 0,3 % пацієнтів із ХМЛ, які отримували нілотиніб. Виникнення деяких із цих випадків відносно невдовзі після початку застосування нілотинібу дає підстави припускати, що порушення реполяризації шлуночків могли сприяти їх виникненню.

5.4 Серцеві та артеріальні судинні оклюзійні явища

Про серцево-судинні явища, включаючи артеріальні судинні оклюзійні явища, повідомлялося у рандомізованому клінічному дослідженні за участю пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ; такі явища також спостерігалися у післяреєстраційних повідомленнях щодо пацієнтів, які отримували терапію нілотинібом *[див. «Побічні реакції» (6.1)]*. При медіанній тривалості терапії у клінічному дослідженні 60 місяців серцево-судинні явища, включаючи артеріальні судинні оклюзійні явища, виникли у 9 % та 15 % пацієнтів у групах застосування нілотинібу в дозах 300 мг та 400 мг двічі на добу відповідно та у 3,2 % пацієнтів у групі іматинібу. До них належали серцево-судинні явища, включаючи серцеві явища, пов'язані з ішемічною хворобою серця (5 % та 9 % у групах застосування нілотинібу в дозах 300 мг та 400 мг двічі на добу відповідно та 2,5 % у групі іматинібу), оклюзійне захворювання периферичних артерій (3,6 % та 2,9 % у групах застосування нілотинібу в дозах 300 мг та 400 мг двічі на добу відповідно та 0 % у групі іматинібу) та ішемічні цереброваскулярні явища (1,4 % та 3,2 % у групах застосування нілотинібу в дозах 300 мг та 400 мг двічі на добу відповідно та 0,7 % у групі іматинібу). У разі виникнення гострих ознак або симптомів серцево-судинних явищ слід рекомендувати пацієнтам негайно звернутися за медичною допомогою. Під час терапії нілотинібом слід оцінювати серцево-судинний стан пацієнтів, контролювати серцево-судинні фактори ризику та вживати заходів щодо їх корекції *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.4)]*.

5.5 Панкреатит та підвищення рівня ліпази в сироватці крові

Нілотиніб може спричиняти підвищення рівня ліпази в сироватці крові *[див. «Побічні реакції» (6.1)]*. Пацієнти з панкреатитом в анамнезі можуть мати вищий ризик підвищення рівня ліпази в сироватці крові. Якщо підвищення рівня ліпази супроводжується абдомінальними симптомами, слід тимчасово припинити прийом препарату та розглянути можливість проведення відповідних діагностичних досліджень для виключення панкреатиту *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.6)]*. Рівень ліпази в сироватці крові слід визначати щомісяця або за клінічними показаннями..

5.6 Гепатотоксичність

Нілотиніб може спричиняти гепатотоксичність, що виявляється підвищенням рівнів білірубіну, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) та лужної фосфатази. Підвищення рівнів білірубіну, АСТ та АЛТ 3-го–4-го ступеня спостерігалося частіше у дітей, ніж у дорослих пацієнтів. Слід контролювати показники функції печінки щомісяця або за клінічними показаннями *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.12)]*, а також після коригування дози *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.6)]*.

5.7 Порушення електролітного балансу

Застосування нілотинібу може спричиняти гіпофосфатемію, гіпокаліємію, гіперкаліємію, гіпокальціємію та гіпонатріємію. Необхідно скоригувати порушення електролітного балансу до початку застосування нілотинібу та під час терапії. Під час терапії слід періодично контролювати рівні цих електролітів *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.12)]*.

5.8 Синдром лізису пухлини

Повідомлялося про випадки синдрому лізису пухлини (TLS) у пацієнтів із ХМЛ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, які отримували нілотиніб. У більшості цих випадків спостерігалися прогресування злоякісного захворювання, високі показники кількості лейкоцитів (WBC) та/або зневоднення. З огляду на потенційний ризик розвитку TLS, до початку терапії нілотинібом слід забезпечити належну гідратацію та скоригувати рівень сечової кислоти.

5.9 Кровотечі

У пацієнтів із ХМЛ, які отримували нілотиніб, спостерігалися серйозні геморагічні явища, включаючи летальні випадки. У рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, в якому порівнювали нілотиніб та іматиніб, кровотечі 3-го або 4-го ступеня спостерігалися у 1,1 % пацієнтів у групі застосування нілотинібу в дозі 300 мг двічі на добу, у 1,8 % пацієнтів у групі застосування нілотинібу в дозі 400 мг двічі на добу та у 0,4 % пацієнтів у групі іматинібу. Шлунково-кишкові кровотечі спостерігалися у 2,9 % та 5 % пацієнтів у групах застосування нілотинібу в дозах 300 мг двічі на добу та 400 мг двічі на добу відповідно та у 1,4 % пацієнтів у групі іматинібу. Явища 3-го або 4-го ступеня спостерігалися у 0,7 % та 1,4 % пацієнтів у групах застосування нілотинібу в дозах 300 мг двічі на добу та 400 мг двічі на добу відповідно та у жодного пацієнта в групі іматинібу. **Слід контролювати ознаки та симптоми кровотечі та за необхідності проводити відповідне лікування.**

5.10 Тотальна гастректомія

Оскільки у пацієнтів після тотальної гастректомії експозиція нілотинібу знижується, слід проводити більш частий моніторинг таких пацієнтів. У пацієнтів після тотальної гастректомії слід розглянути можливість підвищення дози або застосування альтернативної терапії *[див. «Клінічна фармакологія» (12.3)]*.

5.11 Лактоза

Оскільки капсули містять лактозу, нілотиніб не рекомендується пацієнтам із такими рідкісними спадковими порушеннями: непереносимістю галактози, тяжкою лактазною недостатністю з тяжким ступенем непереносимості продуктів, що містять лактозу, або глюкозо-галактозною мальабсорбцією.

5.12 Моніторинг лабораторних показників

Загальний аналіз крові слід проводити кожні 2 тижні протягом перших 2 місяців, а надалі — щомісяця. Перед початком терапії та періодично надалі слід проводити біохімічні дослідження, включаючи визначення рівнів електролітів, кальцію, магнію, печінкових ферментів, показників ліпідного профілю та глюкози. Електрокардіограми слід проводити до початку лікування, через 7 днів після його початку та періодично надалі, а також після коригування дози *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.2)]*. Слід періодично контролювати ліпідний профіль та рівень глюкози протягом першого року терапії нілотинібом та щонайменше один раз на рік під час тривалої терапії. Якщо для лікування підвищених рівнів ліпідів необхідне застосування будь-якого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази (гіполіпідемічного засобу), перед початком терапії слід оцінити потенційну можливість взаємодії між лікарськими засобами, оскільки деякі інгібітори ГМГ-КоА-редуктази метаболізуються за участю CYP3A4 *[див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1)]*. Рівень глюкози слід визначати до початку лікування нілотинібом та контролювати під час лікування за клінічними показаннями. Якщо результати досліджень свідчать про необхідність терапії, лікарям слід дотримуватися місцевих стандартів медичної практики та настанов щодо лікування.

5.13 Затримка рідини

У рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі тяжка (3-го або 4-го ступеня) затримка рідини спостерігалася у 3,9 % та 2,9 % пацієнтів, які отримували нілотиніб у дозах 300 мг двічі на добу та 400 мг двічі на добу відповідно, та у 2,5 % пацієнтів, які отримували іматиніб. Випоти (включаючи плевральний випіт, перикардіальний випіт, асцит) або набряк легень спостерігалися у 2,2 % та 1,1 % пацієнтів, які отримували нілотиніб у дозах 300 мг двічі на добу та 400 мг двічі на добу відповідно, та у 2,1 % пацієнтів, які отримували іматиніб. Випоти були тяжкими (3-го або 4-го ступеня) у 0,7 % та 0,4 % пацієнтів, які отримували нілотиніб у дозах 300 мг двічі на добу та 400 мг двічі на добу відповідно, та у жодного пацієнта, який отримував іматиніб. Подібні явища також спостерігалися у післяреєстраційних повідомленнях. Під час лікування нілотинібом слід контролювати стан пацієнтів щодо ознак тяжкої затримки рідини (наприклад, неочікуваного швидкого збільшення маси тіла або набряку) та симптомів порушення функції дихальної або серцево-судинної системи (наприклад, задишки); слід встановити причину та проводити відповідне лікування.

5.14 Вплив на ріст та розвиток у дітей

Повідомлялося про затримку росту у дітей з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, які отримували нілотиніб. У клінічному дослідженні за участю 58 дітей з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі з медіанною тривалістю експозиції 56,7 місяця уповільнення росту (перетин щонайменше двох основних перцентильних ліній зросту від вихідного рівня) спостерігалося у восьми пацієнтів: п'ять (9 %) перетнули дві основні перцентильні лінії від вихідного рівня, а троє (5 %) — три основні перцентильні лінії від вихідного рівня

(перцентильні лінії: 5-та, 10-та, 25-та, 50-та, 75-та, 90-та та 95-та). Уповільнення росту було більш вираженим у дітей віком до 12 років на вихідному рівні. Побічні реакції, пов'язані із затримкою росту, були зареєстровані у 3 пацієнтів (5 %). Слід контролювати ріст та розвиток дітей, які отримують лікування нілотинібом.

5.15 Ембріофетальна токсичність

На підставі результатів досліджень на тваринах та механізму дії нілотиніб може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітною жінкою. У дослідженнях репродуктивної токсичності на тваринах застосування нілотинібу вагітним щурам і кролицям у період органогенезу призводило до несприятливих наслідків для розвитку, включаючи ембріофетальну летальність/вплив на плід (малі ниркові сосочки, набряк плода та зміни скелета) у щурів, а також збільшення кількості резорбцій плодів і зміни скелета плода у кролиць при значеннях площі під кривою (AUC) у самок, що приблизно у 2 та 0,5 раза відповідно перевищували AUC у пацієнтів, які отримували рекомендовану дозу.
Вагітних жінок слід поінформувати про потенційний ризик для плода. Жінкам репродуктивного потенціалу слід рекомендувати застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування та протягом 14 днів після прийому останньої дози *[див. «Застосування в особливих групах пацієнтів» (8.1, 8.3), «Клінічна фармакологія» (12.1)]*.

5.16 Моніторинг рівнів транскриптів BCR-ABL

Моніторинг рівнів транскриптів BCR-ABL у пацієнтів, які припинили лікування нілотинібом
Рівні транскриптів BCR-ABL у пацієнтів, які відповідають критеріям для припинення лікування, слід контролювати за допомогою дозволеного FDA тесту, валідованого для визначення рівнів молекулярної відповіді з чутливістю щонайменше MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS). У пацієнтів, які припинили терапію нілотинібом, слід визначати рівні транскриптів BCR-ABL щомісяця протягом одного року, потім кожні 6 тижнів протягом другого року, а надалі — кожні 12 тижнів протягом періоду припинення лікування *[див. «Клінічні дослідження» (14.3, 14.4), «Дозування та спосіб застосування» (2.2)]*.
Пацієнти з уперше діагностованим захворюванням повинні поновити терапію нілотинібом протягом 4 тижнів після втрати великої молекулярної відповіді [(BMB), що відповідає MR3.0 або BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS].
Пацієнти, резистентні до попереднього лікування, що включало іматиніб, або з непереносимістю такого лікування повинні поновити терапію нілотинібом протягом 4 тижнів після втрати BMB або підтвердженої втрати MR4.0 (два послідовні вимірювання з інтервалом щонайменше 4 тижні, що свідчать про втрату MR4.0, яка відповідає BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS).
Пацієнтам, які не досягли BMB через три місяці після поновлення лікування, слід провести тестування на мутації кіназного домену BCR-ABL.
Моніторинг рівнів транскриптів BCR-ABL у пацієнтів, які поновили терапію після втрати молекулярної відповіді
У пацієнтів, які поновили лікування нілотинібом через втрату молекулярної відповіді, слід контролювати загальний аналіз крові (ЗАК) та рівні транскриптів BCR-ABL кожні 4 тижні до відновлення великої молекулярної відповіді, а потім — кожні 12 тижнів.

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Під час застосування нілотинібу можуть виникати наведені нижче клінічно значущі побічні реакції, які більш детально розглядаються в інших розділах інформації щодо застосування:

- Мієлосупресія *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.1)]*
- Подовження інтервалу QT *[див. «Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи»*

(5.2)]

- Раптові смерті *[див. «Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи» (5.3)]*
- Серцеві та артеріальні судинні оклюзійні явища *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.4)]*
- Панкреатит та підвищення рівня ліпази в сироватці крові *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.5)]*
- Гепатотоксичність *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.6)]*
- Порушення електролітного балансу *[див. Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи» (5.7)]*
- Кровотечі *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.9)]*
- Затримка рідини *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.13)]*

6.1 Досвід клінічних випробувань

Оскільки клінічні випробування проводяться в дуже різних умовах, частоту побічних реакцій, що спостерігаються в клінічних випробуваннях одного лікарського засобу, не можна безпосередньо порівнювати з частотою побічних реакцій у клінічних випробуваннях іншого лікарського засобу, і вона може не відображати частоту, що спостерігається на практиці.

У дорослих пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ

Наведені нижче дані відображають експозицію нілотинібу в рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, які отримували рекомендовану дозу 300 мг двічі на добу (n = 279). Медіана тривалості лікування в групі застосування нілотинібу в дозі 300 мг двічі на добу становила 61 місяць (діапазон — від 0,1 до 71 місяця). Медіана фактичної інтенсивності дози в групі застосування нілотинібу в дозі 300 мг двічі на добу становила 593 мг/добу.

Найпоширенішими (частіше ніж у 10 % випадків) негематологічними побічними реакціями на лікарський засіб були висип, свербіж, головний біль, нудота, стомлюваність, алопеція, міалгія та біль у верхній частині живота. Запор, діарея, сухість шкіри, м'язові спазми, артралгія, біль у животі, периферичний набряк, блювання та астенія спостерігалися рідше (не більше ніж у 10 % та більше ніж у 5 % випадків), мали легкий або помірний ступінь тяжкості, піддавалися контролю та, як правило, не потребували зниження дози.

Збільшення QTcF більш ніж на 60 мс порівняно з вихідним значенням спостерігалося в 1 пацієнта (0,4 %) у групі лікування нілотинібом у дозі 300 мг двічі на добу. У жодного пацієнта під час застосування досліджуваного препарату абсолютне значення QTcF не перевищувало 500 мс.

Найпоширенішими гематологічними побічними реакціями на лікарський засіб (усіх ступенів) були прояви мієлосупресії, зокрема тромбоцитопенія (18 %), нейтропенія (15 %) та анемія (8 %). Лабораторні відхилення 3-го/4-го ступеня наведено в таблиці 9.

Припинення лікування через побічні реакції, незалежно від їхнього зв'язку з досліджуваним препаратом, спостерігалося у 10 % пацієнтів.

У дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії

В одногруповому відкритому багатоцентровому клінічному дослідженні загалом 458 пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентною до щонайменше однієї попередньої терапії, що включала іматиніб, або з непереносимістю такої терапії (ХМЛ-ХФ = 321; ХМЛ-ФА = 137) отримували лікування у рекомендованій дозі 400 мг двічі на добу.

Медіана тривалості експозиції у днях для пацієнтів із ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА становила відповідно 561 (діапазон — від 1 до 1096) та 264 (діапазон — від 2 до 1160). Медіана інтенсивності дози для пацієнтів із ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА становила відповідно 789 мг/добу (діапазон — від 151 до 1110) та 780 мг/добу (діапазон — від 150 до 1149), що відповідало запланованому режиму дозування 400 мг двічі на добу. Медіана сумарної тривалості перерв у лікуванні в днях у пацієнтів із ХМЛ-ХФ становила 20 (діапазон — від 1 до 345), а медіана тривалості перерв у лікуванні в днях у пацієнтів із ХМЛ-ФА — 23 (діапазон — від 1 до 234).

У пацієнтів із ХМЛ-ХФ найчастіше повідомлялося про такі негематологічні побічні реакції на лікарський засіб (≥ 10 %): висип, свербіж, нудота, стомлюваність, головний біль, запор, діарея, блювання та міалгія. Поширеними серйозними побічними реакціями, пов'язаними з лікарським засобом (≥ 1 % і < 10 %), були тромбоцитопенія, нейтропенія та анемія.

У пацієнтів із ХМЛ-ФА найчастіше повідомлялося про такі негематологічні побічні реакції на лікарський засіб (≥ 10 %): висип, свербіж та стомлюваність. Поширеними серйозними побічними реакціями на лікарський засіб (≥ 1 % і < 10 %) були тромбоцитопенія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, пневмонія, лейкопенія, внутрішньочерепна кровотеча, підвищення рівня ліпази та гарячка.

Були зареєстровані випадки раптової смерті та подовження інтервалу QT. Максимальна середня зміна QTcF від вихідного значення у рівноважному стані становила 10 мс. Збільшення QTcF більш ніж на 60 мс порівняно з вихідним значенням спостерігалося у 4,1 % пацієнтів, а QTcF понад 500 мс — у 4 пацієнтів (менше ніж 1 %) *[див. «Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи» (5.2, 5.3), «Клінічна фармакологія» (12.2)]*.

Припинення лікування через побічні реакції на лікарський засіб спостерігалося у 16 % пацієнтів із ХМЛ-ХФ та у 10 % пацієнтів із ХМЛ-ФА.

Побічні реакції, про які повідомляли найчастіше

У таблицях 7 та 8 наведено відсоток дорослих пацієнтів, у яких спостерігалися негематологічні побічні реакції (за винятком лабораторних відхилень), незалежно від їхнього зв'язку з досліджуваним препаратом. Наведено побічні реакції, про які повідомляли у понад 10 % дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше 1 дозу нілотинібу.

Таблиця 7. Побічні негематологічні реакції, про які повідомляли найчастіше (незалежно від зв'язку з досліджуваним препаратом), у дорослих пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ (≥ 10 % у групах застосування нілотинібу в дозі 300 мг двічі на добу або іматинібу в дозі 400 мг один раз на добу) — аналіз за 60 місяців[a]

		Пацієнти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ			
		Нілотиніб 300 мг двічі на добу	Іматиніб 400 мг один раз на добу	Нілотиніб 300 мг двічі на добу	Іматиніб 400 мг один раз на добу
		N =279	N =280	N =279	N =280
Система органів та побічна реакція		**Усі ступені (%)**		**Ступені 3/4 за критеріями CTC[b] (%)**	
Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин	Висип	38	19	<1	2
	Свербіж	21	7	<1	0
	Алопеція	13	7	0	0
	Сухість шкіри	12	6	0	0

Розлади з боку шлунково–кишкового тракту	Нудота	22	41	2	2
	Запор	20	8	<1	0
	Діарея	19	46	1	4
	Блювання	15	27	<1	<1
	Біль у верхній частині живота	18	14	1	<1
	Біль у животі	15	12	2	0
	Диспепсія	10	12	0	0
Розлади з боку нервової системи	Головний біль	32	23	3	<1
	Запаморочення	12	11	<1	<1
Загальні розлади та розлади, пов'язані зі способом застосування	Стомлюваність	23	20	1	1
	Гарячка	14	13	<1	0
	Астенія	14	12	<1	0
	Периферичні набряки	9	20	<1	0
	Набряк обличчя	<1	14	0	<1
Розлади з боку скелетно–м'язових та сполучних тканин	Міалгія	19	19	<1	<1
	Артралгія	22	17	<1	<1
	М'язові спазми	12	34	0	1
	Біль у кінцівках	15	16	<1	<1
	Біль у спині	19	17	1	1
Розлади дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Кашель	17	13	0	0

	Біль у ротоглотці	12	6	0	0
	Задишка	11	6	2	<1
Інфекції та інвазії	Назофарингіт	27	21	0	0
	Інфекція верхніх дихальних шляхів	17	14	<1	0
	Грип	13	9	0	0
	Гастроентерит	7	10	0	<1
Розлади з боку органів зору	Набряк повік	1	19	0	<1
	Періорбітальний набряк	<1	15	0	0
Психіатричні розлади	Безсоння	11	9	0	0
Судинні розлади	Гіпертензія	10	4	1	<1

Скорочення: ХМЛ-ХФ — хронічна мієлоїдна лейкемія у хронічній фазі; Ph+ — позитивна філадельфійська хромосома.
[a]За винятком лабораторних відхилень.

[b]Загальні термінологічні критерії Національного інституту раку (NCI) щодо побічних явищ (CTC), версія 3.0.

Таблиця 8. Побічні негематологічні реакції, про які повідомляли найчастіше, у дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, які отримували нілотиніб у дозі 400 мг двічі на добу (незалежно від зв'язку з досліджуваним препаратом) (10 % або більше в будь-якій групі) — аналіз за 24 місяці[a]

Система органів та побічна реакція		**ХМЛ-ХФ N =321**		**ХМЛ-ФА N =137**	
		Усі ступені (%)	**Ступені 3/4 за CTC[b] (%)**	**Усі ступені (%)**	**Ступені 3/4 за CTC[b] (%)**
Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин	Висип	36	2	29	0

	Свербіж	32	<1	20	0
	Нічна пітливість	12	<1	27	0
	Алопеція	11	0	12	0
Розлади з боку шлунково–кишкового тракту	Нудота	37	1	22	<1
	Запор	26	<1	19	0
	Діарея	28	3	24	2
	Блювання	29	<1	13	0
	Біль у животі	15	2	16	3
	Біль у верхній частині живота	14	<1	12	<1
	Диспепсія	10	<1	4	0
Розлади з боку нервової системи	Головний біль	35	2	20	1
Загальні розлади та розлади, пов'язані зі способом застосування	Стомлюваність	32	3	23	<1
	Гарячка	22	<1	28	2
	Астенія	16	0	14	1
	Периферичні набряки	15	<1	12	0
Розлади з боку скелетно–м'язових та сполучних тканин	Міалгія	19	2	16	<1
	Артралгія	26	2	16	0
	М'язові спазми	13	<1	15	0
	Біль у кістках	14	<1	15	2
	Біль у кінцівках	20	2	18	1
	Біль у спині	17	2	15	<1

	Скелетно-м'язовий біль	11	<1	12	1
Розлади дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Кашель	27	<1	18	0
	Задишка	15	2	9	2
	Біль у ротоглотці	11	0	7	0
Інфекції та інвазії	Назофарингіт	24	<1	15	0
	Інфекція верхніх дихальних шляхів	12	0	10	0
Розлади з боку обміну речовин та харчування	Зниження апетиту[c]	15	<1	17	<1
Психіатричні розлади	Безсоння	12	1	7	0
Судинні розлади	Гіпертензія	10	2	11	<1

Скорочення: ХМЛ-ФА — хронічна мієлоїдна лейкемія у фазі акселерації; ХМЛ-ХФ — хронічна мієлоїдна лейкемія у хронічній фазі; Ph+ — позитивна філадельфійська хромосома.

[a]За винятком лабораторних відхилень.

[b]Загальні термінологічні критерії Національного інституту раку (NCI) щодо побічних явищ, версія 3.0.

[c]Також включає пріоритетний термін «анорексія».

Лабораторні відхилення

У таблиці 9 наведено відсоток дорослих пацієнтів, у яких під час лікування виникли лабораторні відхилення 3-го/4-го ступеня та які отримали щонайменше одну дозу нілотинібу.

Таблиця 9. Відсоткова частота клінічно значущих лабораторних відхилень 3-го/4-го ступеня*

	Група пацієнтів		
	Дорослі з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ	**Дорослі з Ph+ ХМЛ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії**	
		ХМЛ-ХФ	**ХМЛ-ФА**

	Нілотиніб 300 мг двічі на добу N = 279 (%)	Іматиніб 400 мг один раз на добу N = 280 (%)	Нілотиніб 400 мг двічі на добу N = 321 (%)	Нілотиніб 400 мг двічі на добу N = 137 (%)
Гематологічні показники				
Тромбоцитопенія	10	9	30[1]	42[3]
Нейтропенія	12	22	31[2]	42[4]
Анемія	4	6	11	27
Біохімічні показники				
Підвищення рівня ліпази	9	4	18	18
Гіперглікемія	7	<1	12	6
Гіпофосфатемія	8	10	17	15
Підвищення рівня загального білірубіну	4	<1	7	9
Підвищення рівня SGPT (ALT)	4	3	4	4
Гіперкаліємія	2	1	6	4
Гіпонатріємія	1	<1	7	7
Гіпокаліємія	<1	2	2	9
Підвищення рівня SGOT (AST)	1	1	3	2
Зниження рівня альбуміну	0	<1	4	3
Гіпокальціємія	<1	<1	2	5
Підвищення рівня лужної фосфатази	0	<1	<1	1
Підвищення рівня креатиніну	0	<1	<1	<1

Скорочення: АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ХМЛ-ФА — хронічна мієлоїдна лейкемія у фазі акселерації; ХМЛ-ХФ — хронічна мієлоїдна лейкемія у хронічній фазі; Ph+ — позитивна філадельфійська хромосома.

*Загальні термінологічні критерії Національного інституту раку (NCI) щодо побічних явищ, версія 3.0.

[1]ХМЛ-ХФ: тромбоцитопенія: 12 % — 3-го ступеня, 18 % — 4-го ступеня.

[2]ХМЛ-ХФ: нейтропенія: 16 % — 3-го ступеня, 15 % — 4-го ступеня.

[3]ХМЛ-ФА: тромбоцитопенія: 11 % — 3-го ступеня, 32 % — 4-го ступеня.

[4]ХМЛ-ФА: нейтропенія: 16 % — 3-го ступеня, 26 % — 4-го ступеня.

Підвищення рівня загального холестерину (усі ступені) спостерігалося у 28 % пацієнтів (нілотиніб 300 мг двічі на добу) та 4 % пацієнтів (іматиніб). Підвищення рівня тригліцеридів (усі ступені) спостерігалося у 12 % та 8 % пацієнтів у групах нілотинібу та іматинібу відповідно. Гіперглікемія (усі ступені) спостерігалася у 50 % та 31 % пацієнтів у групах нілотинібу та іматинібу відповідно.

Найчастішими біохімічними лабораторними відхиленнями (усі ступені) були підвищення рівня аланінамінотрансферази (72 %), підвищення рівня білірубіну в крові (59 %), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (47 %), підвищення рівня ліпази (28 %), підвищення рівня глюкози в крові (50 %), підвищення рівня холестерину в крові (28 %) та підвищення рівня тригліцеридів у крові (12 %).

Припинення лікування у пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, які досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5)

У пацієнтів, які відповідали критеріям для припинення лікування та припинили терапію нілотинібом після досягнення стійкої молекулярної відповіді (MR4.5), симптоми з боку опорно-рухового апарату (наприклад, міалгія, біль у кінцівках, артралгія, біль у кістках, біль у хребті або скелетно-м'язовий біль) протягом першого року спостерігалися частіше, ніж до припинення лікування, як зазначено в таблиці 10. Частота нових симптомів з боку опорно-рухового апарату загалом зменшилася протягом другого року після припинення лікування. У групі пацієнтів з уперше діагностованим захворюванням, у яких симптоми з боку опорно-рухового апарату виникали в будь-який час протягом фази ремісії без лікування (TFR), у 23 із 53 (43 %) ці симптоми не зникли до дати завершення фази TFR або дати припинення збору даних. У групі пацієнтів, які раніше отримували іматиніб та у яких явища з боку опорно-рухового апарату виникали в будь-який час протягом фази TFR, у 32 із 57 (56 %) ці явища не зникли до дати припинення збору даних.

Частота симптомів з боку опорно-рухового апарату зменшилася у пацієнтів, які перейшли до фази поновлення лікування нілотинібом (NTRI), та становила 11/88 (13 %) у групі пацієнтів з уперше діагностованим захворюванням і 14/56 (25 %) у групі пацієнтів, які раніше отримували іматиніб. Інші побічні реакції, що спостерігалися під час фази повторного лікування нілотинібом, були подібними до тих, що спостерігалися під час застосування нілотинібу у пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ та у пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії.

Таблиця 10. Симптоми з боку опорно-рухового апарату, що виникали після припинення лікування в контексті ремісії без лікування (TFR)

	Увесь період TFR в усіх пацієнтів у фазі TFR			За часовими інтервалами у підгрупі пацієнтів із тривалістю TFR понад 48 тижнів					
Пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ	N	Медіана тривалості спостереження у фазі TFR	Пацієнти із симптомами з боку опорно-рухового апарату	N	Рік до припинення лікування нілотинібом		1-й рік після припинення лікування нілотинібом		2-й рік після припинення лікування нілотинібом	
			Усі ступені	3/4 ступінь		Усі ступені	3/4 ступінь	Усі ступені	3/4 ступінь	Усі ступені	3/4 ступінь

Уперше діагностовані	190	76 тижнів	28%	1%	100	17%	0%	34%	2%	9%	0%
Раніше отримували іматиніб	126	99 тижнів	45%	2%	73	14%	0%	48%	3%	15%	1%

Скорочення: ХМЛ-ХФ — хронічна мієлоїдна лейкемія у хронічній фазі; Ph+ — позитивна філадельфійська хромосома; TFR (treatment-free remission) — ремісія без лікування.

Додаткові дані клінічних досліджень

Про наведені нижче побічні реакції на лікарський засіб повідомлялося у дорослих пацієнтів у клінічних дослідженнях нілотинібу при застосуванні рекомендованих доз. Ці побічні реакції класифіковано за частотою, починаючи з найчастіших, за такою схемою: часто (≥ 1 % і < 10 %), нечасто (≥ 0,1 % і < 1 %) та частота невідома (окремі випадки). Щодо лабораторних відхилень також наведено дуже часті явища (≥ 10 %), які не були включені до таблиць 7 та 8. Ці побічні реакції включено з урахуванням клінічної значущості та впорядковано за зменшенням серйозності у межах кожної категорії на основі даних 2 клінічних досліджень:

1. Аналіз за 60 місяців у дорослих пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ.
2. Аналіз за 24 місяці у дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії.

Інфекції та інвазії: часто: фолікуліт. Нечасто: пневмонія, бронхіт, інфекція сечовивідних шляхів, кандидоз (включно з кандидозом ротової порожнини). Частота невідома: реактивація гепатиту В, сепсис, підшкірний абсцес, анальний абсцес, фурункул, мікоз стоп.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення: часто: папілома шкіри. Частота невідома: папілома ротової порожнини, парапротеїнемія.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи: часто: лейкопенія, еозинофілія, фебрильна нейтропенія, панцитопенія, лімфопенія. Частота невідома: тромбоцитемія, лейкоцитоз.

Розлади з боку імунної системи: частота невідома: гіперчутливість.

Розлади з боку ендокринної системи: нечасто: гіпертиреоз, гіпотиреоз. Частота невідома: вторинний гіперпаратиреоз, тиреоїдит.

Розлади з боку обміну речовин та харчування: дуже часто: гіпофосфатемія. Часто: порушення електролітного балансу (включаючи гіпомагніємію, гіперкаліємію, гіпокаліємію, гіпонатріємію, гіпокальціємію, гіперкальціємію, гіперфосфатемію), цукровий діабет, гіперглікемія, гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія. Нечасто: подагра, дегідратація, підвищення апетиту. Частота невідома: гіперурикемія, гіпоглікемія.

Психіатричні розлади: часто: депресія, тривога. Частота невідома: дезорієнтація, стан сплутаності свідомості, амнезія, дисфорія.

Розлади з боку нервової системи: часто: периферична нейропатія, гіпестезія, парестезія. Нечасто: внутрішньочерепна кровотеча, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, інфаркт головного мозку, мігрень, втрата свідомості (включно із синкопе), тремор, порушення уваги, гіперестезія, параліч лицевого нерва. Частота невідома: стеноз базилярної артерії, набряк головного мозку, неврит зорового нерва, летаргія, дизестезія, синдром неспокійних ніг.

Розлади з боку органів зору: часто: крововилив в око, свербіж очей, кон'юнктивіт, сухість очей (включно з ксерофтальмією). Нечасто: порушення зору, затуманення зору, зниження гостроти зору, фотопсія, гіперемія (склери, кон'юнктиви, ока), подразнення очей, крововилив у кон'юнктиву. Частота невідома: набряк диска зорового нерва, диплопія, світлобоязнь, набряк очей, блефарит, біль в очах, хоріоретинопатія, алергічний кон'юнктивіт, захворювання поверхні ока.

Розлади з боку органів слуху та лабіринту: часто: вертиго. Частота невідома: порушення слуху, біль у вухах, шум у вухах.

Розлади з боку серця: часто: стенокардія, аритмія (включно з атріовентрикулярною блокадою, тріпотінням серця, екстрасистолами, фібриляцією передсердь, тахікардією, брадикардією), серцебиття, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі. Нечасто: серцева недостатність, інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, серцевий шум, стеноз коронарної артерії, ішемія міокарда, перикардіальний випіт, ціаноз. Частота невідома: дисфункція шлуночків, перикардит, зниження фракції викиду.

Судинні розлади: часто: припливи. Нечасто: гіпертензивний криз, оклюзійне захворювання периферичних артерій, переміжна кульгавість, стеноз артерій кінцівок, гематома, артеріосклероз. Частота невідома: геморагічний шок, гіпотензія, тромбоз, стеноз периферичних артерій.

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: задишка при фізичному навантаженні, носова кровотеча, дисфонія. Нечасто: набряк легень, плевральний випіт, інтерстиціальне захворювання легень, плевритний біль, плеврит, біль у глотці та гортані, подразнення горла. Частота невідома: легенева гіпертензія, свистяче дихання.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: часто: панкреатит, дискомфорт у животі, здуття живота, дисгевзія, метеоризм. Нечасто: шлунково-кишкова кровотеча, мелена, виразки у ротовій порожнині, гастроезофагеальний рефлюкс, стоматит, біль у стравоході, сухість у роті, гастрит, чутливість зубів. Частота невідома: перфорація виразки шлунково-кишкового тракту, ретроперитонеальна кровотеча, криваве блювання, виразка шлунка, виразковий езофагіт, субілеус, ентероколіт, геморой, грижа стравохідного отвору діафрагми, ректальна кровотеча, гінгівіт.

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів: дуже часто: гіпербілірубінемія. Часто: порушення функції печінки. Нечасто: гепатотоксичність, токсичний гепатит, жовтяниця. Частота невідома: холестаз, гепатомегалія.

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин: часто: екзема, кропив'янка, еритема, гіпергідроз, забій, акне, дерматит (включно з алергічним, ексфоліативним та акнеформним). Нечасто: ексфоліативний висип, медикаментозний висип, біль у шкірі, екхімоз. Частота невідома: псоріаз, мультиформна еритема, вузлувата еритема, виразка шкіри, синдром долонно-підошовної еритродизестезії, петехії, фоточутливість, пухирі, дермальна кіста, гіперплазія сальних залоз, атрофія шкіри, зміна кольору шкіри, лущення шкіри, гіперпігментація шкіри, гіпертрофія шкіри, гіперкератоз.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: біль у кістках, скелетно-м'язовий біль у грудній клітці, скелетно-м'язовий біль, біль у спині, біль у шиї, біль у боці, м'язова слабкість. Нечасто: скелетно-м'язова скутість, набряк суглобів. Частота невідома: артрит.

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів: часто: полакіурія. Нечасто: дизурія, імперативні позиви до сечовипускання, ніктурія. Частота невідома: ниркова недостатність, гематурія, нетримання сечі, хроматурія.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто: біль у молочних залозах, гінекомастія, еректильна дисфункція. Частота невідома: ущільнення молочних залоз, менорагія, набряк сосків.

Загальні розлади та розлади, пов'язані зі способом застосування: часто: гарячка, біль у грудях (включно з несерцевим болем у грудях), біль, дискомфорт у грудях, загальне нездужання. Нечасто: гравітаційний набряк, грипоподібне захворювання, озноб, відчуття зміни температури тіла (включно з відчуттям жару та холоду). Частота невідома: локалізований набряк.

Лабораторні дослідження: дуже часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня ліпази, підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів (включно з ліпопротеїнами дуже низької та високої щільності), підвищення рівня загального холестерину, підвищення рівня тригліцеридів у крові. Часто: зниження рівня гемоглобіну, підвищення рівня амілази в крові, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, зниження маси тіла, збільшення маси тіла, зниження рівня глобулінів. Нечасто: підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, підвищення рівня сечовини в крові. Частота невідома: підвищення рівня тропоніну, підвищення рівня некон'югованого білірубіну в крові, зниження рівня С-пептиду інсуліну, підвищення рівня паратиреоїдного гормону в крові.

У дітей з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ або з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії

Наведені нижче дані відображають експозицію нілотинібу у двох дослідженнях за участю дітей віком від 2 до < 18 років з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ або з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до іматинібу/дазатинібу або з непереносимістю іматинібу/дазатинібу, які отримували лікування у рекомендованій дозі 230 мг/м² двічі на добу (n = 69) *[див. «Клінічні дослідження» (14.5)]*. Медіана тривалості лікування нілотинібом становила 39,6 місяця (діапазон: від 0,7 до 63,5 місяця). Медіана фактичної інтенсивності дози становила 427,7 мг/м²/добу (діапазон: від 149,1 до 492,8 мг/м²/добу), а медіана відносної інтенсивності дози — 93 % (діапазон: від 32,4 до 107,1 %). У 39 пацієнтів (57 %) відносна інтенсивність дози перевищувала 90 %.

У дітей із Ph+ ХМЛ-ХФ найчастішими (> 20 %) негематологічними побічними реакціями були гіпербілірубінемія, головний біль, підвищення рівня аланінамінотрансферази, висип, гарячка, нудота, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, біль у кінцівках, інфекція верхніх дихальних шляхів, блювання, діарея та назофарингіт. Найчастішими (> 5 %) негематологічними побічними реакціями 3-го/4-го ступеня були гіпербілірубінемія, висип, підвищення рівня аланінамінотрансферази та нейтропенія.

Лабораторні відхилення у вигляді гіпербілірубінемії (3/4 ступінь: 16 %) та підвищення рівня трансаміназ (АСТ 3/4 ступінь: 2,9 %; АЛТ 3/4 ступінь: 10 %) спостерігалися частіше, ніж у дорослих пацієнтів.

Найчастішими гематологічними лабораторними відхиленнями (у ≥ 30 % пацієнтів, усіх ступенів) були зниження загальної кількості лейкоцитів (54 %), кількості тромбоцитів (44 %), абсолютної кількості нейтрофілів (44 %), рівня гемоглобіну (38 %) та абсолютної кількості лімфоцитів (36 %).

Припинення досліджуваного лікування через побічні реакції відбулося у 15 пацієнтів (22 %). Найчастішими побічними реакціями, що призвели до припинення лікування, були гіпербілірубінемія (9 %) та висип (6 %).

Збільшення QTcF більш ніж на 30 мс порівняно з вихідним значенням спостерігалося у 19 пацієнтів (28 %). У жодного пацієнта абсолютне значення QTcF не перевищувало 500 мс, а збільшення QTcF порівняно з вихідним значенням — 60 мс.

Затримка росту у дітей
У багатоцентровому відкритому одногруповому дослідженні за участю 58 дітей з уперше діагностованою або резистентною Ph+ ХМЛ-ХФ, які отримували нілотиніб, з медіаною експозиції 56,7 місяця, побічні реакції, пов'язані з ростом та уповільненням росту у висоту, були зареєстровані у 3 пацієнтів (5 %). Побічні реакції включали затримку росту у 2 пацієнтів підліткового віку та дефіцит гормону росту з низьким зростом у решти пацієнта (вікова категорія: дитина). Із 58 дітей п'ятеро (9 %) перетнули дві основні перцентильні лінії порівняно з вихідним рівнем, а троє (5 %) — три основні перцентильні лінії порівняно з вихідним рівнем (перцентильні лінії: 5-та, 10-та, 25-та, 50-та, 75-та, 90-та та 95-та). Рекомендується ретельний моніторинг росту у дітей, які отримують лікування нілотинібом *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.14)]*.

6.2 Досвід післяреєстраційного застосування

Оскільки повідомлення про ці реакції надходять добровільно від невизначеної за чисельністю популяції, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням лікарського засобу.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи: тромботична мікроангіопатія

Розлади з боку нервової системи: параліч лицевого нерва.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: остеонекроз.

7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

7.1 Вплив інших лікарських засобів на нілотиніб

Потужні інгібітори CYP3A
Одночасне застосування з потужним інгібітором CYP3A підвищувало концентрації нілотинібу порівняно із застосуванням нілотинібу окремо *[див. «Клінічна фармакологія» (12.3)]*, що може підвищувати ризик токсичних ефектів нілотинібу. Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів CYP3A з нілотинібом. Якщо пацієнтам необхідне одночасне застосування потужного інгібітора CYP3A4, слід знизити дозу *нілотинібу [див. «Дозування та спосіб застосування» (2.8)]*.
Потужні індуктори CYP3A
Одночасне застосування з потужним індуктором CYP3A знижувало концентрації нілотинібу порівняно із застосуванням нілотинібу окремо *[див. «Клінічна фармакологія» (12.3)]*, що може знижувати ефективність нілотинібу. Слід уникати одночасного застосування потужних індукторів CYP3A з нілотинібом.
Інгібітори протонної помпи
Одночасне застосування з інгібітором протонної помпи (ІПП) знижувало концентрації нілотинібу порівняно із застосуванням нілотинібу окремо *[див. «Клінічна фармакологія» (12.3)]*, що може знижувати ефективність нілотинібу. Слід уникати одночасного застосування ІПП з нілотинібом. Як альтернативу ІПП слід застосовувати блокатори Н2-рецепторів приблизно за 10 годин до або приблизно через 2 години після прийому дози нілотинібу або антациди приблизно за 2 години до або приблизно через 2 години після прийому дози нілотинібу..

7.2 Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Слід уникати одночасного застосування нілотинібу з препаратами, які можуть подовжувати інтервал QT, такими як антиаритмічні засоби *[див. «Застереження в рамці», «Дозування та спосіб застосування» (2.4), «Застереження та запобіжні заходи» (5.2), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1), «Клінічна фармакологія» (12.2)]*.

8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ

8.1 Вагітність

Короткий опис ризиків
Згідно з результатами досліджень на тваринах та механізмом дії, нілотиніб може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітним жінкам *[див. «Клінічна фармакологія» (12.1)]*. Даних щодо застосування нілотинібу у вагітних жінок, які б дозволили оцінити ризик, пов'язаний із застосуванням лікарського засобу, немає. У дослідженнях репродуктивної функції на тваринах введення нілотинібу вагітним щурам і кролицям у період органогенезу спричиняло несприятливі наслідки для розвитку, включаючи ембріофетальну летальність, вплив на плід та зміни розвитку плода у щурів і кролиць при значеннях експозиції у самок (AUC), що приблизно у 2 та 0,5 раза відповідно перевищували експозицію у пацієнтів при застосуванні рекомендованої дози *(див. «Дані»)*. Вагітних жінок слід поінформувати про потенційний ризик для плода. Фоновий ризик значних вроджених вад та викидня для популяції, якій показаний препарат, невідомий. Усі вагітності супроводжуються фоновим ризиком вроджених вад, втрати вагітності або інших несприятливих наслідків. У загальній популяції США оцінений фоновий ризик значних вроджених вад та викидня при клінічно підтвердженій вагітності становить від 2 % до 4 % та від 15 % до 20 % відповідно.
Дані

Дані щодо тварин

У дослідженнях ембріофетального розвитку на щурах і кролях вагітним тваринам у період органогенезу перорально вводили нілотиніб у дозах до 100 мг/кг/добу та 300 мг/кг/добу відповідно.

У щурів пероральне введення нілотинібу спричиняло ембріональну летальність/вплив на плід у дозах ≥ 30 мг/кг/добу. У дозах ≥ 30 мг/кг/добу відзначали зміни скелета у вигляді неповного окостеніння лобових кісток і деформованих сегментів грудини, а також підвищення частоти випадків малих ниркових сосочків та набряку плода. У дозі 100 мг/кг/добу застосування нілотинібу було пов'язане з токсичністю для самок (зниження маси тіла під час вагітності, маси вагітної матки, чистого приросту маси тіла та споживання корму); у плодів було відзначено один випадок розщеплення піднебіння та два випадки блідості шкіри. У дозі 100 мг/кг/добу в одного плода, у якого також спостерігався малий нирковий сосочок, було відзначено розширення сечоводів. У дозі 100 мг/кг/добу також відзначали додаткові зміни: неокостенілі фаланги передніх і задніх лап, зрощені сегменти грудини, двочастинне окостеніння сегментів грудини та неповне окостеніння шийного хребця.

У кроликів пероральне введення нілотинібу призвело до дострокового умертвіння двох самок, токсичності для самок та збільшення резорбції плодів при дозі 300 мг/кг/добу. При цій дозі на тлі токсичності для самок також спостерігалося збільшення частоти змін скелета плода (неповне окостеніння під'язикової кістки, викривлення під'язикової кістки, додаткові короткі відокремлені ребра та наявність додаткових ділянок окостеніння поблизу носових і лобових кісток та у стовпі сегментів грудини). Незначна токсичність для самок спостерігалася при дозі 100 мг/кг/добу, однак при цій дозі не спостерігалося впливу на репродуктивну функцію або ембріофетальний розвиток.

При дозі 30 мг/кг/добу у щурів та 300 мг/кг/добу у кроликів системна експозиція у самок (AUC) становила відповідно 72 700 нг·год/мл та 17 100 нг·год/мл, що відповідало приблизно 2- та 0,5-кратній експозиції у людей при застосуванні найвищої рекомендованої дози 400 мг двічі на добу.

Коли вагітним щурам вводили нілотиніб у період органогенезу та протягом лактації, несприятливі ефекти включали подовження періоду вагітності, меншу масу тіла дитинчат до відлучення від матері та зниження показників фертильності у дитинчат після досягнення ними статевої зрілості; усі ці ефекти спостерігалися при дозі для самок 60 мг/кг (тобто 360 мг/м², що приблизно у 0,7 раза перевищує клінічну дозу 400 мг двічі на добу з урахуванням площі поверхні тіла). При дозах до 20 мг/кг (тобто 120 мг/м², що приблизно у 0,25 раза перевищує клінічну дозу 400 мг двічі на добу з урахуванням площі поверхні тіла) несприятливих ефектів у самок або дитинчат не спостерігалося.

8.2 Лактація

Короткий опис ризиків

Даних щодо наявності нілотинібу або його метаболітів у грудному молоці людини, їхнього впливу на дитину, яка перебуває на грудному вигодовуванні, або впливу на продукцію молока немає. Однак нілотиніб присутній у молоці лактуючих щурів. З огляду на потенційний ризик серйозних побічних реакцій у дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні, жінкам слід рекомендувати утримуватися від годування груддю під час лікування нілотинібом та протягом 14 днів після прийому останньої дози.

Дані щодо тварин

Після одноразового введення лактуючим щурам [^{14}C] нілотинібу у дозі 20 мг/кг спостерігалося проникнення вихідної сполуки та її метаболітів у молоко. Загальне співвідношення експозиції загальної радіоактивності у молоці та плазмі становило приблизно 2, виходячи зі значень AUC_{0-24} або AUC_{0-INF}. У молоці щурів не було виявлено метаболітів нілотинібу, специфічних лише для молока.

8.3 Жінки та чоловіки репродуктивного потенціалу

На підставі результатів досліджень на тваринах нілотиніб може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітним жінкам *[див. «Застосування в особливих групах пацієнтів» (8.1)]*.

Тестування на вагітність

Жінкам репродуктивного потенціалу слід провести тест на вагітність до початку лікування нілотинібом.

Контрацепція

Жінки

Жінкам репродуктивного потенціалу слід рекомендувати застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування нілотинібом та протягом 14 днів після прийому останньої дози.

Безпліддя

Ризик безпліддя у жінок або чоловіків репродуктивного потенціалу у людей не досліджувався. У дослідженнях на щурах і кролях фертильність самців і самок не порушувалася *[див. «Доклінічна токсикологія» (13.1)]*.

8.4. Застосування у дітей

Безпека та ефективність нілотинібу встановлені у дітей віком від 1 року з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії *[див. «Клінічні дослідження» (14.5)]*. Даних щодо застосування у дітей віком до 2 років немає. Застосування нілотинібу у дітей віком від 1 року до менше ніж 2 років з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, обґрунтовано ефективністю у дітей віком від 2 до 6 років за цими показаннями.

Застосування нілотинібу у дітей віком від 1 року до менше ніж 18 років підтверджується даними двох клінічних досліджень *[див. «Клінічні дослідження» (14.5)]*. 25 пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ належали до таких вікових груп: 6 дітей (віком від 2 до менше ніж 12 років) та 19 підлітків (віком від 12 до менше ніж 18 років). Серед 44 пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, було 18 дітей (віком від 2 до менше ніж 12 років) та 26 підлітків (віком від 12 до менше ніж 18 років). Усі діти отримували нілотиніб у дозі 230 мг/м² двічі на добу з округленням до найближчої дози, кратної 50 мг (максимальна разова доза — 400 мг). У двох дослідженнях відмінностей щодо ефективності або безпеки між різними віковими підгрупами не спостерігалося.

Частота, тип та ступінь тяжкості побічних реакцій, що спостерігалися, загалом відповідали таким у дорослих, за винятком лабораторних відхилень у вигляді гіпербілірубінемії (3/4 ступінь: 16 %) та підвищення рівня трансаміназ (АСТ 3/4 ступінь: 2,9 %, АЛТ 3/4 ступінь: 10 %), про які у дітей повідомлялося частіше, ніж у дорослих *[див. «Побічні реакції» (6.1)]*. Щодо росту та розвитку дітей, у дітей із Ph+ ХМЛ-ХФ, які отримували нілотиніб, повідомлялося про затримку росту *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.14), «Побічні реакції» (6.1)]*.

Безпека та ефективність нілотинібу у дітей віком до 1 року з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі чи фазі акселерації, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, не встановлені.

Додаткова інформація щодо застосування у дітей затверджена для капсул ТАСИГНА (нілотиніб) компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн. Однак у зв'язку з виключними правами на реалізацію, що належать компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн, ця інформація щодо застосування у дітей не включена до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

8.5 Застосування у пацієнтів літнього віку

У клінічних дослідженнях нілотинібу (за участю пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ та пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії) приблизно 12 % та 30 % пацієнтів відповідно були віком від 65 років.

- **Пацієнти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ:** різниці у частоті великої молекулярної відповіді між пацієнтами віком до 65 років та пацієнтами віком від 65 років не спостерігалося.
- **Пацієнти із ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії:** різниці у частоті великої цитогенетичної відповіді між пацієнтами віком до 65 років та пацієнтами віком від 65 років не спостерігалося.

- **Пацієнти із ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії:** частота гематологічної відповіді становила 44 % у пацієнтів віком до 65 років та 29 % у пацієнтів віком від 65 років.

Істотних відмінностей щодо безпеки у пацієнтів віком від 65 років порівняно з пацієнтами віком до 65 років не спостерігалося.

8.6 Серцеві розлади

З клінічних досліджень виключали пацієнтів із неконтрольованими або значущими серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, включаючи нещодавно перенесений інфаркт міокарда, застійну серцеву недостатність, нестабільну стенокардію або клінічно значущу брадикардію. Слід дотримуватися обережності у пацієнтів із відповідними серцевими розладами *[див. «Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи» (5.2)]*.

8.7 Порушення функції печінки

Слід знизити дозу нілотинібу у пацієнтів із порушенням функції печінки та здійснювати ретельний моніторинг інтервалу QT у цих пацієнтів *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.7), «Клінічна фармакологія» (12.3)]*.

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

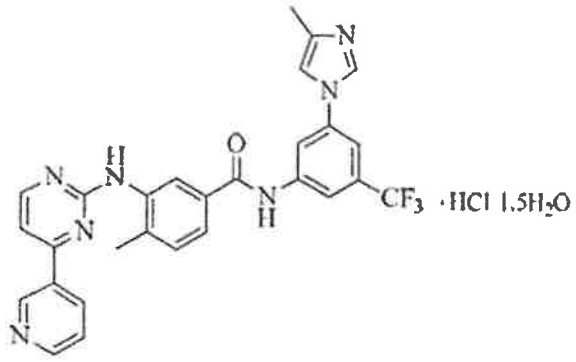
Повідомлялося про передозування нілотинібом, коли неуточнену кількість капсул нілотинібу приймали у поєднанні з алкоголем та іншими лікарськими засобами. Явища включали нейтропенію, блювання та сонливість. У разі передозування слід спостерігати за пацієнтом та проводити відповідне підтримувальне лікування.

11 ОПИС

Капсули «Нілотиніб» містять нілотиніб, який належить до фармакологічного класу лікарських засобів, відомих як інгібітори кіназ.

Субстанція нілотинібу у формі моногідрохлориду сесквігідрату являє собою білий, злегка жовтуватий або злегка зеленувато-жовтий порошок з молекулярною формулою $C_{28}H_{23}ClF_3N_7O \cdot 1{,}5H_2O$ та молекулярною масою 593 г/моль відповідно (відповідні молекулярна формула та молекулярна маса безводної основи нілотинібу становлять $C_{28}H_{22}F_3N_7O$ та 529 г/моль відповідно). Нілотиніб практично нерозчинний у воді та гептані та слабо розчинний у безводному етанолі. Нілотиніб не є оптично активним. Значення pKa_1 було визначено як 2,6, а значення pKa_2 — оцінено як 4,2.

Хімічна назва нілотинібу моногідрохлориду сесквігідрату — 4-метил-N-[3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-5-(трифторметил)феніл]-3-{[4-(піридин-3-іл)піримідин-2-іл]аміно}бензамід моногідрохлорид сесквігідрат. Його структура наведена нижче:



Капсули нілотинібу для перорального застосування містять 50 мг, 150 мг або 200 мг безводної основи нілотинібу (що еквівалентно 56 мг, 168 мг та 224 мг нілотинібу моногідрохлориду сесквігідрату відповідно) та такі допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний, кросповідон, лактози моногідрат, магнію стеарат та полоксамер 188. До складу капсул входять желатин, заліза оксид червоний, заліза оксид жовтий та титану діоксид. Чорнило для нанесення маркування містить заліза оксид чорний, пропіленгліколь, калію гідроксид та шелак.

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Нілотиніб є інгібітором кінази BCR-ABL. Нілотиніб зв'язується з кіназним доменом білка ABL та стабілізує його неактивну конформацію. *In vitro* нілотиніб інгібував опосередковану BCR-ABL проліферацію мишачих лейкемічних клітинних ліній та клітинних ліній людини, отриманих від пацієнтів із Ph+ ХМЛ. За умов проведення досліджень нілотиніб був здатний подолати резистентність до іматинібу, зумовлену мутаціями кінази BCR-ABL, для 32 із 33 досліджених мутацій. Нілотиніб інгібував автофосфорилювання наведених нижче кіназ при зазначених значеннях IC_{50}: BCR-ABL (від 20 до 60 нМ), PDGFR (69 нМ), c-KIT (210 нМ), **CSF-1R** (від 125 до 250 нМ) та DDR1 (3,7 нМ).

12.2 Фармакодинаміка

На підставі аналізу взаємозв'язку «експозиція–відповідь» щодо ефективності у клінічних дослідженнях спостерігався взаємозв'язок між експозицією лікарського засобу та вищою ймовірністю відповіді. На підставі аналізу взаємозв'язку «експозиція–відповідь» щодо безпеки у клінічних дослідженнях спостерігався взаємозв'язок між експозицією та вищою ймовірністю явищ, пов'язаних із безпекою, включаючи вищу частоту підвищення рівня загального білірубіну.

Електрофізіологія серця

Застосування нілотинібу пов'язане з концентраційно-залежним подовженням інтервалу QT. При застосуванні нілотинібу у дозі 400 мг двічі на добу натщесерце у здорових добровольців максимальна середня зміна QTcF з поправкою на плацебо становила 10,4 мс (90 % ДІ: 2,85; 18). Після одноразового прийому нілотинібу у дозі 800 мг (у 2 рази більше максимальної затвердженої рекомендованої дози) разом з їжею з високим вмістом жиру у здорових добровольців максимальна середня зміна QTcF з поправкою на плацебо становила 18 мс (90 % ДІ: 9,65; 25,8). Максимальні концентрації у плазмі крові у дослідженні QT були на 26 % нижчими або порівнянними з такими, що спостерігалися у пацієнтів, включених до одногрупового дослідження *[див. «Застереження в рамці», «Застереження та запобіжні заходи» (5.2), «Побічні реакції» (6.1)]*.

12.3 Фармакокінетика

Експозиція нілотинібу у рівноважному стані була дозозалежною, при цьому при застосуванні доз понад 400 мг один або два рази на добу збільшення системної експозиції було менш ніж пропорційним збільшенню дози. У дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії, які отримували нілотиніб у дозі 400 мг двічі на добу, середні значення (% CV) C_{max} та AUC_{0-12} год у рівноважному стані становили 2260 нг/мл (35 %) та 18 000 нг·год/мл (33 %) відповідно. У дорослих пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ, які отримували нілотиніб у дозі 300 мг двічі на добу, середні значення (% CV) C_{max} та AUC_{0-12} год у рівноважному стані становили 1540 нг/мл (48 %) та 13 337 нг·год/мл (46 %) відповідно.

Рівноважного стану досягали на 8-й день. Збільшення експозиції нілотинібу в сироватці крові від першої дози до досягнення рівноважного стану було приблизно 2-кратним при застосуванні один раз на добу та 3,8-кратним при застосуванні двічі на добу. Середні мінімальні та максимальні концентрації нілотинібу у рівноважному стані не змінювалися протягом 12 місяців.

Абсорбція

Відносна біодоступність нілотинібу в капсулах становить приблизно 50 % порівняно з розчином для перорального застосування (pH від 1,2 до 1,3). Пікові концентрації нілотинібу досягаються через 3 години після перорального застосування. *In vitro* нілотиніб є субстратом P-gp.

Медіана мінімальної концентрації нілотинібу у рівноважному стані була на 53 % нижчою у пацієнтів після тотальної гастректомії порівняно з пацієнтами, яким не проводили хірургічних втручань *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.10)]*.

Вплив їжі

Порівняно зі станом натщесерце системна експозиція (AUC) збільшувалася на 82 %, коли дозу приймали через 30 хвилин після їжі з високим вмістом жиру (800–1000 калорій, при цьому жир становив 50 % загальної калорійності; приблизно 150 калорій з білків, 250 калорій з вуглеводів та 500–600 калорій з жиру).

Було показано, що одноразовий прийом двох капсул нілотинібу по 200 мг, вміст кожної з яких диспергували в 1 чайній ложці яблучного пюре та приймали протягом 15 хвилин, був біоеквівалентним одноразовому прийому двох цілих капсул нілотинібу по 200 мг.

Розподіл

Співвідношення концентрації нілотинібу в крові та сироватці крові становить 0,68. Зв'язування з білками сироватки крові становить приблизно 98 %

Елімінація

Середній (% CV) уявний період напіввиведення, за оцінками, становить приблизно 17 годин (69 %), а середній (% CV) уявний кліренс — приблизно 29 л/год (61 %).

Метаболізм

Нілотиніб метаболізується переважно шляхом окиснення за участю CYP3A4 та меншою мірою — CYP2C8. Нілотиніб є основним компонентом, що циркулює в сироватці крові. Внесок жодного з метаболітів у фармакологічну активність нілотинібу не є значущим.

Екскреція

Після одноразового прийому нілотинібу, міченого радіоактивним ізотопом, понад 90 % введеної дози виводилося протягом 7 днів: 93 % дози — з калом. На частку вихідної сполуки припадало 69 % дози.

Особливі групи пацієнтів

Вік, стать, раса/етнічна належність або маса тіла не мали значущого впливу на фармакокінетику нілотинібу. Вплив порушення функції нирок на фармакокінетику нілотинібу невідомий.

Діти

Після застосування затвердженої рекомендованої дози нілотинібу для дітей експозиція нілотинібу у рівноважному стані перебувала в межах 2-кратного діапазону порівняно з експозицією у дорослих пацієнтів, які отримували нілотиніб у дозі 400 мг двічі на добу. Значення C_{min} у рівноважному стані були порівнянними в усіх вікових групах (діти віком від 2 до менше ніж 18 років), групах за типом захворювання (пацієнти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ та пацієнти із Ph+ ХМЛ, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії) та дослідженнях. Площа поверхні тіла корелювала з кліренсом нілотинібу та була основним фактором, що зумовлював фармакокінетичні

відмінності між дітьми та дорослими.

Пацієнти з порушенням функції печінки
Після одноразового прийому нілотинібу у дозі 200 мг (0,5 максимальної затвердженої рекомендованої дози) середнє значення AUC нілотинібу збільшилося у 1,4 раза, 1,4 раза та 1,6 раза у пацієнтів із легким (клас А за класифікацією Чайлда — П'ю), помірним (клас В за класифікацією Чайлда — П'ю) та тяжким (клас С за класифікацією Чайлда — П'ю) порушенням функції печінки відповідно порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки.
Дослідження взаємодії з лікарськими засобами
Клінічні дослідження
Потужні інгібітори CYP3A: одночасне застосування кетоконазолу (потужного інгібітора CYP3A) у дозі 400 мг один раз на добу протягом 6 днів збільшувало AUC нілотинібу приблизно у 3 рази. Одноразове одночасне вживання грейпфрутового соку подвійної концентрації збільшувало AUC нілотинібу у 1,3 раза.
Потужні індуктори CYP3A: одночасне застосування рифампіцину (потужного індуктора CYP3A) у дозі 600 мг на добу протягом 12 днів зменшувало AUC нілотинібу приблизно на 80 %.
Інгібітори протонної помпи (ІПП): нілотиніб має pH-залежну розчинність у воді. При одночасному багаторазовому застосуванні езомепразолу (ІПП) у дозі 40 мг на добу AUC нілотинібу зменшувалася на 34 %. Значущих змін фармакокінетики нілотинібу не спостерігалося при застосуванні одноразової дози нілотинібу 400 мг через 10 годин після та за 2 години до прийому фамотидину (блокатора H2-рецепторів) або через 2 години після та за 2 години до прийому антациду (наприклад, алюмінію гідроксиду, магнію гідроксиду, симетикону).
Помірні інгібітори CYP3A: після одночасного застосування нілотинібу у дозі 400 мг двічі на добу з іматинібом (помірним інгібітором CYP3A) у дозі 400 мг на добу або 400 мг двічі на добу AUC збільшувалася на 30–50 % для нілотинібу та приблизно на 20 % для іматинібу.
Субстрати CYP3A4: багаторазове застосування нілотинібу збільшувало системну експозицію мідазоламу при пероральному застосуванні (субстрату CYP3A4) у 2,6 раза.
Субстрати CYP2C9: дноразове застосування нілотинібу не змінювало фармакокінетику та фармакодинаміку варфарину (субстрату CYP2C9).

Дослідження in vitro, в яких потенціал взаємодії з лікарськими засобами надалі не оцінювали клінічно

Субстрати CYP: нілотиніб є конкурентним інгібітором CYP2C8 і CYP2D6 та індуктором CYP2B6 і CYP2C8.
Субстрати транспортерів: нілотиніб є інгібітором UGT1A1 та P-gp.

12.5 Фармакогеноміка

Нілотиніб може підвищувати рівень білірубіну. Генотип (TA)7/(TA)7 гена UGT1A1 асоціювався зі статистично значущим **підвищенням ризику** гіпербілірубінемії порівняно з генотипами (TA)6/(TA)6 та (TA)6/(TA)7. Однак **найбільше підвищення рівня білірубіну спостерігалося у пацієнтів із генотипом (TA)7/(TA)7 (UGT1A1*28)** *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.6)].*

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Було проведено 2-річне дослідження канцерогенності шляхом перорального введення щурам нілотинібу в дозах 5, 15 та 40 мг/кг/добу. Експозиція у тварин при найвищій досліджуваній дозі приблизно у 2–3 рази перевищувала експозицію у людини (на основі значень AUC) при застосуванні

нілотинібу у дозі 400 мг двічі на добу. У дослідженні не було виявлено ознак канцерогенності. Було проведено 26-тижневе дослідження канцерогенності шляхом перорального введення нілотинібу мишам Tg.rasH2 — генетично модифікованій моделі з підвищеною схильністю до неопластичної трансформації — у дозах 30, 100 та 300 мг/кг/добу. Нілотиніб спричиняв статистично значуще збільшення частоти папілом шкіри та підшкірній тканині у самок, а також папілом та папілом і карцином у сукупності у самців при дозі 300 мг/кг/добу. Рівень, за якого не спостерігалося несприятливого впливу (NOAEL), щодо неопластичних уражень шкіри становив 100 мг/кг/добу.
Нілотиніб не виявляв мутагенної дії в тесті на бактеріальний мутагенез (тест Еймса), не виявляв кластогенної дії в тесті на хромосомні аберації в лімфоцитах людини, не спричиняв пошкодження ДНК (метод ДНК-комет) у клітинах лімфоми миші L5178Y, а також не виявляв кластогенної дії в тесті на мікроядра в кістковому мозку щурів *in vivo* після двох пероральних введень у дозах до 2000 мг/кг/дозу.
Не спостерігалося впливу на здатність до спарювання або фертильність самців і самок щурів та самок кроликів при застосуванні доз до 180 мг/кг у щурів (що для самців і самок відповідно приблизно у 4 та 7 разів перевищувало AUC у пацієнтів при застосуванні дози 400 мг двічі на добу) або 300 мг/кг у кроликів (приблизно половина AUC у пацієнтів при застосуванні дози 400 мг двічі на добу). Вплив нілотинібу на фертильність у людини невідомий. У дослідженні, в якому самцям і самкам щурів перорально вводили нілотиніб у дозах від 20 до 180 мг/кг/добу (що відповідало приблизно 1–6,6-кратній AUC у пацієнтів при застосуванні дози 400 мг двічі на добу) до та під час спарювання, після чого тварин спарювали, а введення нілотинібу вагітним щурам продовжували до 6-го дня вагітності, нілотиніб збільшував постімплантаційні втрати та ранню резорбцію, а також зменшував кількість життєздатних плодів і розмір приплоду при всіх досліджених дозах.

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14.1 Дорослі пацієнти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ

Дослідження ENESTnd (Оцінка ефективності та безпеки нілотинібу в клінічних випробуваннях — пацієнти з уперше діагностованим захворюванням) (NCT00471497) було відкритим багатоцентровим рандомізованим дослідженням, проведеним з метою визначення ефективності нілотинібу порівняно з іматинібом у таблетках у дорослих пацієнтів із цитогенетично підтвердженою вперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ. Пацієнти мали діагноз, встановлений не більше ніж за 6 місяців до включення в дослідження, та раніше не отримували лікування з приводу ХМЛ-ХФ, за винятком гідроксисечовини та/або анагреліду. Оцінка ефективності базувалася на даних загалом 846 пацієнтів: 283 пацієнтів у групі іматинібу в дозі 400 мг один раз на добу, 282 пацієнтів у групі нілотинібу в дозі 300 мг двічі на добу та 281 пацієнта у групі нілотинібу в дозі 400 мг двічі на добу.
Медіана віку становила 46 років у групі іматинібу та 47 років в обох групах нілотинібу; частка пацієнтів віком від 65 років становила 12 %, 13 % та 10 % у групах лікування іматинібом у дозі 400 мг один раз на добу, нілотинібом у дозі 300 мг двічі на добу та нілотинібом у дозі 400 мг двічі на добу відповідно. У всіх групах чоловіків було дещо більше, ніж жінок (56 %, 56 % та 62 % у групах лікування іматинібом у дозі 400 мг один раз на добу, нілотинібом у дозі 300 мг двічі на добу та нілотинібом у дозі 400 мг двічі на добу відповідно). Понад 60 % усіх пацієнтів були представниками європеоїдної раси, а 25 % — азіатами.
Первинний аналіз даних було проведено після того, як усі 846 пацієнтів завершили 12 місяців лікування (або припинили його раніше). Наступні аналізи проводили після завершення пацієнтами 24, 36, 48 та 60 місяців лікування (або припинення лікування раніше). Медіана тривалості лікування становила приблизно 61 місяць у всіх трьох групах лікування.
Первинною кінцевою точкою ефективності була велика молекулярна відповідь (BMB) через 12 місяців після початку застосування досліджуваного препарату. BMB визначалася як рівень BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % за міжнародною шкалою, визначений методом RQ-PCR, що відповідає зниженню рівня транскриптів BCR-ABL на ≥ 3 log порівняно зі стандартизованим вихідним рівнем. Кінцеві точки ефективності наведено в таблиці 11.

У двох пацієнтів у групі нілотинібу захворювання прогресувало до фази акселерації або бластного кризу (в обох випадках — протягом перших 6 місяців лікування), тоді як у 12 пацієнтів у групі іматинібу захворювання прогресувало до фази акселерації або бластного кризу (у 7 пацієнтів — протягом перших 6 місяців, у 2 пацієнтів — у період від 6 до 12 місяців, у 2 пацієнтів — у період від 12 до 18 місяців та в 1 пацієнта — у період від 18 до 24 місяців).

Таблиця 11. Ефективність (ВМВ та ПЦВ) нілотинібу порівняно з іматинібом у дорослих з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ (ENESTnd)

	Нілотиніб 300 мг двічі на добу	**Іматиніб 400 мг один раз на добу**
	N =282	**N =283**
ВМВ через 12 місяців (95 % ДІ)	44%(38.4,50.3)	22%(17.6,27.6)
Значення p[a]	<0.0001	
ПЦВ[b] до 12-го місяця (95 % ДІ)	80%(75.0,84.6)	65%(59.2,70.6)
ВМВ через 24 місяці (95 % ДІ)	62%(55.8,67.4)	38%(31.8,43.4)
ПЦВ[b] до 24-го місяця (95 % ДІ)	87%(82.4,90.6)	77%(71.7,81.8)

Скорочення: ДІ — довірчий інтервал.

[a] Тест СМН із стратифікацією за групами ризику за Сокалом.

[b]ПЦВ: 0 % Ph+ метафаз. Цитогенетичні відповіді визначали на основі відсотка Ph+ метафаз серед не менше ніж 20 метафазних клітин у кожному зразку кісткового мозку.

До 60-го місяця ВМВ було досягнуто у 77 % пацієнтів, які отримували нілотиніб, та у 60 % пацієнтів, які отримували іматиніб; MR4.5 було досягнуто у 53,5 % пацієнтів, які отримували нілотиніб, та у 31,4 % пацієнтів, які отримували іматиніб. Медіани загальної виживаності не було досягнуто в жодній із груп. На момент проведення остаточного аналізу через 60 місяців **розрахункова виживаність** становила 93,7 % у пацієнтів, які отримували нілотиніб, та 91,7 % у пацієнтів, які отримували іматиніб.

14.2 Дорослі пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентними до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії

Дослідження CAMN107A2101 (далі — дослідження A2101) (NCT00109707) було одногруповим відкритим багатоцентровим дослідженням, проведеним з метою оцінки ефективності та безпеки нілотинібу (400 мг двічі на добу) у пацієнтів із ХМЛ, резистентною до іматинібу, або з непереносимістю іматинібу, з окремими когортами пацієнтів із захворюванням у хронічній фазі та фазі акселерації. Визначення резистентності до іматинібу включало недосягнення повної гематологічної відповіді (до 3-го місяця), цитогенетичної відповіді (до 6-го місяця) або великої цитогенетичної відповіді (до 12-го місяця) або прогресування захворювання після попередньої цитогенетичної чи гематологічної відповіді. Непереносимість іматинібу визначалася як припинення лікування через токсичність та відсутність великої цитогенетичної відповіді на момент включення до дослідження. На дату припинення збору даних до дослідження було включено 321 пацієнта з ХМЛ-ХФ та 137 пацієнтів із ХМЛ-ФА з мінімальною тривалістю спостереження 24 місяці. У цьому дослідженні приблизно 50 % пацієнтів із ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА становили чоловіки, понад 90 % пацієнтів із ХМЛ-ХФ та 80 % пацієнтів із ХМЛ-ФА були представниками європеоїдної раси, а приблизно 30 % пацієнтів були віком

від 65 років.

Загалом 73 % пацієнтів були резистентними до іматинібу, тоді як 27 % мали непереносимість іматинібу. Медіана тривалості попереднього лікування іматинібом становила приблизно 32 місяці у пацієнтів із ХМЛ-ХФ та 28 місяців у пацієнтів із ХМЛ-ФА. Попередня терапія включала гідроксисечовину у 85 % пацієнтів, інтерферон — у 56 % та трансплантацію стовбурових клітин або кісткового мозку — у 8 %. Медіана найвищої попередньої дози іматинібу становила 600 мг на добу у пацієнтів із ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА. Найвища попередня доза іматинібу становила не менше 600 мг/добу у 74 % усіх пацієнтів, при цьому 40 % пацієнтів отримували іматиніб у дозах не менше 800 мг/добу.

Медіана тривалості лікування нілотинібом становила 18,4 місяця у пацієнтів із ХМЛ-ХФ та 8,7 місяця у пацієнтів із ХМЛ-ФА. Кінцевою точкою ефективності при ХМЛ-ХФ була непідтверджена велика цитогенетична відповідь (ВЦВ), що включала повну та часткову цитогенетичну відповідь. Кінцевою точкою ефективності при ХМЛ-ФА була підтверджена гематологічна відповідь (ГВ), яку визначали як повну гематологічну відповідь (ПГВ) або відсутність ознак лейкемії (ВЛ). Показники відповіді у пацієнтів із ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА наведено в таблиці 12. На момент аналізу даних медіан тривалості відповіді не було досягнуто.

Таблиця 12. Ефективність нілотинібу у дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ та ХМЛ-ФА, резистентною до попередньої терапії або з непереносимістю попередньої терапії (дослідження A2101)

Частота цитогенетичної відповіді (непідтвердженої) (%)[a]	
	Хронічна фаза (n = 321)
Велика (95 % ДІ)	51% (46% to57%)
Повна (95 % ДІ)	37% (32% to42%)
Часткова (95 % ДІ)	15% (11% to19%)
	Фаза акселерації (n = 137)
Частота гематологічної відповіді (підтвердженої) (95 % ДІ)[b]	39% (31% to48%)
Частота повної гематологічної відповіді (95 % ДІ)	30% (22% to38%)
Відсутність ознак лейкозу (95 % ДІ)	9% (5% to16%)

[a] Критерії цитогенетичної відповіді: повна (0 % Ph+ метафаз) або часткова (від 1 % до 35 %). Цитогенетичні відповіді визначали на основі відсотка Ph+ метафаз серед не менше ніж 20 метафазних клітин у кожному зразку кісткового мозку.

[b] Гематологічна відповідь = ПГВ + ВЛ (усі відповіді підтверджено через 4 тижні). ПГВ (ХМЛ-ХФ): кількість лейкоцитів менше 10 × 10^9/л, кількість тромбоцитів менше 450 000/$мм^3$, відсутність бластів або промієлоцитів у периферичній крові, менше 5 % мієлоцитів і метамієлоцитів у кістковому мозку, менше 20 % базофілів у периферичній крові та відсутність екстрамедулярного ураження. ПГВ (ХМЛ-ФА): кількість нейтрофілів не менше 1,5 × 10^9/л, кількість тромбоцитів не менше 100 × 10^9/л, відсутність мієлобластів у периферичній крові, менше 5 % мієлобластів у кістковому мозку та відсутність екстрамедулярного ураження. ВЛ: ті самі критерії, що й для ПГВ, але кількість нейтрофілів не менше 1,0 × 10^9/л та кількість тромбоцитів не менше 20 × 10^9/л без трансфузій або кровотеч.

Дорослі пацієнти з хронічною фазою

Частота ВЦВ у 321 пацієнта з ХМЛ-ХФ становила 51 %. Медіана часу до досягнення ВЦВ серед пацієнтів, які досягли відповіді, становила 2,8 місяця (діапазон — від 1 до 28 місяців). Медіану тривалості ВЦВ неможливо оцінити. Медіана тривалості експозиції у цьому одногруповому дослідженні становила

18,4 місяця. Серед пацієнтів із ХМЛ-ХФ, які досягли ВЦВ, у 62 % ВЦВ тривала понад 18 місяців. Частота ПЦВ становила 37 %.

Дорослі пацієнти з фазою акселерації

Загальна частота підтвердженої гематологічної відповіді у 137 пацієнтів із ХМЛ-ФА становила 39 %. Медіана часу до першої гематологічної відповіді серед пацієнтів, які досягли відповіді, становила 1 місяць (діапазон — від 1 до 14 місяців). Серед пацієнтів із ХМЛ-ФА, які досягли ГВ, у 44 % відповідь тривала понад 18 місяців.

Після неефективності лікування іматинібом у 42 % пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі та 54 % пацієнтів із ХМЛ у фазі акселерації, яких обстежували на наявність мутацій, було виявлено 24 різні мутації BCR-ABL.

14.3 Припинення лікування у пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ, які досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5)

Дослідження ENESTfreedom (Оцінка ефективності та безпеки нілотинібу в клінічних випробуваннях) (NCT01784068є відкритим багатоцентровим одногруповим дослідженням, у якому 215 дорослих пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, які отримували нілотиніб як терапію першої лінії протягом ≥ 2 років та досягли MR4.5, визначеної за допомогою тесту MolecularMD MRDx BCR-ABL, було включено для продовження лікування нілотинібом протягом додаткових 52 тижнів (фаза консолідації нілотинібом).

Із 215 пацієнтів 190 (88,4 %) вступили у фазу «ремісії без лікування» (TFR) після досягнення стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) під час фази консолідації, яку визначали за такими критеріями:

- останні 4 щоквартальні оцінки (що проводилися кожні 12 тижнів) відповідали щонайменше MR4 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS), і цей рівень підтримувався протягом 1 року;
- результат останньої оцінки відповідав MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS);
- не більше ніж результати двох оцінок перебували в діапазоні між MR4 та MR4.5 (0,0032 % IS < BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS).

Медіана віку пацієнтів, які увійшли до фази TFR, становила 55 років, 49,5 % становили жінки, а 21,1 % пацієнтів були віком від 65 років. Рівні BCR-ABL контролювали кожні 4 тижні протягом перших 48 тижнів фази TFR. Частоту моніторингу збільшували до одного разу на 2 тижні у разі втрати MR4.0. Моніторинг кожні два тижні припиняли в одному з таких випадків:

- втрата BMB, що вимагала від пацієнта відновлення лікування нілотинібом;
- повернення рівнів BCR-ABL до діапазону між MR4.0 та MR4.5;
- збереження рівнів BCR-ABL нижче рівня BMB протягом 4 послідовних вимірювань (8 тижнів від початкової втрати MR4.0).

Будь-який пацієнт із втратою BMB під час фази TFR поновлював лікування нілотинібом у дозі 300 мг двічі на добу або, за необхідності з огляду на переносимість, у зниженій дозі 400 мг один раз на добу протягом 5 тижнів після дати забору зразка крові, що свідчив про втрату BMB. Пацієнтам, яким було необхідно поновити лікування нілотинібом, контролювали рівні BCR-ABL кожні 4 тижні протягом перших 24 тижнів, а надалі — кожні 12 тижнів у пацієнтів, які повторно досягли BMB.

Оцінка ефективності базувалася на даних аналізу станом на дату припинення збору даних через 96 тижнів, до якої 91 пацієнт (47,9 %) припинив участь у фазі TFR через втрату BMB, а 1 (0,5 %), 1 (0,5 %), 1 (0,5 %) та 3 пацієнти (1,6 %) — через смерть з невідомої причини, рішення лікаря, втрату для подальшого спостереження та рішення учасника відповідно. Серед 91 пацієнта, які припинили участь у фазі TFR через втрату BMB, 88 пацієнтів поновили лікування нілотинібом, а 3 пацієнти остаточно припинили участь у дослідженні.

Станом на дату припинення збору даних через 96 тижнів із 88 пацієнтів, які поновили лікування через втрату BMB у фазі TFR, 87 пацієнтів (98,9 %) повторно досягли BMB (один пацієнт остаточно припинив участь у дослідженні за власним рішенням через 7,1 тижня повторного лікування, не

досягнувши повторно BMB), а 81 пацієнт (92,0 %) повторно досяг MR4.5 до дати припинення збору даних. Кумулятивні показники повторного досягнення BMB та MR4.5 через 24 тижні після поновлення лікування становили 97,7 % (86 із 88 пацієнтів) та 86,4 % (76 із 88 пацієнтів) відповідно.

Таблиця 13. Результати ефективності дослідження ENESTfreedom

Пацієнти, які увійшли у фазу ремісії без лікування (TFR) (повна вибірка для аналізу, N = 190)

	Пацієнти у фазі TFR[1] у зазначений момент часу		Втрата BMB[2] до зазначеного моменту часу
	%	95% ДІ	%
24 тижні	62.1	(54.8,69.0)	35.8
48 тижнів	51.6	(44.2,58.9)	45.8
96 тижнів	48.9	(41.6,56.3)	47.9

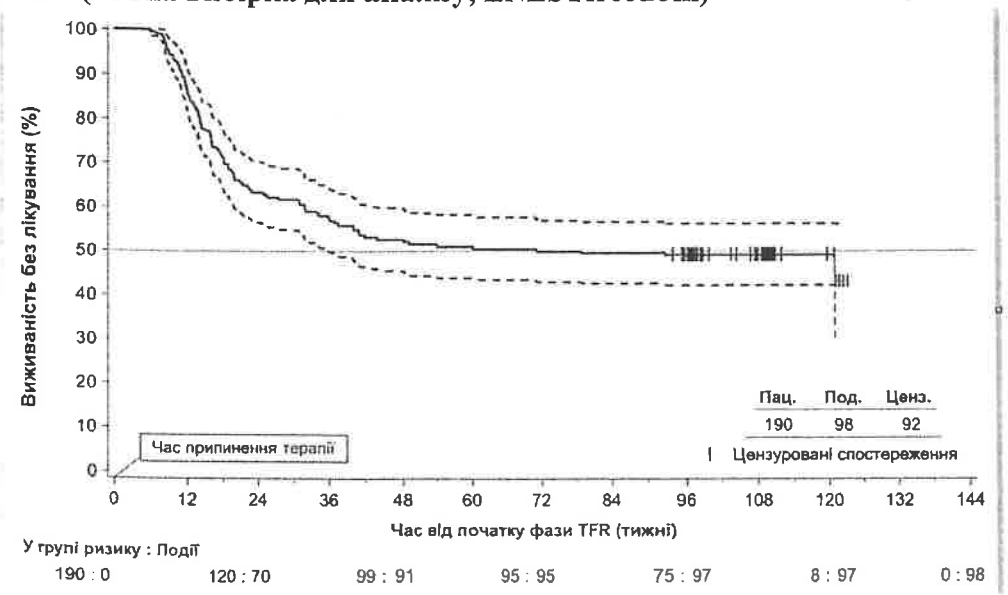
Скорочення: ДІ — довірчий інтервал.

[1]Пацієнти з BMB у зазначений момент часу у фазі TFR.

[2]На основі даних про час до настання події (втрати BMB) під час фази TFR.

Серед 190 пацієнтів у фазі TFR у 98 пацієнтів до дати припинення збору даних через 96 тижнів було зареєстровано подію, пов'язану з виживаністю без лікування (TFS), яку визначали як припинення участі у фазі TFR з будь-якої причини, втрата BMB, смерть з будь-якої причини, прогресування до фази акселерації/бластного кризу (ФА/БК) до завершення фази TFR або поновлення лікування з будь-якої причини в межах дослідження.

Рисунок 1. Оцінка за методом Каплана — Меєра виживаності без лікування після початку фази TFR (повна вибірка для аналізу, ENESTfreedom)



1. Для заданого моменту часу точки на пунктирних кривих відображають 95 % довірчі межі для відповідної оцінки за методом Каплана — Меєра (KM), наведеної суцільною кривою.

2. Станом на дату припинення збору даних для 96-тижневого аналізу лише один пацієнт втратив BMB на 120-му тижні, коли лише 8 пацієнтів вважалися такими, що перебувають у групі ризику. Це пояснює

штучне падіння наприкінці кривої.

14.4 Припинення лікування у пацієнтів із Ph+ ХМЛ-ХФ, які досягли стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) на тлі застосування нілотинібу після попередньої терапії іматинібом

Дослідження ENESTop (Оцінка ефективності та безпеки нілотинібу в клінічних випробуваннях) (NCT01698905) є відкритим багатоцентровим одногруповим дослідженням, у якому 163 дорослих пацієнти з Ph+ ХМЛ-ХФ, які отримували інгібітори тирозинкінази (ІТК) протягом ≥ 3 років (іматиніб як початкова терапія ІТК протягом більше ніж 4 тижнів без документально підтвердженої MR4.5 під час лікування іматинібом на момент переходу на нілотиніб, після чого — нілотиніб протягом щонайменше 2 років) та досягли MR4.5 під час лікування нілотинібом, визначеної за допомогою тесту MolecularMD MRDx® BCR-ABL, були включені для продовження лікування нілотинібом протягом додаткових 52 тижнів (фаза консолідації нілотинібом). Із 163 пацієнтів 126 (77,3 %) увійшли у фазу TFR після досягнення стійкої молекулярної відповіді (MR4.5) під час фази консолідації, яку визначали за таким критерієм:

- Останні 4 щоквартальні оцінки (що проводилися кожні 12 тижнів) не продемонстрували підтвердженої втрати MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS) протягом 1 року.

Медіана віку пацієнтів, які увійшли до фази TFR, становила 56 років, 55,6 % становили жінки, а 27,8 % пацієнтів були віком від 65 років. Медіана фактичної інтенсивності дози протягом 52-тижневої фази консолідації нілотинібом становила 771,8 мг/добу, при цьому безпосередньо перед початком фази TFR 52,4 %, 29,4 %, 0,8 %, 16,7 % та 0,8 % пацієнтів отримували нілотиніб у добовій дозі 800 мг, 600 мг, 450 мг, 400 мг та 300 мг відповідно.

Пацієнтів, які увійшли до фази TFR, але у яких за результатами двох послідовних вимірювань рівень BCR-ABL/ABL становив > 0,01 % IS, вважали такими, що мали підтверджену втрату MR4.0, що було підставою для поновлення лікування нілотинібом. Пацієнти з втратою BMB у фазі TFR негайно поновлювали лікування нілотинібом без підтвердження. В усіх пацієнтів, які поновили лікування нілотинібом, рівні транскриптів BCR-ABL контролювали кожні 4 тижні протягом перших 24 тижнів, а надалі — один раз на 12 тижнів.

Ефективність оцінювали на основі даних аналізу станом на дату припинення збору даних через 96 тижнів, до якої 61 пацієнт (48,4 %) припинив участь у фазі TFR: 58 пацієнтів (46,0 %) — через втрату BMB або підтверджену втрату MR4.0, 2 пацієнти (1,6 %) — за рішенням пацієнта/опікуна та один пацієнт (0,8 %) — через вагітність. Серед 58 пацієнтів, які припинили участь у фазі TFR через підтверджену втрату MR4.0 або втрату BMB, 56 пацієнтів поновили лікування нілотинібом, а 2 пацієнти остаточно припинили участь у дослідженні.

Станом на дату припинення збору даних через 96 тижнів із 56 пацієнтів, які поновили лікування нілотинібом через підтверджену втрату MR4.0 або втрату BMB у фазі TFR, 52 пацієнти (92,9 %) повторно досягли MR4.0 та MR4.5; 4 пацієнти (7,1 %) не досягли повторно MR4.0 до дати припинення збору даних. Кумулятивні показники повторного досягнення MR4 та MR4.5 до 48-го тижня після поновлення лікування становили 92,9 % (52 із 56 пацієнтів) та 91,1 % (51 із 56 пацієнтів) відповідно.

Таблиця 14. Результати ефективності дослідження ENESTop

Пацієнти, які увійшли у фазу ремісії без лікування (TFR) (повна вибірка для аналізу, N = 126)

	Пацієнти у фазі TFR[1] у зазначений момент часу		Втрата BMB або підтверджена втрата MR4[2] до зазначеного моменту часу
	%	95% ДІ	%
24 тижні	60.3	(51.2,68.9)	38.9
48 тижнів	57.9	(48.8,66.7)	41.3
96 тижнів	53.2	(44.1,62.1)	43.7

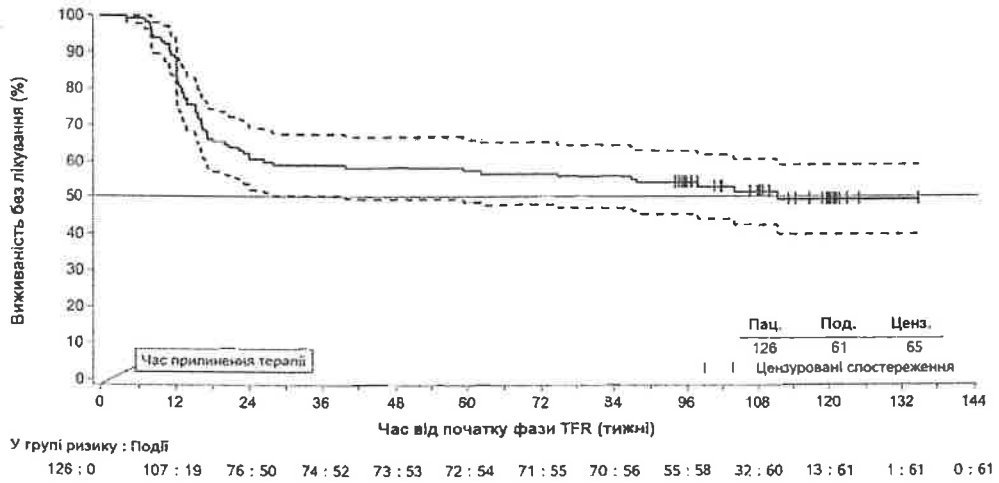
Скорочення: ДІ — довірчий інтервал.

[1]Пацієнти без втрати BMB або підтвердженої втрати MR4 до зазначеного моменту часу у фазі TFR.

[2]На основі даних про час до настання події (втрати BMB або підтвердженої втрати MR4) під час фази.

Серед 126 пацієнтів у фазі TFR у 61 пацієнта (48,4 %) до дати припинення збору даних через 96 місяців або на цю дату було зареєстровано подію, пов'язану з виживаністю без лікування (TFS), яку визначали як припинення участі у фазі TFR з будь-якої причини, втрату BMB, підтверджену втрату MR4, смерть з будь-якої причини, прогресування до фази ФА/БК до завершення фази TFR або поновлення лікування з будь-якої причини в межах дослідження..

Рисунок 2. Оцінка за методом Каплана — Меєра виживаності без лікування після початку фази TFR (повна вибірка для аналізу, ENESTop)



1. Для заданого моменту часу точки на пунктирних кривих відображають 95 % довірчі межі для відповідної оцінки за методом Каплана — Меєра (КМ), наведеної суцільною кривою.

14.5 Діти з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ або з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до попередньої терапії, чи з непереносимістю попередньої терапії

Безпеку та ефективність нілотинібу у дітей з Ph+ ХМЛ-ХФ досліджували у двох дослідженнях:

дослідженні CAMN107A2120 (NCT01077544) — відкритому багатоцентровому одногруповому дослідженні, в якому оцінювали фармакокінетику, безпеку та попередню ефективність нілотинібу у дітей з Ph+ ХМЛ, резистентною до іматинібу або дасатинібу, або з непереносимістю іматинібу чи дасатинібу (n = 11), та дослідженні CAMN107A2203 (NCT01844765) — відкритому багатоцентровому одногруповому дослідженні, в якому оцінювали ефективність та безпеку нілотинібу у дітей (віком від 2 до менше ніж 18 років) з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до іматинібу або дасатинібу, або з непереносимістю іматинібу чи дасатинібу (n = 33), та з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ (n = 25). В обох дослідженнях пацієнти отримували нілотиніб у дозі 230 мг/м² двічі на добу з округленням до найближчої дози, кратної 50 мг (до максимальної разової дози 400 мг). Було об'єднано дані за період до 12 циклів, отримані загалом у 69 дітей (віком від 2 до менше ніж 18 років) з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-ХФ (n = 25; 6 дітей віком від 2 до менше ніж 12 років та 19 підлітків віком від 12 до менше ніж 18 років) або з Ph+ ХМЛ-ХФ, резистентною до іматинібу/дасатинібу, чи з непереносимістю іматинібу/дасатинібу (n = 44; 18 дітей віком від 2 до менше ніж 12 років та 26 підлітків віком від 12 до менше ніж 18 років).

У пацієнтів із ХМЛ, резистентною до іматинібу/дасатинібу, або з непереносимістю іматинібу/дасатинібу частота великої молекулярної відповіді [(BMB); BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS] становила 40,9 % (18/44; 95 % ДІ: 26,3 %, 56,8 %) через 12 циклів (28 днів на цикл). У пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ частота BMB становила 60,0 % (15/25; 95 % ДІ: 38,7 %, 78,9 %) через 12 циклів. У пацієнтів із ХМЛ, резистентною до іматинібу/дасатинібу, або з непереносимістю іматинібу/дасатинібу кумулятивна частота BMB становила 47,7 % (21/44) до 12-го циклу. У пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ кумулятивна частота BMB становила 64,0 % (16/25) до 12-го циклу.

Серед 21 пацієнта з ХМЛ, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії, які в будь-який момент під час лікування досягали BMB, медіана часу до першого досягнення BMB становила 2,8 місяця (діапазон — від 0,0 до 11,3). Для 17 пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ, які досягли BMB, медіана часу до першого досягнення BMB становила 5,6 місяця (діапазон — від 2,7 до 16,6).

Серед пацієнтів із ХМЛ, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії 4,5 % пацієнтів досягли рівня BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS (MR4.5) до дати припинення збору даних. Серед пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ частка пацієнтів, які досягли MR4.5, становила 28,0 %.

Жоден із 21 пацієнта з ХМЛ, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії, які досягали BMB під час лікування, не мав підтвердженої втрати BMB; медіана тривалості спостереження становила 11,3 місяця. Серед 17 пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ, які досягли BMB, в одного пацієнта було підтверджено втрату BMB через 3 місяці після досягнення цієї відповіді; у цих пацієнтів медіана тривалості спостереження становила 11,1 місяця. В одного пацієнта з ХМЛ, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії захворювання прогресувало до фази акселерації/бластного кризу (ФА/БК) через 10,1 місяця лікування.

Додаткова інформація щодо застосування у дітей затверджена для капсул ТАСИГНА (нілотиніб) компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн. Однак у зв'язку з виключними правами на реалізацію, що належать компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн, ця інформація щодо застосування у дітей не включена до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

16 ФОРМА ВИПУСКУ, ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ

Капсули нілотинібу 50 мг мають корпус світло-жовтого непрозорого кольору та кришечку червоного непрозорого кольору з нанесеним чорним чорнилом написом «MN5». Капсули нілотинібу 150 мг мають корпус червоного непрозорого кольору та кришечку червоного непрозорого кольору з нанесеним чорним чорнилом написом «MN4». Капсули нілотинібу 200 мг мають корпус світло-жовтого непрозорого кольору та кришечку світло-жовтого непрозорого кольору з нанесеним чорним чорнилом написом «MN3». Капсули нілотинібу 50 мг випускаються у флаконах, а капсули нілотинібу 150 мг та 200 мг — у блістерах.

50 мг
Флакон, 120 капсул NDC72205-237-92
150 мг
Картонна коробка: 4 блістери по 28 капсул (4 × 28) NDC72205-238-64
Блістери, 28 капсул NDC72205-238-63
200 мг
Картонна коробка: 4 блістерні упаковки по 28 капсул (4 × 28) NDC72205-239-64
Блістери, 28 капсул NDC72205-239-63
Капсули нілотинібу слід зберігати при температурі від 20 °C до 25 °C (від 68 °F до 77 °F); допускаються відхилення температури в межах від 15 °C до 30 °C (від 59 °F до 86 °F) [див. «Контрольована кімнатна температура» за USP].

17 ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Слід порадити пацієнту ознайомитися із затвердженою FDA інструкцією для пацієнта (Medication Guide).
Інструкція для пацієнта обов'язково має надаватися разом із нілотинібом. Повний текст інструкції для пацієнта наведено в кінці цього документа.

Мієлосупресія

Повідомте пацієнтам, що лікування нілотинібом може спричинити серйозну тромбоцитопенію, нейтропенію та анемію. Порадьте пацієнтам негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення симптомів, що можуть свідчити про зниження кількості клітин крові, таких як гарячка, озноб або інші ознаки інфекції, нез'ясована кровотеча або поява синців, а також нез'ясована слабкість чи задишка. *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.1)].*

Подовження інтервалу QT

Повідомте пацієнтам, що нілотиніб може спричинити потенційно небезпечне для життя порушення серцевого ритму. Порадьте пацієнтам негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення симптомів порушення серцевого ритму, таких як відчуття запаморочення, непритомність або нерегулярне серцебиття *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.2)].*

Серцеві та артеріальні судинні оклюзійні явища

Проінформуйте пацієнтів, що повідомлялося про серцево-судинні явища (у тому числі ішемічну хворобу серця, оклюзійну хворобу периферичних артерій та ішемічні цереброваскулярні явища).
Порадьте пацієнтам негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення будь-яких симптомів, що можуть свідчити про серцево-судинне явище, таких як біль у грудях або ногах, оніміння чи слабкість, або раптове виникнення проблем із ходьбою чи мовленням *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.4)].*

Панкреатит та підвищення рівня ліпази в сироватці крові

Проінформуйте пацієнтів, що нілотиніб може підвищувати ризик розвитку панкреатиту та що пацієнти з панкреатитом в анамнезі можуть мати підвищений ризик. Порадьте пацієнтам негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення симптомів, що можуть свідчити про панкреатит, таких як раптовий біль у животі, що супроводжується нудотою та блюванням. *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.5)].*

Гепатотоксичність

Повідомте пацієнтам, що нілотиніб може підвищувати ризик гепатотоксичності та що пацієнти із захворюваннями печінки в анамнезі можуть мати підвищений ризик. Порадьте пацієнтам негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення будь-яких симптомів, що можуть свідчити про гепатотоксичність, таких як біль у животі, пожовтіння шкіри та очей і темний колір сечі *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.6)].*

Синдром лізису пухлини

Проінформуйте пацієнтів, що нілотиніб може спричинити синдром лізису пухлини (TLS) та що їм слід негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення будь-яких симптомів, що можуть свідчити про TLS, таких як нерегулярне серцебиття або зменшення виділення сечі *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.8)]*.

Кровотечі

Проінформуйте пацієнтів, що у пацієнтів із ХМЛ, які отримували лікування нілотинібом, виникали серйозні геморагічні явища, у тому числі з летальним наслідком. Порадьте пацієнтам негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення симптомів, що можуть свідчити про кровотечу, таких як неконтрольована кровотеча, зміни зору, втрата свідомості, раптовий головний біль або раптова дезорієнтація. *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.9)]*.

Затримка рідини

Проінформуйте пацієнтів, що нілотиніб може спричинити затримку рідини та що їм слід негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення будь-яких симптомів, що можуть свідчити про затримку рідини, таких як задишка, швидке збільшення маси тіла або набряки *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.13)]*.

Вплив на ріст та розвиток у дітей

Проінформуйте дітей та осіб, які доглядають за ними, про можливість розвитку порушень росту. Повідомлялося про затримку росту у дітей, які отримували лікування нілотинібом. Тому слід контролювати ріст та розвиток дітей *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.14)]*.

Ремісія без лікування (TFR)

Повідомте пацієнтів, що під час ремісії без лікування (TFR) необхідний частий моніторинг для виявлення можливої втрати ремісії. Проінформуйте пацієнтів, що симптоми з боку опорно-рухового апарату, такі як біль у м'язах, біль у кінцівках, біль у суглобах, біль у кістках або біль у хребті, можуть виникати частіше, ніж до припинення лікування *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.16)]*.

Ембріофетальна токсичність

Проінформуйте вагітних жінок про потенційний ризик для плода. Порадьте жінкам репродуктивного потенціалу повідомити свого лікаря про підтверджену або підозрювану вагітність *[див. «Застереження та запобіжні заходи» (5.15), «Застосування в особливих групах пацієнтів» (8.1)]*.

Порадьте жінкам репродуктивного потенціалу використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 14 днів після прийому останньої дози нілотинібу *[див. «Застосування в особливих групах пацієнтів» (8.3)]*.

Лактація

Порадьте жінкам не годувати груддю під час лікування нілотинібом та протягом 14 днів після прийому останньої дози *[див. «Застосування в особливих групах пацієнтів» (8.2)]*.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Проінформуйте пацієнтів, що нілотиніб та деякі інші лікарські засоби, включаючи безрецептурні лікарські засоби або рослинні добавки (такі як звіробій), можуть взаємодіяти між собою *[див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7)]*.

Прийом нілотинібу

Порадьте пацієнтам приймати нілотиніб двічі на добу з інтервалом приблизно 12 годин. Капсули слід ковтати цілими, запиваючи водою.

Порадьте пацієнтам приймати нілотиніб натщесерце. Не слід вживати їжу щонайменше за 2 години до прийому дози та щонайменше протягом 1 години після прийому дози. Пацієнтам не слід вживати продукти з грейпфрута та інші продукти, про які відомо, що вони інгібують CYP3A4, у будь-який час під час лікування нілотинібом *[див. «Дозування та спосіб застосування» (2.1), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» (7.1, 7.2)]*.

Якщо пацієнт пропустив прийом дози нілотинібу, наступну заплановану дозу слід прийняти у звичайний час. Не слід приймати дві дози одночасно.

Якщо пацієнт не може проковтнути капсули, вміст кожної капсули можна диспергувати в одній чайній

ложці яблучного пюре та негайно (протягом 15 хвилин) проковтнути отриману суміш.

Дотримання режиму лікування

Порадьте пацієнтам наступне:

- Продовжувати приймати нілотиніб щодня протягом усього періоду, призначеного лікарем.
- Це довготривале лікування.
- Не змінювати дозу та не припиняти прийом нілотинібу без попередньої консультації з лікарем.
- У разі пропуску дози прийняти наступну дозу за графіком. Не приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущений прийом капсул.

Виробник:
МСН Лабораторіс Прайвет Лімітед
Телангана – 509228, ІНДІЯ
Дистриб'ютор:
Новадоз Фармасьютікалс Ел-Ел-Сі
Піскатавей, Нью-Джерсі 08854-3714

Дата випуску: 10/2025

Інструкція для пацієнта

Капсули нілотинібу [ні-ЛО-ті-ніб]

Яку найважливішу інформацію мені слід знати про капсули нілотинібу?
Капсули нілотинібу можуть спричинити потенційно небезпечне для життя порушення з боку серця, яке називається подовженням інтервалу QTc.
Подовження інтервалу QTc спричиняє нерегулярне серцебиття, що може призвести до раптової смерті.
Ваш лікар повинен перевіряти електричну активність вашого серця за допомогою обстеження, яке називається електрокардіограмою (ЕКГ):

- перед початком прийому капсул нілотинібу;
- при будь-яких змінах дози;
- через 7 днів після початку прийому капсул нілотинібу;
  регулярно під час лікування капсулами нілотинібу.

Ви можете знизити ризик подовження інтервалу QTc під час прийому капсул нілотинібу, якщо:

- прийматимете капсули нілотинібу натщесерце:
  - не вживатимете їжу щонайменше протягом 2 годин до прийому дози; та
  - не вживатимете їжу щонайменше протягом 1 години після прийому дози;
- **уникатимете вживання грейпфрутів, грейпфрутового соку та будь-яких дієтичних добавок, що містять екстракт грейпфрута, під час лікування капсулами нілотинібу.** Їжа та продукти з грейпфрута збільшують кількість нілотинібу в організмі;.
- уникатимете прийому разом із капсулами нілотинібу інших лікарських засобів або дієтичних добавок, які також можуть спричинити подовження інтервалу QTc.
- Капсули нілотинібу можуть взаємодіяти з багатьма лікарськими засобами та дієтичними добавками і підвищувати ризик виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних ефектів.
- Не приймайте жодних інших лікарських засобів під час лікування капсулами нілотинібу, якщо ваш лікар не дозволив вам їх приймати.
- Якщо ви не можете проковтнути капсули нілотинібу цілими, ви можете відкрити капсулу нілотинібу та висипати вміст кожної капсули в 1 чайну ложку яблучного пюре. Проковтніть суміш одразу (протягом 15 хвилин). Для отримання додаткової інформації див. розділ «Як слід приймати капсули нілотинібу?».

Негайно зверніться до свого лікаря, якщо під час лікування капсулами нілотинібу ви відчуваєте запаморочення, непритомність або нерегулярне серцебиття. Це можуть бути симптоми подовження інтервалу QTc.
Що таке капсули нілотинібу?
Капсули нілотинібу — це лікарський засіб, що відпускається за рецептом і застосовується для лікування:

- дорослих та дітей з уперше діагностованим певним типом лейкемії, що називається хронічною мієлоїдною лейкемією з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph+ ХМЛ) у хронічній фазі;
- дорослих із Ph+ ХМЛ у хронічній фазі або Ph+ ХМЛ у фазі акселерації, які:
  - більше не отримують користі від інших методів лікування, включаючи іматиніб (Глівек); або

Белова

- отримували інше лікування, включаючи іматиніб (Глівек), але не переносять таке лікування;
- дітей із Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, які:
  - більше не отримують користі від лікування лікарським засобом — інгібітором тирозинкінази; або,
  - отримували лікарський засіб — інгібітор тирозинкінази, але не переносять таке лікування.

Невідомо, чи є капсули нілотинібу безпечними та ефективними у дітей віком до 1 року з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, Ph+ ХМЛ у хронічній фазі, резистентною до попередньої терапії, або з непереносимістю попередньої терапії.

Довгострокові наслідки тривалого лікування дітей капсулами нілотинібу невідомі.

Хто не повинен приймати капсули нілотинібу?
Не приймайте капсули нілотинібу, якщо у вас:
- низький рівень калію або магнію в крові;
- синдром подовженого QTc.

Перед початком прийому капсул нілотинібу повідомте свого лікаря про всі захворювання та стани, зокрема якщо ви:
- маєте проблеми із серцем;
- перенесли інсульт або мали інші проблеми, пов'язані зі зниженням кровотоку до головного мозку;
- маєте проблеми, пов'язані зі зниженням кровотоку до ніг;
- маєте нерегулярне серцебиття;
- маєте подовження інтервалу QTc або випадки подовження інтервалу QTc у сімейному анамнезі;
- маєте проблеми з печінкою;
- перенесли панкреатит;
- маєте низький рівень калію або магнію в крові;
- маєте тяжкі порушення, пов'язані з непереносимістю лактози (молочного цукру) або інших цукрів. Капсули нілотинібу містять лактозу. Більшість людей із легкою або помірною непереносимістю лактози можуть приймати капсули нілотинібу;
- маєте схильність до кровотеч;
- перенесли хірургічне втручання з видалення всього шлунка (тотальна гастректомія);
- вагітні або плануєте завагітніти. Капсули нілотинібу можуть завдати шкоди вашій ненародженій дитині. Негайно повідомте свого лікаря, якщо ви вагітні або завагітнієте під час лікування капсулами нілотинібу.

Для жінок, які можуть завагітніти:
- Ваш лікар повинен провести тест на вагітність перед початком лікування капсулами нілотинібу.
- Використовуйте ефективні засоби контрацепції під час лікування капсулами нілотинібу та протягом 14 днів після прийому останньої дози.
- **годуєте груддю або плануєте годувати груддю.** Невідомо, чи проникає нілотиніб у грудне молоко. Не годуйте груддю під час лікування та протягом 14 днів після прийому останньої дози капсул нілотинібу.

Повідомте свого лікаря про всі лікарські засоби, які ви приймаєте, включаючи рецептурні та безрецептурні лікарські засоби, вітаміни та рослинні добавки.
Якщо вам потрібно приймати антациди (лікарські засоби для лікування печії), не приймайте їх одночасно з капсулами нілотинібу. Якщо ви приймаєте:

Белова

- **лікарський засіб, що зменшує кількість кислоти, яка виробляється у шлунку (H2-блокатор):** приймайте такий лікарський засіб приблизно за 10 годин до прийому капсул нілотинібу або приблизно через 2 години після прийому капсул нілотинібу;
- **антацид, що містить алюмінію гідроксид, магнію гідроксид та симетикон, для зменшення кількості кислоти у шлунку:** приймайте такий лікарський засіб **приблизно за 2 години до або приблизно через 2 години** після прийому капсул нілотинібу.

Капсули нілотинібу можуть взаємодіяти з багатьма лікарськими засобами та дієтичними добавками і підвищувати ризик виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних ефектів. **Див. розділ «Яку найважливішу інформацію мені слід знати про капсули нілотинібу?»**

Як слід приймати капсули нілотинібу?

- Приймайте капсули нілотинібу точно так, як вам сказав лікар.
- Не змінюйте дозу та не припиняйте прийом капсул нілотинібу, якщо ваш лікар не скаже вам це зробити.
- Капсули нілотинібу призначені для тривалого лікування.
- Ваш лікар повідомить вам, скільки капсул нілотинібу слід приймати та коли їх приймати.
- Якщо капсули нілотинібу приймає ваша дитина, лікар змінюватиме дозу в міру зростання дитини.

- **Капсули нілотинібу слід приймати натщесерце.**
  - **Не вживайте їжу щонайменше протягом 2 годин до прийому дози; та**
  - **Не вживайте їжу щонайменше протягом 1 години після прийому дози.**
- Проковтуйте капсули нілотинібу цілими, запиваючи водою. Якщо ви не можете проковтнути капсули нілотинібу цілими, повідомте про це свого лікаря.
- **Якщо ви не можете проковтнути капсули нілотинібу цілими:**
  - **відкрийте капсулу нілотинібу та висипте її вміст в 1 чайну ложку яблучного пюре (протертого яблука);**
    - **не використовуйте більше 1 чайної ложки яблучного пюре;**
    - **використовуйте лише яблучне пюре. Не висипайте вміст капсул нілотинібу на інші продукти;**
  - **проковтніть суміш одразу (протягом 15 хвилин).**
- Не пийте грейпфрутовий сік, не їжте грейпфрути та не приймайте добавки, що містять екстракт грейпфрута, у будь-який час під час лікування. **Див. розділ «Яку найважливішу інформацію мені слід знати про капсули нілотинібу?».**
- Якщо ви пропустили прийом дози, просто прийміть наступну дозу у звичайний час. Не приймайте 2 дози одночасно, щоб компенсувати пропущену дозу.
- Якщо ви прийняли занадто багато нілотинібу, негайно зателефонуйте своєму лікарю або зверніться до найближчого відділення невідкладної допомоги. Симптоми можуть включати блювання та сонливість.
- Під час лікування капсулами нілотинібу ваш лікар проводитиме обстеження для виявлення побічних ефектів та перевірки ефективності лікування капсулами нілотинібу. Під час цих обстежень перевірятимуть:
  - роботу серця;
  - клітини крові (лейкоцити, еритроцити та тромбоцити). Кількість клітин крові слід перевіряти кожні 2 тижні протягом перших 2 місяців, а потім — щомісяця;
  - рівні електролітів (калію, магнію);
  - функцію підшлункової залози та печінки;
  - зразки кісткового мозку.

Ваш лікар може змінити дозу. Якщо у вас виникнуть побічні ефекти, лікар може тимчасово припинити лікування капсулами нілотинібу або знизити дозу.

- Під час лікування капсулами нілотинібу лікар контролюватиме перебіг ХМЛ, щоб визначити, чи перебуваєте ви в стані ремісії. Після щонайменше 3 років лікування капсулами нілотинібу ваш лікар може провести певні обстеження, щоб визначити, чи зберігається у вас ремісія. На підставі результатів обстежень лікар може вирішити, чи можете ви спробувати припинити лікування капсулами нілотинібу. Це називається ремісією без лікування (TFR).
- Ваш лікар ретельно контролюватиме перебіг ХМЛ під час та після припинення прийому капсул нілотинібу. На підставі результатів обстежень лікар може вирішити, що вам необхідно відновити прийом капсул нілотинібу, якщо ремісія ХМЛ більше не зберігається..
- Важливо, щоб ви перебували під наглядом лікаря та проходили частий моніторинг, щоб визначити, чи потрібно вам поновити лікування капсулами нілотинібу, якщо у вас більше не зберігається ремісія без лікування (TFR). Дотримуйтесь вказівок лікаря щодо поновлення прийому капсул нілотинібу, якщо у вас більше не зберігається TFR.

Які можливі побічні ефекти капсул нілотинібу?

Капсули нілотинібу можуть спричинити серйозні побічні ефекти, зокрема:

- **Див. розділ «Яку найважливішу інформацію мені слід знати про капсули нілотинібу?».**
- **Зниження кількості клітин крові.** Зниження кількості клітин крові (еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів) часто виникає під час лікування капсулами нілотинібу та може бути тяжким. Ваш лікар регулярно перевірятиме кількість клітин крові під час лікування капсулами нілотинібу. Негайно зверніться до свого лікаря або по медичну допомогу, якщо у вас виникнуть будь-які ознаки або симптоми зниження кількості клітин крові, зокрема:
  - гарячка;
  - озноб або інші ознаки інфекції;
  - нез'ясована кровотеча або поява синців;
  - нез'ясована слабкість;
  - задишка.
- **Зниження кровотоку до ніг, серця або головного мозку**. У людей з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ, які приймають капсули нілотинібу, може виникнути зниження кровотоку до ніг, серця або головного мозку.
  Негайно зверніться по медичну допомогу, якщо у вас раптово виникне будь-який із наведених нижче симптомів:
  - біль або дискомфорт у грудях;
  - оніміння або слабкість;
  - проблеми з ходьбою або мовленням;
  - біль у ногах;
  - відчуття холоду в ногах;
  - зміна кольору шкіри ніг.
- **Запалення підшлункової залози (панкреатит).** Негайно повідомте свого лікаря, якщо у вас виникнуть будь-які симптоми панкреатиту, зокрема раптовий біль у животі, що супроводжується нудотою та блюванням.
- **Проблеми з печінкою.** Капсули нілотинібу можуть підвищувати ризик виникнення проблем із печінкою. У людей, які мали такі проблеми в минулому, ризик їх виникнення під час лікування капсулами нілотинібу може бути підвищеним. Негайно зверніться до свого лікаря або по медичну допомогу, якщо у вас виникнуть будь-які симптоми порушення функції печінки, зокрема:
  - біль у животі;

- пожовтіння шкіри та очей;
- темний колір сечі.

- **Синдром лізису пухлини (TLS).** TLS спричинений швидким розпадом ракових клітин. Ваш лікар може проводити аналізи крові для виявлення TLS. TLS може спричинити:
  - ниркову недостатність та необхідність проведення діалізу;
  - нерегулярне серцебиття.
- **Кровотечі.** Під час лікування капсулами нілотинібу виникали серйозні кровотечі, у тому числі з летальним наслідком. Негайно повідомте свого лікаря, якщо під час лікування капсулами нілотинібу у вас виникнуть будь-які ознаки або симптоми кровотечі.
- **Затримка рідини.** В організмі може накопичуватися надмірна кількість рідини (затримка рідини). Симптоми затримки рідини включають задишку, швидке збільшення маси тіла та набряки.

- **Порушення росту або розвитку у дітей.** Під час лікування капсулами нілотинібу у дітей із Ph+ ХМЛ у хронічній фазі спостерігалися порушення росту та розвитку. У деяких дітей та підлітків під час лікування капсулами нілотинібу ріст може бути повільнішим, ніж у нормі.

Найпоширеніші побічні ефекти капсул нілотинібу у дорослих та дітей включають:

- нудоту

- діарею
- висип

- кашель
- головний біль

- запор
- стомлюваність

- біль у м'язах і суглобах
- свербіж

- нежить або закладеність носа, чхання, біль у горлі
- блювання
- гарячку
- нічну пітливість

Побічні ефекти у дорослих пацієнтів під час спроби ремісії без лікування (TFR):
якщо ви разом зі своїм лікарем вирішите, що можете припинити прийом капсул нілотинібу та спробувати перейти до ремісії без лікування (TFR), у вас може виникнути більше симптомів з боку м'язів і кісток (скелетно-м'язових симптомів), ніж до припинення лікування. Симптоми можуть включати:

- біль у м'язах

- біль у кістках
- біль у руках і ногах

- біль у хребті

- біль у суглобах

Повідомте свого лікаря, якщо у вас або вашої дитини виникнуть будь-які побічні ефекти, які турбують вас або не зникають.
Це не всі можливі побічні ефекти капсул нілотинібу.
Зверніться до лікаря за медичною консультацією щодо побічних ефектів. Про побічні ефекти можна повідомити FDA за номером 1-800-FDA-1088.

Як слід зберігати капсули нілотинібу?

- Зберігайте капсули нілотинібу при кімнатній температурі від 68 °F до 77 °F (від 20 °C до 25 °C).
- Належним чином утилізуйте лікарський за сіб, термін придатності якого закінчився або який більше не потрібний.

Зберігайте капсули нілотинібу та всі лікарські засоби у недоступному для дітей місці.

Загальна інформація про безпечне та ефективне застосування капсул нілотинібу.

Іноді лікарські засоби призначають для цілей, не зазначених в інструкції для пацієнта. Не застосовуйте капсули нілотинібу для лікування стану, для якого їх не було призначено. Не давайте капсули нілотинібу іншим людям, навіть якщо вони мають такі самі симптоми, як і ви. Це може завдати їм шкоди. Ви можете звернутися до фармацевта або лікаря за інформацією про капсули нілотинібу, призначеною для медичних працівників.

Які компоненти входять до складу капсул нілотинібу?

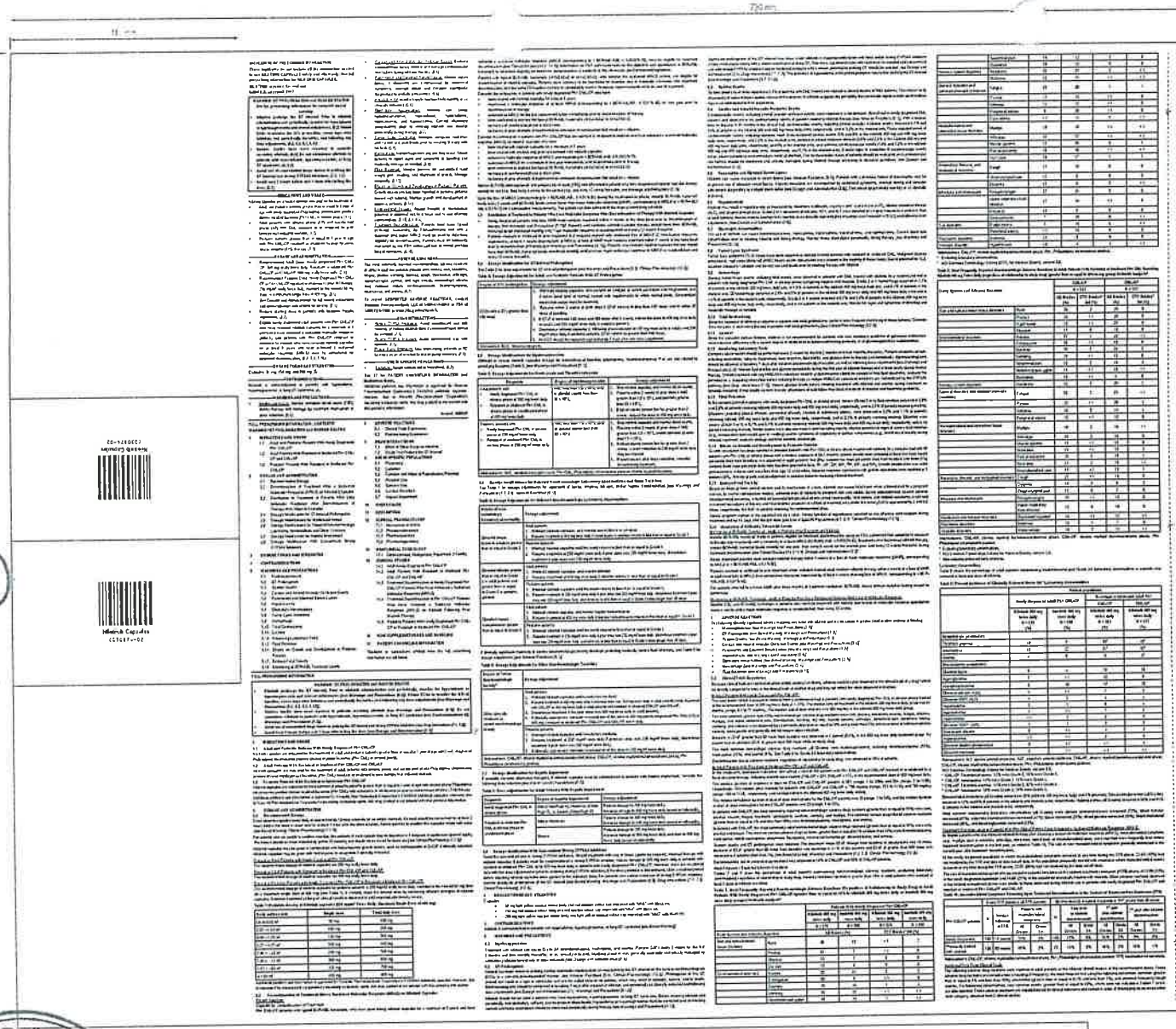
Діюча речовина: нілотиніб.

Допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний, кросповідон, лактози моногідрат, магнію стеарат та полоксамер 188. Капсули містять желатин, заліза оксид червоний, заліза оксид жовтий та титану діоксид. Чорнило для нанесення маркування містить заліза оксид чорний, пропіленгліколь, калію гідроксид та шелак.

Виробник:
МСН Лабораторіс Прайвет Лімітед
Телангана – 509228, ІНДІЯ
Дистриб'ютор:
Новадоз Фармасьютікалс Ел-Ел-Сі
Піскатавей, Нью-Джерсі 08854-3714
Щоб отримати додаткову інформацію, відвідайте вебсайт www.novadozpharma.com або зателефонуйте за номером 1-855-668-2369.

Додаткова інформація щодо застосування у дітей затверджена для капсул ТАСИГНА (нілотиніб) компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн. Однак у зв'язку з виключними правами на реалізацію, що належать компанії Новартіс Фармасьютікалс Корпорейшн, ця інформація щодо застосування у дітей не включена до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

Ця інструкція для пацієнта була затверджена Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США.
Дата випуску: 10/2025



Medication Guide
Nilotinib [nyeLOE-tinib]
capsules

What is the most important information I should know about nilotinib capsules?

Nilotinib capsules can cause a possible life-threatening heart problem called QTc prolongation. QTc prolongation causes an irregular heartbeat, which may lead to sudden death.

Your healthcare provider should check the electrical activity of your heart with a test called an electrocardiogram (ECG):

- before starting nilotinib capsules
- 7 days after starting nilotinib capsules
- with any dose changes
- regularly during nilotinib capsules treatment

You may lower your chances for having QTc prolongation with nilotinib capsules if you:

- Take nilotinib capsules on an empty stomach:
  - Avoid eating food for at least 2 hours before the dose is taken, and
  - Avoid eating food for at least 1 hour after the dose is taken.
- Avoid grapefruit, grapefruit juice, and any supplement containing grapefruit extract during treatment with nilotinib capsules. Food and grapefruit products increase the amount of nilotinib capsules in your body.
- Avoid taking other medicines or supplements with nilotinib capsules that can also cause QTc prolongation.
- Nilotinib capsules can interact with many medicines and supplements and increase your chance for serious and life-threatening side effects.
- Do not take any other medicine during treatment with nilotinib capsules unless your healthcare provider tells you it is okay to do so.
- If you cannot swallow nilotinib capsules whole, you may open the nilotinib capsule and sprinkle the contents of each capsule in 1 teaspoon of applesauce (pureed apple). Swallow the mixture right away (within 15 minutes). For more information, see "How should I take nilotinib capsules?"

Call your healthcare provider right away if you feel lightheaded, faint, or have an irregular heartbeat during treatment with nilotinib capsules. These can be symptoms of QTc prolongation.

What are nilotinib capsules?

Nilotinib capsules are a prescription medicine used to treat:

- adults and children who have been newly diagnosed with a certain type of leukemia called Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase,
- adults with chronic phase Ph+ CML, or accelerated phase Ph+ CML, who:
  - are no longer benefiting from other treatments, including imatinib (Gleevec), or
  - have taken other treatments, including imatinib (Gleevec), and cannot tolerate them,
- children with chronic phase Ph+ CML, who:
  - are no longer benefiting from treatment with a tyrosine-kinase inhibitor medicine, or
  - have taken a tyrosine-kinase inhibitor medicine and cannot tolerate it.

It is not known if nilotinib capsules are safe and effective in children younger than 1 year of age with newly diagnosed, resistant, or intolerant Ph+ CML in chronic phase.

The long-term effects of treating children with nilotinib capsules for a long period of time are not known.

What should not take nilotinib capsules?

Do not take if you have:

- low levels of potassium or magnesium in your blood
- long QTc syndrome

Before taking nilotinib capsules, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have heart problems
- have had a stroke or other problems due to decreased blood flow to the brain
- have problems with decreased blood flow to your legs
- have irregular heartbeat
- have QTc prolongation or a family history of it
- have liver problems
- have had pancreatitis
- have low blood levels of potassium or magnesium in your blood
- have a severe problem with bacteria (milk sugar) or other sugars. Nilotinib capsules contain lactose. Most people who have mild or moderate lactose intolerance can take nilotinib capsules.
- have bleeding problems
- had a surgical procedure involving the removal of the entire stomach (total gastrectomy)
- are pregnant or plan to become pregnant. Nilotinib capsules can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you are pregnant, or if you become pregnant during treatment with nilotinib capsules.

In females who are able to become pregnant:

- Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with nilotinib capsules.
- Use effective birth control (contraception) during treatment with nilotinib capsules and for 14 days after the last dose.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if nilotinib passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 14 days after your last dose of nilotinib capsules.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements.

If you need to take antacids (medicines to treat heartburn) do not take them at the same time that you take nilotinib capsules. If you take:

- a medicine to block the amount of acid produced in the stomach (H2 blocker): Take these medicines about 10 hours before you take nilotinib capsules, or about 2 hours after you take nilotinib capsules.
- an antacid that contains aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, and simethicone to reduce the amount of acid in the stomach: Take these medicines about 2 hours before or about 2 hours after you take nilotinib capsules.

Nilotinib capsules can interact with many medicines and supplements and increase your chance for serious and life-threatening side effects. See "What is the most important information I should know about nilotinib capsules?"

How should I take nilotinib capsules?

- Take nilotinib capsules exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Do not change your dose or stop taking nilotinib capsules unless your healthcare provider tells you.
- Nilotinib capsules are a long-term treatment.
- Your healthcare provider will tell you how many nilotinib capsules to take and when to take them.
- If your child takes nilotinib capsules, your healthcare provider will change the dose as your child grows.
- Nilotinib capsules must be taken on an empty stomach.
  - Avoid eating food for at least 2 hours before the dose is taken, and
  - Avoid eating food for at least 1 hour after the dose is taken.
- Swallow nilotinib capsules whole with water. If you cannot swallow nilotinib capsules whole, tell your healthcare provider.
- If you cannot swallow nilotinib capsules whole:
  - Open the nilotinib capsules and sprinkle the contents in 1 teaspoon of applesauce (pureed apple).
    - Do not use more than 1 teaspoon of applesauce.
    - Only use applesauce, no not sprinkle nilotinib capsules onto other foods.
  - Swallow the mixture right away (within 15 minutes).
- Do not drink grapefruit juice, etc., grapefruit, or take supplements containing grapefruit extract at any time during treatment. See "What is the most important information I should know about nilotinib capsules?"
- If you miss a dose, just take your next dose at your regular time. Do not take 2 doses at the same time to make up for a missed dose.
- If you take too much nilotinib, see your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away. Symptoms may include vomiting and diarrhoea.
- During treatment with nilotinib capsules your healthcare provider will do tests to check for side effects and to see how well nilotinib capsules are working for you. The tests will check your:
  - heart
  - blood cells (white blood cells, red blood cells, and platelets). Your blood cells should be checked every 2 weeks for the first 2 months and then monthly.
  - electrolytes (potassium, magnesium)
  - pancreas and liver function
  - bone marrow samples

MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED — PACKAGING DEVELOPMENT

Artwork Information		Specification for Printed Leaflet	
		Test	Specification
Brand Name	NA	Substrate	Bible Paper
Generic Name	Nilotinib Capsules	GSM	28 ± 5% GSM
Open Dimension	770 x 446 x 2 mm	Mode of supply	Tray pack with suitable quantity
Folding Dimension	110 x 65 x 2 mm	*Pharma Code	Front side: 6814 / Back side: 6815
Folding Type	Booklet type with gluing	Font Type	Arial Narrow, OCR-B 10 BT
Item Code	C03047-02	Font Size	8 pt
Supersede Code	C03047-01	Developed by	Abdul Azeez
Country	USA	Reviewed by	R. Raghu
Customer	Novastar Pharmaceuticals LLC	Colours	Black / Dotted lines not to be printed
Version	00		
Date & Time	24.10.2025 8:11:25		

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
Місто Харків

28.10.2026 №1670
№ 12149710101

33

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
м. Харків

Your healthcare provider may change your dose. Your healthcare provider may have you stop nilotinib capsules for some time or lower your dose if you have side effects with it.

- Your healthcare provider will monitor your CML during treatment with nilotinib capsules to see if you are in a remission. After at least 3 years of treatment with nilotinib capsules, your healthcare provider may do certain tests to determine if you continue to be in remission. Based on your test results, your healthcare provider may decide if you may be eligible to try stopping treatment with nilotinib capsules. This is called Treatment-Free Remission (TFR).
- Your healthcare provider will carefully monitor your CML during and after you stop taking nilotinib capsules. Based on your test results, your healthcare provider may need to re-start your nilotinib capsules if your CML is no longer in remission.
- It is important that you are followed by your healthcare provider and undergo frequent monitoring to find out if you need to re-start your nilotinib capsules treatment because you are no longer in TFR. Follow your healthcare provider's instructions about re-starting nilotinib capsules if you are no longer in TFR.

What are the possible side effects of nilotinib capsules?

Nilotinib capsules may cause serious side effects, including:

- See "What is the most important information I should know about nilotinib capsules?"
- Low blood cell counts. Low blood cell counts (red blood cells, white blood cells, and platelets) are common with nilotinib capsules, but can also be severe. Your healthcare provider will check your blood counts regularly during treatment with nilotinib capsules. Call your healthcare provider or get medical help right away if you develop any signs or symptoms of low blood counts, including:
  - fever
  - chills or other signs of infection
  - unexplained bleeding or bruising
  - unexplained weakness
  - shortness of breath
- Decreased blood flow to the leg, heart, or brain. People who have recently been diagnosed with Ph+ CML and take nilotinib capsules may develop decreased blood flow to the leg, the heart, or brain. Get medical help right away if you suddenly develop any of the following symptoms:
  - chest pain or discomfort
  - numbness or weakness
  - problems walking or speaking
  - leg pain
  - your leg feels cold
  - change in the skin color of your leg
- Pancreas inflammation (pancreatitis). Tell your healthcare provider right away if you develop any symptoms of pancreatitis, including sudden stomach area pain with nausea and vomiting.
- Liver problems. Nilotinib capsules can increase your risk of liver problems. People who have had liver problems in the past may be at risk for getting liver problems with nilotinib capsules. Call your healthcare provider or get medical help right away if you develop any symptoms of liver problems, including:
  - stomach area (abdominal) pain
  - yellow skin and eyes
  - dark-colored urine
- Tumor Lysis Syndrome (TLS). TLS is caused by a fast breakdown of cancer cells. Your healthcare provider may do blood tests to check you for TLS. TLS can cause you to have:
  - kidney failure and the need for dialysis treatment
  - an abnormal heart beat
- Bleeding problems. Serious bleeding problems and death have happened during treatment with nilotinib capsules. Tell your healthcare provider right away if you develop any signs and symptoms of bleeding during treatment with nilotinib capsules.
- Fluid retention. Your body may hold too much fluid (fluid retention). Symptoms of fluid retention include shortness of breath, rapid weight gain, and swelling.
- Abnormal growth or development in children. Effects on growth and development have happened in children with chronic phase Ph+ CML during treatment with nilotinib capsules. Some children and adolescents may have slower than normal growth during treatment with nilotinib capsules.

The most common side effects of nilotinib capsules in adults and children include:

- rashes
- itching
- nausea
- tiredness
- headache
- vomiting
- diarrhea
- cough
- constipation
- muscle and joint pain
- runny or stuffy nose, sneezing, sore throat
- fever
- night sweats

Side effects in adult patients attempting treatment-free remission:

If you and your healthcare provider decide that you can stop taking nilotinib capsules and try treatment-free remission (TFR), you may have more muscle and bone (musculoskeletal) symptoms than before you stopped treatment. Symptoms may include:

- muscle pain
- arm and leg pain
- joint pain
- bone pain
- spine pain

Tell your healthcare provider if you or your child have any side effect that bothers you or does not go away. These are not all of the possible side effects of nilotinib capsules.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store nilotinib capsules?

- Store nilotinib capsules at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Safely throw away medicine that is out of date or no longer needed.

Keep nilotinib capsules and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of nilotinib capsules.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use nilotinib capsules for a condition for which it was not prescribed. Do not give nilotinib capsules to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about nilotinib capsules that is written for health professionals.

What are the ingredients in nilotinib capsules?

Active ingredient: nilotinib

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, lactose monohydrate, magnesium stearate, and poloxamer 188.

The capsules contain gelatin, iron oxide (red), iron oxide (yellow) and titanium dioxide. The imprinting ink contains black iron oxide, propylene glycol, potassium hydroxide and shellac.

Manufactured by:
MSN Laboratories Private Limited
Telangana – 509 228,
INDIA.

Distributed by:
Novadoz Pharmaceuticals LLC
Piscataway, NJ 08854-3714

For more information, go to www.novadozpharma.com or call 1-855-666-2368.

Additional pediatric use information is approved for Novartis Pharmaceuticals Corporation's TASIGNA (nilotinib) capsules. However, due to Novartis Pharmaceuticals Corporation's marketing exclusivity rights, this drug product is not labeled with that pediatric information.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 10/2023

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use NILOTINIB CAPSULES safely and effectively. See full prescribing information for NILOTINIB CAPSULES.

NILOTINIB capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2007

WARNING: QT PROLONGATION and SUDDEN DEATHS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Nilotinib prolongs the QT interval. Prior to nilotinib administration and periodically, monitor for hypokalemia or hypomagnesemia and correct deficiencies. (5.2) Obtain ECGs to monitor the QTc at baseline, seven days after initiation, and periodically thereafter, and following any dose adjustments. (5.2, 5.3, 5.7, 5.12)**
- **Sudden deaths have been reported in patients receiving nilotinib. (5.3) Do not administer nilotinib to patients with hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome. (4, 5.2)**
- **Avoid use of concomitant drugs known to prolong the QT interval and strong CYP3A4 inhibitors. (7.1, 7.2)**
- **Avoid food 2 hours before and 1 hour after taking the dose. (2.1)**

----------INDICATIONS AND USAGE----------

Nilotinib capsules are a kinase inhibitor indicated for the treatment of:

- Adult and pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase. (1.1)
- Adult patients with chronic phase (CP) and accelerated phase (AP) Ph+ CML resistant to or intolerant to prior therapy that included imatinib. (1.2)
- Pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with Ph+ CML-CP resistant or intolerant to prior tyrosine-kinase inhibitor (TKI) therapy. (1.3)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Recommended Adult Dose: Newly diagnosed Ph+ CML-CP: 300 mg orally twice daily. Resistant or intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP: 400 mg orally twice daily. (2.1)
- Recommended Pediatric Dose: Newly Diagnosed Ph+ CML-CP or Ph+ CML-CP resistant or intolerant to prior TKI therapy: 230 mg/m^2 orally twice daily, rounded to the nearest 50 mg dose (to a maximum single dose of 400 mg). (2.1)
- See Dosage and Administration for full dosing instructions and dose-reduction instructions for toxicity. (2.1)
- Reduce starting dose in patients with baseline hepatic impairment. (2.7)
- Eligible newly diagnosed adult patients with Ph+ CML-CP who have received nilotinib capsules for a minimum of 3 years and have achieved a sustained molecular response (MR4.5) and patients with Ph+ CML-CP resistant or intolerant to imatinib who have received nilotinib capsules for at least 3 years and have achieved a sustained molecular response (MR4.5) may be considered for treatment discontinuation. (2.2, 2.3, 5.16)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Capsules: 50 mg, 150 mg, and 200 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Nilotinib is contraindicated in patients with hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Myelosuppression: Monitor complete blood count (CBC) during therapy and manage by treatment interruption or dose reduction. (5.1)
- Cardiac and Arterial Vascular Occlusive Events: Evaluate cardiovascular status, monitor and manage cardiovascular risk factors during nilotinib therapy. (5.4)
- Pancreatitis and Elevated Serum Lipase: Monitor serum lipase; if elevations are accompanied by abdominal symptoms, interrupt doses and consider appropriate diagnostics to exclude pancreatitis. (5.5)
- Hepatotoxicity: Monitor hepatic function tests monthly or as clinically indicated. (5.6)
- Electrolyte Abnormalities: Nilotinib can cause hypophosphatemia, hypokalemia, hyperkalemia, hypocalcemia, and hyponatremia. Correct electrolyte abnormalities prior to initiating nilotinib and monitor periodically during therapy. (5.7)
- Tumor Lysis Syndrome: Maintain adequate hydration and correct uric acid levels prior to initiating therapy with nilotinib. (5.8)
- Hemorrhage: Hemorrhage from any site may occur. Advise patients to report signs and symptoms of bleeding and medically manage as needed. (5.9)
- Fluid Retention: Monitor patients for unexpected rapid weight gain, swelling, and shortness of breath. Manage medically. (5.13)
- Effects on Growth and Development in Pediatric Patients: Growth retardation has been reported in pediatric patients treated with nilotinib. Monitor growth and development in pediatric patients. (5.14)
- Embryo-Fetal Toxicity: Advise females of reproductive potential of potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.15, 8.1, 8.3)
- Treatment Discontinuation: Patients must have typical BCR-ABL transcripts. An FDA-authorized test with a detection limit below MR4.5 must be used to determine eligibility for discontinuation. Patients must be frequently monitored by the FDA authorized test to detect possible loss of remission. (5.16)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most commonly reported non-hematologic adverse reactions (≥ 20%) in adult and pediatric patients were nausea, rash, headache, fatigue, pruritus, vomiting, diarrhea, cough, constipation, arthralgia, nasopharyngitis, pyrexia, and night sweats. Hematologic adverse drug reactions include myelosuppression: thrombocytopenia, neutropenia, and anemia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novadoz Pharmaceuticals LLC at 1-855-668-2369 or FDA at 1-800FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Strong CYP3A Inhibitors: Avoid concomitant use with nilotinib, or reduce nilotinib dose if coadministration cannot be avoided. (7.1)
- Strong CYP3A Inducers: Avoid concomitant use with nilotinib. (7.1)
- Proton Pump Inhibitors: Use short-acting antacids or H2 blockers as an alternative to proton pump inhibitors. (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Additional pediatric use information is approved for Novartis Pharmaceuticals Corporation's TASIGNA (nilotinib) capsules. However, due to Novartis Pharmaceuticals Corporation's marketing exclusivity rights, this drug product is not labeled with that pediatric information.

Issued: 10/2025

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВ З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
місто Харків

стор

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*
WARNING: QT PROLONGATION and SUDDEN DEATHS

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Adult and Pediatric Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP
- 1.2 Adult Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP
- 1.3 Pediatric Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Discontinuation of Treatment After a Sustained Molecular Response (MR4.5) on Nilotinib Capsules
- 2.3 Reinitiation of Treatment in Patients Who Lose Molecular Response After Discontinuation of Therapy With Nilotinib Capsules
- 2.4 Dosage Modification for QT Interval Prolongation
- 2.5 Dosage Modifications for Myelosuppression
- 2.6 Dosage Modifications for Selected Non-Hematologic Laboratory Abnormalities and Other Toxicities
- 2.7 Dosage Modification for Hepatic Impairment
- 2.8 Dosage Modification With Concomitant Strong CYP3A4 Inhibitors

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Myelosuppression
- 5.2 QT Prolongation
- 5.3 Sudden Deaths
- 5.4 Cardiac and Arterial Vascular Occlusive Events
- 5.5 Pancreatitis and Elevated Serum Lipase
- 5.6 Hepatotoxicity
- 5.7 Electrolyte Abnormalities
- 5.8 Tumor Lysis Syndrome
- 5.9 Hemorrhage
- 5.10 Total Gastrectomy
- 5.11 Lactose
- 5.12 Monitoring Laboratory Tests
- 5.13 Fluid Retention
- 5.14 Effects on Growth and Development in Pediatric Patients
- 5.15 Embryo-Fetal Toxicity
- 5.16 Monitoring of BCR-ABL Transcript Levels

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Effect of Other Drugs on Nilotinib
- 7.2 Drugs That Prolong the QT Interval

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Cardiac Disorders
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.5 Pharmacogenomics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Adult Newly Diagnosed Ph+ CML-CP
- 14.2 Adult Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP
- 14.3 Treatment Discontinuation in Newly Diagnosed Ph+ CML-CP Patients Who Have Achieved a Sustained Molecular Response (MR4.5)
- 14.4 Treatment Discontinuation in Ph+ CML-CP Patients Who Have Achieved a Sustained Molecular Response (MR4.5) on Nilotinib Following Prior Imatinib Therapy
- 14.5 Pediatric Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP or Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: QT PROLONGATION and SUDDEN DEATHS

- **Nilotinib prolongs the QT interval. Prior to nilotinib administration and periodically, monitor for hypokalemia or hypomagnesemia and correct deficiencies *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Obtain ECGs to monitor the QTc at baseline, seven days after initiation, and periodically thereafter, and following any dose adjustments *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.7, 5.12)]*.**
- **Sudden deaths have been reported in patients receiving nilotinib *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Do not administer nilotinib to patients with hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.2)]*.**
- **Avoid use of concomitant drugs known to prolong the QT interval and strong CYP3A4 inhibitors *[see Drug Interactions (7.1, 7.2)]*.**
- **Avoid food 2 hours before and 1 hour after taking the dose *[see Dosage and Administration (2.1)]*.**

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
Місто Харків

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Adult and Pediatric Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP

Nilotinib capsules are indicated for the treatment of adult and pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase.

1.2 Adult Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP

Nilotinib capsules are indicated for the treatment of adult patients with chronic phase and accelerated phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia (Ph+ CML) resistant or intolerant to prior therapy that included imatinib.

1.3 Pediatric Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP

Nilotinib capsules are indicated for the treatment of pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with chronic phase Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) with resistance or intolerance to prior tyrosine-kinase inhibitor (TKI) therapy. *Additional pediatric use information is approved for Novartis Pharmaceuticals Corporation's TASIGNA (nilotinib) capsules. However, due to Novartis Pharmaceuticals Corporation's marketing exclusivity rights, this drug product is not labeled with that pediatric information.*

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

Dose nilotinib capsules twice daily at approximately 12-hour intervals on an empty stomach. No food should be consumed for at least 2 hours before the dose is taken and for at least 1 hour after the dose is taken. Advise patients to swallow the capsules whole with water *[see Boxed Warning, Clinical Pharmacology (12.3)]*.

For patients who are unable to swallow capsules, the contents of each capsule may be dispersed in 1 teaspoon of applesauce (puréed apple). The mixture should be taken immediately (within 15 minutes) and should not be stored for future use *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Nilotinib capsules may be given in combination with hematopoietic growth factors, such as erythropoietin or G-CSF if clinically indicated. Nilotinib capsules may be given with hydroxyurea or anagrelide if clinically indicated.

Dosage in Adult Patients with Newly Diagnosed Ph+ CML-CP

The recommended dosage of nilotinib capsules are 300 mg orally twice daily.

Dosage in Adult Patients with Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP

The recommended dosage of nilotinib capsules are 400 mg orally twice daily.

Dosage in Pediatric Patients with Newly Diagnosed Ph+ CML-CP or Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP

The recommended dosage of nilotinib capsules for pediatric patients is 230 mg/m2 orally twice daily, rounded to the nearest 50 mg dose (to a maximum single dose of 400 mg) (see Table 1). If needed, attain the desired dose by combining different strengths of nilotinib capsules. Continue treatment as long as clinical benefit is observed or until unacceptable toxicity occurs.

Table 1: Pediatric Dosing of Nilotinib capsules (230 mg/m² Twice Daily, Maximum Single Dose of 400 mg)

Body surface area	Single dose	Total daily dose
Up to 0.32 m²	50 mg	100 mg
0.33 – 0.54 m²	100 mg	200 mg
0.55 – 0.76 m²	150 mg	300 mg
0.77 – 0.97 m²	200 mg	400 mg
0.98 – 1.19 m²	250 mg	500 mg
1.20 – 1.41 m²	300 mg	600 mg
1.42 – 1.63 m²	350 mg	700 mg
≥ 1.64 m²	400 mg	800 mg

Additional pediatric use information is approved for Novartis Pharmaceuticals Corporation's TASIGNA (nilotinib) capsules. However, due to Novartis Pharmaceuticals Corporation's marketing exclusivity rights, this drug product is not labeled with that pediatric information.

2.2 Discontinuation of Treatment After a Sustained Molecular Response (MR4.5) on Nilotinib Capsules

Patient Selection

Eligibility for Discontinuation of Treatment

Ph+ CML-CP patients with typical BCR-ABL transcripts, who have been taking nilotinib capsules for a minimum of 3 years and have achieved a sustained molecular response (MR4.5, corresponding to = BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS), may be eligible for treatment discontinuation *[see Clinical Studies (14.3, 14.4)]*. Information on FDA authorized tests for the detection and quantitation of BCR-ABL transcripts to determine eligibility for treatment discontinuation is available at http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

Patients with typical BCR-ABL transcripts (e13a2/b2a2 or e14a2/b3a2), who achieve the sustained MR4.5 criteria, are eligible for discontinuation of nilotinib capsules. Patients must continue to be monitored for possible loss of molecular remission after treatment discontinuation. Use the same FDA-authorized test to consistently monitor molecular response levels while on and off treatment.

Consider discontinuation in patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP who have:

- been treated with nilotinib capsules for at least 3 years
- maintained a molecular response of at least MR4.0 (corresponding to = BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS) for one year prior to discontinuation of therapy
- achieved an MR4.5 for the last assessment taken immediately prior to discontinuation of therapy
- been confirmed to express the typical BCR-ABL transcripts (e13a2/b2a2 or e14a2/b3a2)
- no history of accelerated phase or blast crisis
- no history of prior attempts of treatment-free remission discontinuation that resulted in relapse.

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
Місто Харків

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

стор

Consider discontinuation in patients with Ph+ CML-CP that are resistant or intolerant to imatinib who have achieved a sustained molecular response (MR4.5) on nilotinib capsules who have:

- been treated with nilotinib capsules for a minimum of 3 years
- been treated with imatinib only prior to treatment with nilotinib capsules
- achieved a molecular response of MR4.5 (corresponding to = BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS)
- sustained an MR4.5 for a minimum of one year immediately prior to discontinuation of therapy
- been confirmed to express the typical BCR-ABL transcripts (e13a2/b2a2 or e14a2/b3a2)
- no history of accelerated phase or blast crisis
- no history of prior attempts of treatment-free remission discontinuation that resulted in relapse.

Monitor BCR-ABL transcript levels and complete blood count (CBC) with differential in patients who have discontinued nilotinib capsules therapy monthly for one year, then every 6 weeks for the second year, and every 12 weeks thereafter *[see Warnings and Precautions (5.16)]*.

Upon the loss of MR4.0 (corresponding to = BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS) during the treatment-free phase, monitor BCR-ABL transcript levels every 2 weeks until BCR-ABL levels remain lower than major molecular response [(MMR), corresponding to MR3.0 or = BCR-ABL/ABL ≤ 0.1% IS] for 4 consecutive measurements. The patient can then proceed to the original monitoring schedule.

2.3 Reinitiation of Treatment in Patients Who Lose Molecular Response After Discontinuation of Therapy With Nilotinib Capsules

- Newly diagnosed patients who lose MMR must reinitiate treatment within 4 weeks at the dose level prior to discontinuation of therapy *[see Warnings and Precautions (5.16)]*. Patients who reinitiate nilotinib capsules therapy should have their BCR-ABL transcript levels monitored monthly until major molecular response is re-established and every 12 weeks thereafter.
- Patients resistant or intolerant to prior treatment that included imatinib with confirmed loss of MR4.0 (2 consecutive measures separated by at least 4 weeks showing loss of MR4.0) or loss of MMR must reinitiate treatment within 4 weeks at the dose level prior to discontinuation of therapy *[see Warnings and Precautions (5.16)]*. Patients who reinitiate nilotinib capsules therapy should have their BCR-ABL transcript levels monitored monthly until previous major molecular response or MR4.0 is re-established and every 12 weeks thereafter.

2.4 Dosage Modification for QT Interval Prolongation

See Table 2 for dose adjustments for QT interval prolongation *[see Warnings and Precautions (5.2), Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Table 2: Dosage Adjustments for Adult and Pediatric Patients With QT Prolongation

Degree of QTc prolongation	Dosage adjustment
ECGs with a QTc greater than 480 msec	1. Withhold nilotinib capsules, and perform an analysis of serum potassium and magnesium, and if below lower limit of normal, correct with supplements to within normal limits. Concomitant medication usage must be reviewed. 2. Resume within 2 weeks at prior dose if QTcF returns to less than 450 msec and to within 20 msec of baseline. 3. If QTcF is between 450 msec and 480 msec after 2 weeks, reduce the dose to 400 mg once daily in adults and 230 mg/m² once daily in pediatric patients. 4. Discontinue nilotinib capsules if, following dose-reduction to 400 mg once daily in adults and 230 mg/m² once daily in pediatric patients, QTcF returns to greater than 480 msec. 5. An ECG should be repeated approximately 7 days after any dose adjustment.
Abbreviation: ECG, electrocardiogram.	

2.5 Dosage Modifications for Myelosuppression

Withhold or reduce nilotinib capsules dosage for hematological toxicities (neutropenia, thrombocytopenia) that are not related to underlying leukemia (Table 3) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Table 3: Dosage Adjustments for Neutropenia and Thrombocytopenia

Diagnosis	Degree of myelosuppression	Dosage adjustment
Adult patients with: • Newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase at 300 mg twice daily • Resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase or accelerated phase at 400 mg twice daily	ANC less than 1.0 x 10^9/L and/ or platelet counts less than 50 x 10^9/L	1. Stop nilotinib capsules, and monitor blood counts. 2. Resume within 2 weeks at prior dose if ANC greater than 1.0 x 10^9/L and platelets greater than 50 x 10^9/L. 3. If blood counts remain low for greater than 2 weeks, reduce the dose to 400 mg once daily.
Pediatric patients with: • Newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase at 230 mg/m² twice daily • Resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase at 230 mg/m² twice daily	ANC less than 1.0 x 10^9/L and/ or platelet counts less than 50 x 10^9/L	1. Stop nilotinib capsules and monitor blood counts. 2. Resume within 2 weeks at prior dose if ANC greater than 1.5 x 10^9/L and/or platelets greater than 75 x 10^9/L. 3. If blood counts remain low for greater than 2 weeks, a dose reduction to 230 mg/m² once daily may be required. 4. If event occurs after dose reduction, consider discontinuing treatment.
Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; Ph+ CML, Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia.		

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 Місто Харків

2.6 Dosage Modifications for Selected Non-Hematologic Laboratory Abnormalities and Other Toxicities

See Table 4 for dosage adjustments for elevations of lipase, amylase, bilirubin, and/or hepatic transaminases *[see Warnings and Precautions (5.5, 5.6), Adverse Reactions (6.1)]*.

Table 4: Dosage Adjustments for Selected Non-Hematologic Laboratory Abnormalities

Degree of non-hematologic laboratory abnormality	Dosage adjustment
Elevated serum lipase or amylase greater than or equal to Grade 3	Adult patients: 1. Withhold nilotinib capsules, and monitor serum lipase or amylase. 2. Resume treatment at 400 mg once daily if serum lipase or amylase returns to less than or equal to Grade 1.
	Pediatric patients: 1. Interrupt nilotinib capsules until the event returns to less than or equal to Grade 1. 2. Resume treatment at 230 mg/m² once daily if prior dose was 230 mg/m² twice daily; discontinue treatment if prior dose was 230 mg/m² once daily.
Elevated bilirubin greater than or equal to Grade 3 in adult patients and greater than or equal to Grade 2 in pediatric patients	Adult patients: 1. Withhold nilotinib capsules, and monitor bilirubin. 2. Resume treatment at 400 mg once daily if bilirubin returns to less than or equal to Grade 1.
	Pediatric patients: 1. Interrupt nilotinib capsules until the event returns to less than or equal to Grade 1. 2. Resume treatment at 230 mg/m² once daily if prior dose was 230 mg/m² twice daily; discontinue treatment if prior dose was 230 mg/m² once daily, and recovery to less than or equal to Grade 1 takes longer than 28 days.
Elevated hepatic transaminases greater than or equal to Grade 3	Adult patients: 1. Withhold nilotinib capsules, and monitor hepatic transaminases. 2. Resume treatment at 400 mg once daily if hepatic transaminases returns to less than or equal to Grade 1.
	Pediatric patients: 1. Interrupt nilotinib capsules until the event returns to less than or equal to Grade 1. 2. Resume treatment at 230 mg/m² once daily if prior dose was 230 mg/m² twice daily; discontinue treatment if prior dose was 230 mg/m² once daily, and recovery to less than or equal to Grade 1 takes longer than 28 days.

If clinically significant moderate or severe non-hematologic toxicity develops (including medically severe fluid retention), see Table 5 for dosage adjustments *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Table 5: Dosage Adjustments for Other Non-Hematologic Toxicities

Degree of "other Non-hematologic toxicity"	Dosage adjustment
Other clinically moderate or severe non-hematologic toxicity	Adult patients: 1. Withhold nilotinib capsules until toxicity has resolved. 2. Resume treatment at 400 mg once daily if previous dose was 300 mg twice daily in adult patients newly diagnosed with CML-CP or 400 mg twice daily in adult patients with resistant or intolerant CML-CP and CML-AP. 3. Discontinue treatment if the prior dose was 400 mg once daily in adult patients. 4. If clinically appropriate, consider re-escalation of the dose to 300 mg (newly diagnosed Ph+ CML-CP) or 400 mg (resistant or intolerant Ph+ CML-CP and CMLAP) twice daily.
	Pediatric patients: 1. Interrupt nilotinib capsules until toxicity has resolved. 2. Resume treatment at 230 mg/m² once daily if previous dose was 230 mg/m² twice daily; discontinue treatment if prior dose was 230 mg/m² once daily. 3. If clinically appropriate, consider re-escalation of the dose to 230 mg/m² twice daily.
Abbreviations: CML-AP, chronic myeloid leukemia-accelerated phase; CML-CP, chronic myeloid leukemia-chronic phase; Ph+, Philadelphia chromosome positive.	

2.7 Dosage Modification for Hepatic Impairment

If possible, consider alternative therapies. If nilotinib capsules must be administered to patients with hepatic impairment, consider the following dose reduction *[see Use in Specific Populations (8.7)]*:

Table 6: Dose Adjustments for Adult Patients With Hepatic Impairment

Diagnosis	Degree of hepatic impairment	Dosage adjustment
Newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase	Mild (Child-Pugh A), Moderate (Child-Pugh B), or Severe (Child-Pugh C)	Reduce dosage to 200 mg twice daily. Increase dosage to 300 mg twice daily based on tolerability.
Resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase or accelerated phase	Mild or Moderate	Reduce dosage to 300 mg twice daily. Increase dosage to 400 mg twice daily based on tolerability.
	Severe	Reduce dosage to 200 mg twice daily. Increase dosage to 300 mg twice daily and then to 400 mg twice daily based on tolerability.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

«КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 м. Харків

2.8 Dosage Modification With Concomitant Strong CYP3A4 Inhibitors

Avoid the concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors. Should treatment with any of these agents be required, interrupt therapy with nilotinib capsules. If patients must be coadministered a strong CYP3A4 inhibitor, reduce dosage to 300 mg once daily in patients with resistant or intolerant Ph+ CML or to 200 mg once daily in patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP. However, there are no clinical data with this dose adjustment in patients receiving strong CYP3A4 inhibitors. If the strong inhibitor is discontinued, allow a washout period before adjusting nilotinib capsules dose upward to the indicated dose. For patients who cannot avoid use of strong CYP3A4 inhibitors, monitor closely for prolongation of the QT interval *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2), Drug Interactions (7.1, 7.2), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

- 50 mg light yellow opaque colour body and red opaque colour cap imprinted with "MN5" with black ink.
- 150 mg red opaque colour body and red opaque colour cap imprinted with"MN4" with black ink.
- 200 mg light yellow opaque colour body and light yellow opaque colour cap imprinted with "MN3" with black ink.

4 CONTRAINDICATIONS

Nilotinib is contraindicated in patients with hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome *[see Boxed Warning]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Myelosuppression

Treatment with nilotinib can cause Grade 3/4 thrombocytopenia, neutropenia, and anemia. Perform CBCs every 2 weeks for the first 2 months and then monthly thereafter, or as clinically indicated. Myelosuppression was generally reversible and usually managed by withholding nilotinib temporarily or dose reduction *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

5.2 QT Prolongation

Nilotinib has been shown to prolong cardiac ventricular repolarization as measured by the QT interval on the surface electrocardiogram (ECG) in a concentration-dependent manner *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.2)]*. Prolongation of the QT interval can result in a type of ventricular tachycardia called torsade de pointes, which may result in syncope, seizure, and/or death. Electrocardiograms should be performed at baseline, 7 days after initiation of nilotinib, and periodically as clinically indicated and following dose adjustments *[see Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.12)]*.

Nilotinib should not be used in patients who have hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome. Before initiating nilotinib and periodically, test electrolyte, calcium, and magnesium blood levels. Hypokalemia or hypomagnesemia must be corrected prior to initiating nilotinib and these electrolytes should be monitored periodically during therapy *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

Significant prolongation of the QT interval may occur when nilotinib is inappropriately taken with food and/or strong CYP3A4 inhibitors and/or medicinal products with a known potential to prolong QT. Therefore, coadministration with food must be avoided and concomitant use with strong CYP3A4 inhibitors and/or medicinal products with a known potential to prolong QT should be avoided *[see Dosage and Administration (2.1), Drug Interactions (7.1, 7.2)]*. The presence of hypokalemia and hypomagnesemia may further prolong the QT interval *[see Warnings and Precautions (5.7, 5.12)]*.

5.3 Sudden Deaths

Sudden deaths have been reported in 0.3% of patients with CML treated with nilotinib in clinical studies of 5661 patients. The relative early occurrence of some of these deaths relative to the initiation of nilotinib suggests the possibility that ventricular repolarization abnormalities may have contributed to their occurrence.

5.4 Cardiac and Arterial Vascular Occlusive Events

Cardiovascular events, including arterial vascular occlusive events, were reported in a randomized, clinical trial in newly diagnosed CML patients and observed in the postmarketing reports of patients receiving nilotinib therapy *[see Adverse Reactions (6.1)]*. With a median time on therapy of 60 months in the clinical trial, cardiovascular events, including arterial vascular occlusive events, occurred in 9% and 15% of patients in the nilotinib 300 and 400 mg twice daily arms, respectively, and in 3.2% in the imatinib arm. These included cases of cardiovascular events, including ischemic heart disease-related cardiac events (5% and 9% in the nilotinib 300 mg and 400 mg twice daily arms, respectively, and 2.5% in the imatinib arm), peripheral arterial occlusive disease (3.6% and 2.9% in the nilotinib 300 mg and 400 mg twice daily arms, respectively, and 0% in the imatinib arm), and ischemic cerebrovascular events (1.4% and 3.2% in the nilotinib 300 mg and 400 mg twice daily arms, respectively, and 0.7% in the imatinib arm). If acute signs or symptoms of cardiovascular events occur, advise patients to seek immediate medical attention. The cardiovascular status of patients should be evaluated and cardiovascular risk factors should be monitored and actively managed during nilotinib therapy according to standard guidelines *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.5 Pancreatitis and Elevated Serum Lipase

Nilotinib can cause increases in serum lipase *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Patients with a previous history of pancreatitis may be at greater risk of elevated serum lipase. If lipase elevations are accompanied by abdominal symptoms, interrupt dosing and consider appropriate diagnostics to exclude pancreatitis *[see Dosage and Administration (2.6)]*. Test serum lipase levels monthly or as clinically indicated.

5.6 Hepatotoxicity

Nilotinib may result in hepatotoxicity as measured by elevations in bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase. Grade 3 to 4 elevations of bilirubin, AST, and ALT were reported at a higher frequency in pediatric than in adult patients. Monitor hepatic function tests monthly or as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.12)]* and following dose adjustments. *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

5.7 Electrolyte Abnormalities

The use of nilotinib can cause hypophosphatemia, hypokalemia, hyperkalemia, hypocalcemia, and hyponatremia. Correct electrolyte abnormalities prior to initiating nilotinib and during therapy. Monitor these electrolytes periodically during therapy *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 Місто Харків

5.8 Tumor Lysis Syndrome
Tumor lysis syndrome (TLS) cases have been reported in nilotinib treated patients with resistant or intolerant CML. Malignant disease progression, high white blood cell (WBC) counts and/or dehydration were present in the majority of these cases. Due to potential for TLS, maintain adequate hydration and correct uric acid levels prior to initiating therapy with nilotinib.

5.9 Hemorrhage
Serious hemorrhagic events, including fatal events, have occurred in patients with CML treated with nilotinib. In a randomized trial in patients with newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase comparing nilotinib and imatinib, Grade 3 or 4 hemorrhage occurred in 1.1% of patients in the nilotinib 300 mg twice daily arm, in 1.8% of patients in the nilotinib 400 mg twice daily arm, and 0.4% of patients in the imatinib arm. GI hemorrhage occurred in 2.9% and 5% of patients in the nilotinib 300 mg twice daily and 400 mg twice daily arms and in 1.4% of patients in the imatinib arm, respectively. Grade 3 or 4 events occurred in 0.7% and 1.4% of patients in the nilotinib 300 mg twice daily and 400 mg twice daily arms, respectively, and in no patients in the imatinib arm. Monitor for signs and symptoms of bleeding and medically manage as needed.

5.10 Total Gastrectomy
Since the exposure of nilotinib is reduced in patients with total gastrectomy, perform more frequent monitoring of these patients. Consider dose increase or alternative therapy in patients with total gastrectomy *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5.11 Lactose
Since the capsules contain lactose, nilotinib is not recommended for patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, severe lactase deficiency with a severe degree of intolerance to lactose-containing products, or of glucose-galactose malabsorption.

5.12 Monitoring Laboratory Tests
Complete blood counts should be performed every 2 weeks for the first 2 months and then monthly thereafter. Perform chemistry panels, including electrolytes, calcium, magnesium, liver enzymes, lipid profile, and glucose prior to therapy and periodically. Electrocardiograms should be obtained at baseline, 7 days after initiation and periodically thereafter, as well as following dose adjustments *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Monitor lipid profiles and glucose periodically during the first year of nilotinib therapy and at least yearly during chronic therapy. Should treatment with any HMG-CoA reductase inhibitor (a lipid lowering agent) be needed to treat lipid elevations, evaluate the potential for a drug-drug interaction before initiating therapy as certain HMG-CoA reductase inhibitors are metabolized by the CYP3A4 pathway *[see Drug Interactions (7.1)]*. Assess glucose levels before initiating treatment with nilotinib and monitor during treatment as clinically indicated. If test results warrant therapy, physicians should follow their local standards of practice and treatment guidelines.

5.13 Fluid Retention
In the randomized trial in patients with newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase, severe (Grade 3 or 4) fluid retention occurred in 3.9% and 2.9% of patients receiving nilotinib 300 mg twice daily and 400 mg twice daily, respectively, and in 2.5% of patients receiving imatinib. Effusions (including pleural effusion, pericardial effusion, ascites) or pulmonary edema, were observed in 2.2% and 1.1% of patients receiving nilotinib 300 mg twice daily and 400 mg twice daily, respectively, and in 2.1% of patients receiving imatinib. Effusions were severe (Grade 3 or 4) in 0.7% and 0.4% of patients receiving nilotinib 300 mg twice daily and 400 mg twice daily, respectively, and in no patients receiving imatinib. Similar events were also observed in postmarketing reports. Monitor patients for signs of severe fluid retention (e.g., unexpected rapid weight gain or swelling) and for symptoms of respiratory or cardiac compromise (e.g., shortness of breath) during nilotinib treatment; evaluate etiology and treat patients accordingly.

5.14 Effects on Growth and Development in Pediatric Patients
Growth retardation has been reported in pediatric patients with Ph+ CML in chronic phase treated with nilotinib. In a pediatric trial with 58 patients with Ph+ CML in chronic phase with a median exposure of 56.7 months, growth deceleration (crossing at least two main height percentile lines from baseline) was observed in eight patients: five (9%) crossed two main percentile lines from baseline and three (5%) crossed three main percentile lines from baseline (percentile lines: 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th). Growth deceleration was more pronounced in children who were less than age 12 at baseline. Adverse reactions associated with growth retardation were reported in 3 patients (5%). Monitor growth and development in pediatric patients receiving nilotinib treatment.

5.15 Embryo-Fetal Toxicity
Based on findings from animal studies and its mechanism of action, nilotinib can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of nilotinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis caused adverse developmental outcomes, including embryo-fetal lethality/fetal effects (small renal papilla, fetal edema, and skeletal variations) in rats and increased resorptions of fetuses and fetal skeletal variations in rabbits at maternal area under the curve (AUCs) approximately 2 and 0.5 times, respectively, the AUC in patients receiving the recommended dose.

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 14 days after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3), Clinical Pharmacology (12.1)]*.

5.16 Monitoring of BCR-ABL Transcript Levels
Monitoring of BCR-ABL Transcript Levels in Patients Who Discontinued Nilotinib

Monitor BCR-ABL transcript levels in patients eligible for treatment discontinuation using an FDA authorized test validated to measure molecular response levels with a sensitivity of at least MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS). In patients who discontinue nilotinib therapy, assess BCR-ABL transcript levels monthly for one year, then every 6 weeks for the second year, and every 12 weeks thereafter during treatment discontinuation *[see Clinical Studies (14.3,14.4), Dosage and Administration (2.2)]*.

Newly diagnosed patients must reinitiate nilotinib therapy within 4 weeks of a loss of major molecular response [(MMR), corresponding to MR3.0 or = BCR-ABL/ABL ≤ 0.1% IS].

Patients resistant or intolerant to prior treatment which included imatinib must reinitiate nilotinib therapy within 4 weeks of a loss of MMR or confirmed loss of MR4.0 (two consecutive measures separated by at least 4 weeks showing loss of MR4.0, corresponding to = BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS).

For patients who fail to achieve MMR after three months of treatment reinitiation, BCR-ABL kinase domain mutation testing should be performed.

Monitoring of BCR-ABL Transcript Levels in Patients Who Have Reinitiated Therapy After Loss of Molecular Response

Monitor CBC and BCR-ABL transcripts in patients who reinitiate treatment with nilotinib due to loss of molecular response quantitation every 4 weeks until a major molecular response is re-established, then every 12 weeks.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 місто Харків

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions can occur with nilotinib and are discussed in greater detail in other sections of labeling:

- Myelosuppression *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- QT Prolongation *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)]*
- Sudden Deaths *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3)]*
- Cardiac and Arterial Vascular Occlusive Events *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Pancreatitis and Elevated Serum Lipase *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Electrolyte Abnormalities *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.7)]*
- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Fluid Retention *[see Warnings and Precautions (5.13)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP

The data below reflect exposure to nilotinib from a randomized trial in patients with newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase treated at the recommended dose of 300 mg twice daily (n = 279). The median time on treatment in the nilotinib 300 mg twice daily group was 61 months (range, 0.1 to 71 months). The median actual dose intensity was 593 mg/day in the nilotinib 300 mg twice daily group.

The most common (greater than 10%) non-hematologic adverse drug reactions were rash, pruritus, headache, nausea, fatigue, alopecia, myalgia, and upper abdominal pain. Constipation, diarrhea, dry skin, muscle spasms, arthralgia, abdominal pain, peripheral edema, vomiting, and asthenia were observed less commonly (less than or equal to 10% and greater than 5%) and have been of mild-to-moderate severity, manageable and generally did not require dose reduction.

Increase in QTcF greater than 60 msec from baseline was observed in 1 patient (0.4%) in the 300 mg twice daily treatment group. No patient had an absolute QTcF of greater than 500 msec while on study drug.

The most common hematologic adverse drug reactions (all Grades) were myelosuppression, including: thrombocytopenia (18%), neutropenia (15%), and anemia (8%). See Table 9 for Grade 3/4 laboratory abnormalities.

Discontinuation due to adverse reactions, regardless of relationship to study drug, was observed in 10% of patients.

In Adult Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP

In the single-arm, open-label multicenter clinical trial, a total of 458 patients with Ph+ CML-CP and CML-AP resistant to or intolerant to at least one prior therapy, including imatinib were treated (CML-CP = 321; CML-AP = 137) at the recommended dose of 400 mg twice daily.

The median duration of exposure in days for CML-CP and CML-AP patients is 561 (range, 1 to 1096) and 264 (range, 2 to 1160), respectively. The median dose intensity for patients with CML-CP and CML-AP is 789 mg/day (range, 151 to 1110) and 780 mg/day (range, 150 to 1149), respectively, and corresponded to the planned 400 mg twice daily dosing.

The median cumulative duration in days of dose interruptions for the CML-CP patients was 20 (range, 1 to 345), and the median duration in days of dose interruptions for the CML-AP patients was 23 (range, 1 to 234).

In patients with CML-CP, the most commonly reported non-hematologic adverse drug reactions (greater than or equal to 10%) were rash, pruritus, nausea, fatigue, headache, constipation, diarrhea, vomiting, and myalgia. The common serious drug-related adverse reactions (greater than or equal to 1% and less than 10%) were thrombocytopenia, neutropenia, and anemia.

In patients with CML-AP, the most commonly reported non-hematologic adverse drug reactions (greater than or equal to 10%) were rash, pruritus and fatigue. The common serious adverse drug reactions (greater than or equal to 1% and less than 10%) were thrombocytopenia, neutropenia, febrile neutropenia, pneumonia, leukopenia, intracranial hemorrhage, elevated lipase, and pyrexia.

Sudden deaths and QT prolongation were reported. The maximum mean QTcF change from baseline at steady-state was 10 msec. Increase in QTcF greater than 60 msec from baseline was observed in 4.1% of the patients and QTcF of greater than 500 msec was observed in 4 patients (less than 1%) *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2, 5.3), Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Discontinuation due to adverse drug reactions was observed in 16% of CML-CP and 10% of CML-AP patients.

Most Frequently Reported Adverse Reactions

Tables 7 and 8 show the percentage of adult patients experiencing non-hematologic adverse reactions (excluding laboratory abnormalities) regardless of relationship to study drug. Adverse reactions reported in greater than 10% of adult patients who received at least 1 dose of nilotinib are listed.

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
Місто Харків

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

Table 7: Most Frequently Reported Non-Hematologic Adverse Reactions (Regardless of Relationship to Study Drug) in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP (greater than or equal to 10% in nilotinib 300 mg twice daily or imatinib 400 mg once daily groups) 60-Month Analysis[a]

		Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP			
		Nilotinib 300 mg twice daily	imatinib 400 mg once daily	Nilotinib 300 mg twice daily	imatinib 400 mg once daily
		N = 279	N = 280	N = 279	N = 280
Body System and Adverse Reaction		**All Grades (%)**		**CTC Grades[b] 3/4 (%)**	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	38	19	< 1	2
	Pruritus	21	7	< 1	0
	Alopecia	13	7	0	0
	Dry skin	12	6	0	0
Gastrointestinal disorders	Nausea	22	41	2	2
	Constipation	20	8	< 1	0
	Diarrhea	19	46	1	4
	Vomiting	15	27	< 1	< 1
	Abdominal pain upper	18	14	1	< 1
	Abdominal pain	15	12	2	0
	Dyspepsia	10	12	0	0
Nervous system disorders	Headache	32	23	3	< 1
	Dizziness	12	11	< 1	< 1
General disorders and administration-site conditions	Fatigue	23	20	1	1
	Pyrexia	14	13	< 1	0
	Asthenia	14	12	< 1	0
	Peripheral edema	9	20	< 1	0
	Face edema	< 1	14	0	< 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	19	19	< 1	< 1
	Arthralgia	22	17	< 1	< 1
	Muscle spasms	12	34	0	1
	Pain in extremity	15	16	< 1	< 1
	Back pain	19	17	1	1
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Cough	17	13	0	0
	Oropharyngeal pain	12	6	0	0
	Dyspnea	11	6	2	< 1
Infections and infestations	Nasopharyngitis	27	21	0	0
	Upper respiratory tract infection	17	14	< 1	0
	Influenza	13	9	0	0
	Gastroenteritis	7	10	0	< 1
Eye disorders	Eyelid edema	1	19	0	< 1
	Periorbital edema	< 1	15	0	0
Psychiatric disorders	Insomnia	11	9	0	0
Vascular disorder	Hypertension	10	4	1	< 1

Abbreviations: CML-CP, chronic myeloid leukemia-chronic phase; Ph+, Philadelphia chromosome positive.

[a] Excluding laboratory abnormalities.

[b] NCI Common Terminology Criteria (CTC) for Adverse Events, version 3.0.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
Місто Харків

стор

Table 8: Most Frequently Reported Non-Hematologic Adverse Reactions in Adult Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML Receiving Nilotinib 400 mg Twice Daily (regardless of relationship to study drug) (greater than or equal to 10% in any group) 24-Month Analysis[a]

Body System and Adverse Reaction		CML-CP N = 321		CML-AP N = 137	
		All Grades (%)	CTC Grades[b] 3/4 (%)	All Grades (%)	CTC Grades[b] 3/4 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	36	2	29	0
	Pruritus	32	< 1	20	0
	Night sweat	12	< 1	27	0
	Alopecia	11	0	12	0
Gastrointestinal disorders	Nausea	37	1	22	< 1
	Constipation	26	< 1	19	0
	Diarrhea	28	3	24	2
	Vomiting	29	< 1	13	0
	Abdominal pain	15	2	16	3
	Abdominal pain upper	14	< 1	12	< 1
	Dyspepsia	10	< 1	4	0
Nervous system disorders	Headache	35	2	20	1
General disorders and administration-site conditions	Fatigue	32	3	23	< 1
	Pyrexia	22	< 1	28	2
	Asthenia	16	0	14	1
	Peripheral edema	15	< 1	12	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	19	2	16	< 1
	Arthralgia	26	2	16	0
	Muscle spasms	13	< 1	15	0
	Bone pain	14	< 1	15	2
	Pain in extremity	20	2	18	1
	Back pain	17	2	15	< 1
	Musculoskeletal pain	11	< 1	12	1
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Cough	27	< 1	18	0
	Dyspnea	15	2	9	2
	Oropharyngeal pain	11	0	7	0
Infections and infestations	Nasopharyngitis	24	< 1	15	0
	Upper respiratory tract infection	12	0	10	0
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite[c]	15	< 1	17	< 1
Psychiatric disorders	Insomnia	12	1	7	0
Vascular disorders	Hypertension	10	2	11	< 1

Abbreviations: CML-AP, chronic myeloid leukemia-accelerated phase; CML-CP, chronic myeloid leukemia-chronic phase; Ph+, Philadelphia chromosome positive.

[a] Excluding laboratory abnormalities.

[b] NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0.

[c] Also includes preferred term anorexia.

Laboratory Abnormalities

Table 9 shows the percentage of adult patients experiencing treatment-emergent Grade 3/4 laboratory abnormalities in patients who received at least one dose of nilotinib.

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
місто Харків

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

Table 9: Percent Incidence of Clinically Relevant Grade 3/4* Laboratory Abnormalities

	Patient population			
	Newly diagnosed adult Ph+ CML-CP		Resistant or intolerant adult Ph+	
			CML-CP	CML-AP
	Nilotinib 300 mg twice daily N = 279 (%)	imatinib 400 mg once daily N = 280 (%)	Nilotinib 400 mg twice daily N = 321 (%)	Nilotinib 400 mg twice daily N = 137 (%)
Hematologic parameters				
Thrombocytopenia	10	9	30[1]	42[3]
Neutropenia	12	22	31[2]	42[4]
Anemia	4	6	11	27
Biochemistry parameters				
Elevated lipase	9	4	18	18
Hyperglycemia	7	< 1	12	6
Hypophosphatemia	8	10	17	15
Elevated bilirubin (total)	4	< 1	7	9
Elevated SGPT (ALT)	4	3	4	4
Hyperkalemia	2	1	6	4
Hyponatremia	1	< 1	7	7
Hypokalemia	< 1	2	2	9
Elevated SGOT (AST)	1	1	3	2
Decreased albumin	0	< 1	4	3
Hypocalcemia	< 1	< 1	2	5
Elevated alkaline phosphatase	0	< 1	< 1	1
Elevated creatinine	0	< 1	< 1	< 1

Abbreviations: ALT alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CML-AP, chronic myeloid leukemia-accelerated phase; CML-CP, chronic myeloid leukemia-chronic phase; Ph+, Philadelphia chromosome positive.
*NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0.
[1] CML-CP: Thrombocytopenia: 12% were Grade 3, 18% were Grade 4.
[2] CML-CP: Neutropenia: 16% were Grade 3, 15% were Grade 4.
[3] CML-AP: Thrombocytopenia: 11% were Grade 3, 32% were Grade 4.
[4] CML-AP: Neutropenia: 16% were Grade 3, 26% were Grade 4.

Elevated total cholesterol (all Grades) occurred in 28% (nilotinib 300 mg twice daily) and 4% (imatinib). Elevated triglycerides (all Grades) occurred in 12% and 8% of patients in the nilotinib and imatinib arms, respectively. Hyperglycemia (all Grades) occurred in 50% and 31% of patients in the nilotinib and imatinib arms, respectively.

Most common biochemistry laboratory abnormalities (all Grades) were alanine aminotransferase increased (72%), blood bilirubin increased (59%), aspartate aminotransferase increased (47%), lipase increased (28%), blood glucose increased (50%), blood cholesterol increased (28%), and blood triglyceride increased (12%).

Treatment Discontinuation in Patients With Ph+ CML-CP Who Have Achieved a Sustained Molecular Response (MR4.5)

In eligible patients who discontinued nilotinib therapy after attaining a sustained molecular response (MR4.5), musculoskeletal symptoms (e.g., myalgia, pain in extremity, arthralgia, bone pain, spinal pain, or musculoskeletal pain), were reported more frequently than before treatment discontinuation in the first year, as noted in Table 10. The rate of new musculoskeletal symptoms generally decreased in the second year after treatment discontinuation.

In the newly diagnosed population in whom musculoskeletal symptoms occurred at any time during the TFR phase, 23/53 (43%) had not resolved by the TFR end date or data cut-off date. In the population previously treated with imatinib in whom musculoskeletal events occurred at any time during the TFR phase, 32/57 (56%) had not resolved by the data cut-off date.

The rate of musculoskeletal symptoms decreased in patients who entered the nilotinib treatment reinitiation (NTRI) phase, at 11/88 (13%) in the newly diagnosed population and 14/56 (25%) in the population previously treated with imatinib. Other adverse reactions observed in the nilotinib re-treatment phase were similar to those observed during nilotinib use in patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP and resistant or intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP.

Table 10: Musculoskeletal Symptoms Occurring Upon Treatment Discontinuation in the Context of Treatment-Free Remission (TFR)

	Entire TFR period in all TFR patients				By time interval, in subset of patients in TFR greater than 48 weeks							
Ph+ CMLCP patients	N	Median follow-up in TFR	Patients with musculoskeletal symptoms		N	Year prior to nilotinib discontinuation		1st year after nilotinib discontinuation		2nd year after nilotinib discontinuation	
			All Grades	Grade 3/4		All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
Newly Diagnosed	190	76 weeks	28%	1%	100	17%	0%	34%	2%	9%	0%
Previously treated with imatinib	126	99 weeks	45%	2%	73	14%	0%	48%	3%	15%	1%

Abbreviations: CML-CP, chronic myeloid leukemia-chronic phase; Ph+, Philadelphia chromosome positive ;TFR, treatment-free remission

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор
Аджай Кумар
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «ЖОНАРК ІНТЕРНЕШНЛ» №25182226 Місто Харків

Additional Data From Clinical Trials

The following adverse drug reactions were reported in adult patients in the nilotinib clinical studies at the recommended doses. These adverse drug reactions are ranked under a heading of frequency, the most frequent first using the following convention: common (greater than or equal to 1% and less than 10%), uncommon (greater than or equal to 0.1% and less than 1%), and unknown frequency (single events). For laboratory abnormalities, very common events (greater than or equal to 10%), which were not included in Tables 7 and 8, are also reported. These adverse reactions are included based on clinical relevance and ranked in order of decreasing seriousness within each category, obtained from 2 clinical studies:

1. Adult patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP 60 month analysis and,
2. Adult patients with resistant or intolerant Ph+ CML-CP and CMP-AP 24 months' analysis.

Infections and Infestations: Common: folliculitis. Uncommon: pneumonia, bronchitis, urinary tract infection, candidiasis (including oral candidiasis). Unknown frequency: hepatitis B reactivation, sepsis, subcutaneous abscess, anal abscess, furuncle, tinea pedis.

Neoplasms Benign, Malignant, and Unspecified: Common: skin papilloma. Unknown frequency: oral papilloma, paraproteinemia.

Blood and Lymphatic System Disorders: Common: leukopenia, eosinophilia, febrile neutropenia, pancytopenia, lymphopenia. Unknown frequency: thrombocythemia, leukocytosis.

Immune System Disorders: Unknown frequency: hypersensitivity.

Endocrine Disorders: Uncommon: hyperthyroidism, hypothyroidism. Unknown frequency: hyperparathyroidism secondary, thyroiditis.
Metabolism and Nutrition Disorders: Very Common: hypophosphatemia. Common: electrolyte imbalance (including hypomagnesemia, hyperkalemia, hypokalemia, hyponatremia, hypocalcemia, hypercalcemia, hyperphosphatemia), diabetes mellitus, hyperglycemia, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia. Uncommon: gout, dehydration, increased appetite. Unknown frequency: hyperuricemia, hypoglycemia.

Psychiatric Disorders: Common: depression, anxiety. Unknown frequency: disorientation, confusional state, amnesia, dysphoria.

Nervous System Disorders: Common: peripheral neuropathy, hypoesthesia, paresthesia. Uncommon: intracranial hemorrhage, ischemic stroke, transient ischemic attack, cerebral infarction, migraine, loss of consciousness (including syncope), tremor, disturbance in attention, hyperesthesia, facial paralysis. Unknown frequency: basilar artery stenosis, brain edema, optic neuritis, lethargy, dysesthesia, restless legs syndrome.

Eye Disorders: Common: eye hemorrhage, eye pruritus, conjunctivitis, dry eye (including xerophthalmia). Uncommon: vision impairment, vision blurred, visual acuity reduced, photopsia, hyperemia (scleral, conjunctival, ocular), eye irritation, conjunctival hemorrhage. Unknown frequency: papilledema, diplopia, photophobia, eye swelling, blepharitis, eye pain, chorioretinopathy, conjunctivitis allergic, ocular surface disease.

Ear and Labyrinth Disorders: Common: vertigo. Unknown frequency: hearing impaired, ear pain, tinnitus.
Cardiac Disorders: Common: angina pectoris, arrhythmia (including atrioventricular block, cardiac flutter, extrasystoles, atrial fibrillation, tachycardia, bradycardia), palpitations, electrocardiogram QT prolonged. Uncommon: cardiac failure, myocardial infarction, coronary artery disease, cardiac murmur, coronary artery stenosis, myocardial ischemia, pericardial effusion, cyanosis. Unknown frequency: ventricular dysfunction, pericarditis, ejection fraction decrease.

Vascular Disorders: Common: flushing. Uncommon: hypertensive crisis, peripheral arterial occlusive disease, intermittent claudication, arterial stenosis limb, hematoma, arteriosclerosis. Unknown frequency: shock hemorrhagic, hypotension, thrombosis, peripheral artery stenosis.

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: Common: dyspnea exertional, epistaxis, dysphonia. Uncommon: pulmonary edema, pleural effusion, interstitial lung disease, pleuritic pain, pleurisy, pharyngolaryngeal pain, throat irritation. Unknown frequency: pulmonary hypertension, wheezing.

Gastrointestinal Disorders: Common: pancreatitis, abdominal discomfort, abdominal distension, dysgeusia, flatulence. Uncommon: gastrointestinal hemorrhage, melena, mouth ulceration, gastroesophageal reflux, stomatitis, esophageal pain, dry mouth, gastritis, sensitivity of teeth. Unknown frequency: gastrointestinal ulcer perforation, retroperitoneal hemorrhage, hematemesis, gastric ulcer, esophagitis ulcerative, subileus, enterocolitis, hemorrhoids, hiatus hernia, rectal hemorrhage, gingivitis.

Hepatobiliary Disorders: Very common: hyperbilirubinemia. Common: hepatic function abnormal. Uncommon: hepatotoxicity, toxic hepatitis, jaundice. Unknown frequency: cholestasis, hepatomegaly.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Common: eczema, urticaria, erythema, hyperhidrosis, contusion, acne, dermatitis (including allergic, exfoliative and acneiform). Uncommon: exfoliative rash, drug eruption, pain of skin, ecchymosis. Unknown frequency: psoriasis, erythema multiforme, erythema nodosum, skin ulcer, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, petechiae, photosensitivity, blister, dermal cyst, sebaceous hyperplasia, skin atrophy, skin discoloration, skin exfoliation, skin hyperpigmentation, skin hypertrophy, hyperkeratosis.

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Common: bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, back pain, neck pain, flank pain, muscular weakness. Uncommon: musculoskeletal stiffness, joint swelling. Unknown frequency: arthritis.

Renal and Urinary Disorders: Common: pollakiuria. Uncommon: dysuria, micturition urgency, nocturia. Unknown frequency: renal failure, hematuria, urinary incontinence, chromaturia.

Reproductive System and Breast Disorders: Uncommon: breast pain, gynecomastia, erectile dysfunction. Unknown frequency: breast induration, menorrhagia, nipple swelling.

General Disorders and Administration Site Conditions: Common: pyrexia, chest pain (including non-cardiac chest pain), pain, chest discomfort, malaise. Uncommon: gravitational edema, influenza-like illness, chills, feeling body temperature change (including feeling hot, feeling cold). Unknown frequency: localized edema.

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
місто Харків

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

Investigations: Very Common: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, lipase increased, lipoprotein cholesterol (including very low density and high density) increased, total cholesterol increased, blood triglycerides increased. Common: hemoglobin decreased, blood amylase increased, gamma-glutamyltransferase increased, blood creatinine phosphokinase increased, blood alkaline phosphatase increased, weight decreased, weight increased, globulins decreased. Uncommon: blood lactate dehydrogenase increased, blood urea increased. Unknown frequency: troponin increased, blood bilirubin unconjugated increased, insulin C-peptide decreased, blood parathyroid hormone increased.

In Pediatric Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP or Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP

The data below reflect exposure to nilotinib from two studies in pediatric patients from 2 to less than 18 years of age with either newly diagnosed Ph+ CML-CP or imatinib/dasatinib resistant or intolerant Ph+ CML-CP treated at the recommended dose of 230 mg/m^2 twice daily (n = 69) *[see Clinical Studies (14.5)]*. The median time on treatment with nilotinib was 39.6 months (range, 0.7 to 63.5 months). The median actual dose intensity was 427.7 mg/m^2/day (range 149.1 to 492.8 mg/m^2/day), and the median relative dose intensity was 93% (range, 32.4 to 107.1%). Thirty-nine patients (57%) had relative dose intensity superior to 90%.

In pediatric patients with Ph+ CML-CP, the most common (greater than 20%) non-hematologic adverse reactions were hyperbilirubinemia, headache, alanine aminotransferase increased, rash, pyrexia, nausea, aspartate aminotransferase increased, pain in extremity, upper respiratory tract infection, vomiting, diarrhea, and nasopharyngitis. The most common (greater than 5%) Grade 3/4 non-hematologic adverse reactions were hyperbilirubinemia, rash, alanine aminotransferase increased, and neutropenia.

Laboratory abnormalities of hyperbilirubinemia (Grade 3/4: 16%) and transaminase elevation (AST Grade 3/4: 2.9%, ALT Grade 3/4: 10%), were reported at a higher frequency than in adult patients.

The most common hematological laboratory abnormalities (greater than or equal to 30% of patients, of all Grades) were decreases in total white blood cells (54%), platelet count (44%), absolute neutrophils (44%), hemoglobin (38%), and absolute lymphocytes (36%).

Discontinuation of study treatment due to adverse reactions occurred in 15 patients (22%). The most frequent adverse reactions leading to discontinuation were hyperbilirubinemia (9%) and rash (6%).

Increase in QTcF greater than 30 msec from baseline was observed in 19 patients (28%). No patient had an absolute QTcF of greater than 500 msec or QTcF increase of greater than 60 msec from baseline.

Growth Retardation in Pediatric Population

In a multicenter, open-label, single-arm study of 58 pediatric patients with newly diagnosed or resistant Ph+ CML-CP treated with nilotinib, with a median exposure of 56.7 months, adverse reactions associated with growth and deceleration of growth in regard to height were reported in 3 patients (5%). The adverse reactions include growth retardation in 2 adolescent patients and growth hormone deficiency with short stature in the remaining patient (age category: child). Of the 58 pediatric patients, five (9%) crossed two main percentile lines from baseline and three (5%) crossed three main percentile lines from baseline (percentile lines: 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th). Close monitoring of growth in pediatric patients under nilotinib treatment is recommended *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of nilotinib. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and Lymphatic System Disorders: thrombotic microangiopathy

Nervous System Disorders: facial paralysis

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: osteonecrosis

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on Nilotinib

Strong CYP3A Inhibitors

Concomitant use with a strong CYP3A inhibitor increased nilotinib concentrations compared to nilotinib alone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of nilotinib toxicities. Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors with nilotinib. If patients must be coadministered a strong CYP3A4 inhibitor, reduce nilotinib dose *[see Dosage and Administration (2.8)]*.

Strong CYP3A Inducers

Concomitant use with a strong CYP3A inducer decreased nilotinib concentrations compared to nilotinib alone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce nilotinib efficacy. Avoid concomitant use of strong CYP3A inducers with nilotinib.

Proton Pump Inhibitors

Concomitant use with a proton pump inhibitor (PPI) decreased nilotinib concentrations compared to nilotinib alone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce nilotinib efficacy. Avoid concomitant use of PPI with nilotinib. As an alternative to PPIs, use H2 blockers approximately 10 hours before or approximately 2 hours after the dose of nilotinib, or use antacids approximately 2 hours before or approximately 2 hours after the dose of nilotinib.

7.2 Drugs That Prolong the QT Interval

Avoid coadministration of nilotinib with agents that may prolong the QT interval, such as anti-arrhythmic drugs *[see Boxed Warning, Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.2), Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.2)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and the mechanism of action, nilotinib can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of nilotinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis caused adverse developmental outcomes, including embryo-fetal lethality, fetal effects, and fetal variations in rats and rabbits at maternal exposures (AUC) approximately 2 and 0.5 times, respectively, the exposures in patients at the recommended dose (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛІМЕД» №25182226 Україна Місто Харків

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In embryo-fetal development studies in rats and rabbits, pregnant animals received oral doses of nilotinib up to 100 mg/kg/day and 300 mg/kg/day, respectively, during the period of organogenesis.

In rats, oral administration of nilotinib produced embryo-lethality/fetal effects at doses ≥ 30 mg/kg/day. At ≥ 30 mg/kg/day, skeletal variations of incomplete ossification of the frontals and misshapen sternebra were noted, and there was an increased incidence of small renal papilla and fetal edema. At 100 mg/kg/day, nilotinib was associated with maternal toxicity (decreased gestation weight, gravid uterine weight, net weight gain, and food consumption) and resulted in a single incidence of cleft palate and two incidences of pale skin were noted in the fetuses. A single incidence of dilated ureters was noted in a fetus also displaying small renal papilla at 100 mg/kg/day. Additional variations of forepaw and hindpaw phalanx unossified, fused sternebra, bipartite sternebra ossification, and incomplete ossification of the cervical vertebra were noted at 100 mg/kg/day.

In rabbits, oral administration of nilotinib resulted in the early sacrifice of two females, maternal toxicity and increased resorption of fetuses at 300 mg/kg/day. Fetal skeletal variations (incomplete ossification of the hyoid, bent hyoid, supernumerary short detached ribs and the presence of additional ossification sites near the nasals, frontals and in the sternebral column) were also increased at this dose in the presence of maternal toxicity. Slight maternal toxicity was evident at 100 mg/kg/day but there were no reproductive or embryo-fetal effects at this dose.

At 30 mg/kg/day in rats and 300 mg/kg/day in rabbits, the maternal systemic exposure (AUC) were 72700 ng*hr/mL and 17100 ng*hr/mL, respectively, representing approximately 2 and 0.5 times the exposure in humans at the highest recommended dose 400 mg twice daily.

When pregnant rats were dosed with nilotinib during organogenesis and through lactation, the adverse effects included a longer gestational period, lower pup body weights until weaning and decreased fertility indices in the pups when they reached maturity, all at a maternal dose of 60 mg/kg (i.e., 360 mg/m^2, approximately 0.7 times the clinical dose of 400 mg twice daily based on body surface area). At doses up to 20 mg/kg (i.e., 120 mg/m^2, approximately 0.25 times the clinical dose of 400 mg twice daily based on body surface area) no adverse effects were seen in the maternal animals or the pups.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of nilotinib or its metabolites in human milk or its effects on a breastfed child or on milk production. However, nilotinib is present in the milk of lactating rats. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with nilotinib and for 14 days after the last dose.

Animal Data

After a single 20 mg/kg of [^{14}C] nilotinib dose to lactating rats, the transfer of parent drug and its metabolites into milk was observed. The overall milk-to-plasma exposure ratio of total radioactivity was approximately 2, based on the $AUC_{0\text{-}24h}$ or $AUC_{0\text{-}INF}$ values. No rat metabolites of nilotinib were detected that were unique to milk.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal studies, nilotinib can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with nilotinib.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with nilotinib and for 14 days after the last dose.

Infertility

The risk of infertility in females or males of reproductive potential has not been studied in humans. In studies in rats and rabbits, the fertility in males and females was not affected *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of nilotinib have been established in pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with newly diagnosed and resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase *[see Clinical Studies (14.5)]*. There are no data for pediatric patients under 2 years of age. Use of nilotinib in pediatric patients 1 year to less than 2 years of age with newly diagnosed or resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase is supported by efficacy in pediatric patients 2 to 6 years of age for these indications.

Use of nilotinib in pediatric patients 1 to less than 18 years of age is supported by evidence from two clinical trials *[see Clinical Studies (14.5)]*. The 25 patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP were in the following age groups: 6 children (age 2 to less than 12 years) and 19 adolescents (age 12 to less than 18 years). The 44 patients with resistant or intolerant Ph+ CML-CP included 18 children (age 2 to less than 12 years) and 26 adolescents (age 12 to less than 18 years). All pediatric patients received nilotinib treatment at a dose of 230 mg/m^2 twice daily, rounded to the nearest 50 mg dose (to a maximum single dose of 400 mg). No differences in efficacy or safety were observed between the different age subgroups in the two trials.

The frequency, type, and severity of adverse reactions observed were generally consistent with those observed in adults, with the exception of the laboratory abnormalities of hyperbilirubinemia (Grade 3/4: 16%) and transaminase elevation (AST Grade 3/4: 2.9%, ALT Grade 3/4: 10%), which were reported at a higher frequency in pediatric patients than in adults *[see Adverse Reactions (6.1)]*. For pediatric growth and development, growth retardation has been reported in pediatric patients with Ph+ CML-CP treated with nilotinib *[see Warnings and Precautions (5.14), Adverse Reactions (6.1)]*.

The safety and effectiveness of nilotinib in pediatric patients below the age of 1 year with newly diagnosed, or resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase and accelerated phase, have not been established.

Additional pediatric use information is approved for Novartis Pharmaceuticals Corporation's TASIGNA (nilotinib) capsules. However, due to Novartis Pharmaceuticals Corporation's marketing exclusivity rights, this drug product is not labeled with that pediatric information.

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 Місто Харків

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

8.5 Geriatric Use

In the clinical trials of nilotinib (patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP and resistant or intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP), approximately 12% and 30% of patients were 65 years or over, respectively.

- Patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP: There was no difference in major molecular response between patients aged less than 65 years and those greater than or equal to 65 years.
- Patients with resistant or intolerant CML-CP: There was no difference in major cytogenetic response rate between patients aged less than 65 years and those greater than or equal to 65 years.
- Patients with resistant or intolerant CML-AP: The hematologic response rate was 44% in patients less than 65 years of age and 29% in patients greater than or equal to 65 years.

No major differences for safety were observed in patients greater than or equal to 65 years of age as compared to patients less than 65 years.

8.6 Cardiac Disorders

In the clinical trials, patients with a history of uncontrolled or significant cardiovascular disease, including recent myocardial infarction, congestive heart failure, unstable angina or clinically significant bradycardia, were excluded. Caution should be exercised in patients with relevant cardiac disorders *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)]*.

8.7 Hepatic Impairment

Reduce the nilotinib dosage in patients with hepatic impairment and monitor the QT interval closely in these patients *[see Dosage and Administration (2.7), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

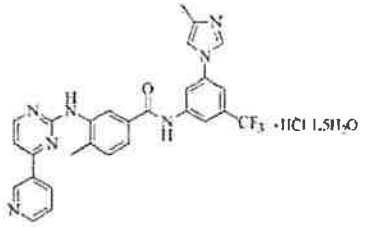
Overdose with nilotinib has been reported, where an unspecified number of nilotinib capsules were ingested in combination with alcohol and other drugs. Events included neutropenia, vomiting, and drowsiness. In the event of overdose, observe the patient and provide appropriate supportive treatment.

11 DESCRIPTION

Nilotinib capsules contains nilotinib, which belongs to a pharmacologic class of drugs known as kinase inhibitors.

Nilotinib drug substance, in the form of monohydrochloride sesquihydrate, is a white or slightly yellowish or slightly greenish-yellow powder with the molecular formula and weight, respectively, of $C_{28}H_{23}ClF_3N_7O$. 1.5 H_2O and 593 g/mol (corresponding molecular formula and weight of nilotinib base, anhydrous are $C_{28}H_{22}F_3N_7O$ and 529 g/mol, respectively). The solubility of nilotinib practically insoluble in water and heptane, slightly soluble in anhydrous ethanol. Nilotinib is not optically active. The pKa1 was determined to be 2.6 pKa2 was estimated to be 4.2.

The chemical name of nilotinib monohydrochloride sesquihydrate is 4-methyl-N-(3-(4-methyl-1H-imidazol-l-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)benzamide hydrochloride sesquihydrate. Its structure is shown below:



Nilotinib capsules, for oral use, contain 50 mg, 150 mg, or 200 mg nilotinib base, anhydrous (equivalent to 56 mg, 168 mg, and 224 mg nilotinib monohydrochloride sesquihydrate respectively) with the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, lactose monohydrate, magnesium stearate, and poloxamer 188. The capsules contain gelatin, iron oxide (red), iron oxide (yellow) and titanium dioxide. The imprinting ink contains black iron oxide, propylene glycol, potassium hydroxide and shellac.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Nilotinib is an inhibitor of the BCR-ABL kinase. Nilotinib binds to and stabilizes the inactive conformation of the kinase domain of ABL protein. *In vitro*, nilotinib inhibited BCR-ABL mediated proliferation of murine leukemic cell lines and human cell lines derived from patients with Ph+ CML. Under the conditions of the assays, nilotinib was able to overcome imatinib resistance resulting from BCR-ABL kinase mutations, in 32 out of 33 mutations tested. Nilotinib inhibited the autophosphorylation of the following kinases at IC50 values as indicated: BCR-ABL (20 to 60 nM), PDGFR (69 nM), c-KIT (210 nM), CSF-1R (125 to 250 nM), and DDR1 (3.7 nM).

12.2 Pharmacodynamics

Based on exposure-response analyses for efficacy, a relationship between drug exposure and a greater likelihood of response was observed in clinical studies. Based on exposure-response analyses for safety, a relationship between exposure and a greater likelihood of safety events, including a higher occurrence of total bilirubin elevations, was observed in clinical studies.

Cardiac Electrophysiology

Nilotinib is associated with concentration-dependent QT prolongation. At a dose of nilotinib 400 mg twice daily given without food in healthy subjects, the maximum mean placebo-adjusted QTcF changes were 10.4 msec (90% CI: 2.85, 18). After a single dose of nilotinib 800 mg (two times the maximum approved recommended dosage) given with a high fat meal to healthy subjects, the maximum mean placebo-adjusted QTcF changes were) 18 msec (90% CI: 9.65, 25.8). Peak plasma concentrations in the QT study were 26% lower than or comparable with those observed in patients enrolled in the single-arm study *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6.1)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Steady-state nilotinib exposure was dose-dependent with less than dose-proportional increases in systemic exposure at dose levels higher than 400 mg given as once or twice daily dosing. In adult patients with resistant or intolerant Ph+ CML given nilotinib 400 mg twice daily, the steady-state mean (% CV) C_{max} and AUC_{0-12h} were 2260 ng/mL (35%) and 18000 ng·h/mL (36%), respectively. In adult patients with newly diagnosed Ph+ CML given nilotinib 300 mg twice daily, the steady-state mean (% CV) C_{max} and AUC_{0-12h} were 1540 ng/mL (48%) and 13337 ng·h/mL (46%), respectively.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД» №25182226 місто Харків

Steady state conditions were achieved by Day 8. An increase in serum exposure to nilotinib between the first dose and steady state was approximately 2-fold for daily dosing and 3.8-fold for twice daily dosing. The average steady state nilotinib trough and peak concentrations did not change over 12 months.

Absorption

Relative bioavailability of nilotinib capsule is approximately 50%, as compared to an oral drink solution (pH of 1.2 to 1.3). Peak concentrations of nilotinib are reached 3 hours after oral administration. Nilotinib is a substrate of P-gp *in vitro*.

Median steady-state trough concentration of nilotinib was decreased by 53% in patients with total gastrectomy compared to patients who had not undergone surgeries *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Effect of Food

Compared to the fasted state, the systemic exposure (AUC) increased by 82% when the dose was given 30 minutes after a high fat meal (meal of 800 to 1000 calories with fat being 50% of total caloric content; approximately: 150 calories from protein, 250 calories from carbohydrates, and 500 to 600 calories from fat).

Single dose administration of two 200 mg nilotinib capsules each dispersed in 1 teaspoon of applesauce and administered within 15 minutes was shown to be bioequivalent to a single dose administration of two 200 mg intact capsules.

Distribution

The blood-to-serum ratio of nilotinib is 0.68. Serum protein binding is approximately 98%.

Elimination

The mean (CV%) apparent elimination half-life is estimated to be approximately 17 hours (69%) and the mean (CV%) apparent clearance approximates 29 L/h (61%).

Metabolism

Nilotinib is primarily metabolized via CYP3A4-mediated oxidation and to a minor extent by CYP2C8. Nilotinib is the main circulating component in the serum. None of the metabolites contribute significantly to the pharmacological activity of nilotinib.

Excretion

After a single dose of radiolabeled nilotinib, more than 90% of the administered dose was eliminated within 7 days: 93% of the dose in feces. Parent drug accounted for 69% of the dose.

Specific Populations

Age, sex, race/ethnicity, or body weight did not significantly affect the pharmacokinetics of nilotinib. The effect of renal impairment on nilotinib pharmacokinetics is unknown.

Pediatric Patients

Following administration of the approved recommend pediatric dosage of nilotinib, steady-state exposure of nilotinib were within 2-fold to adult patients treated with 400 mg twice daily. Steady-state C_{min} was comparable across all age groups (pediatric patients from ages 2 to less than 18 years), diseases (patients with newly diagnosed and resistant or intolerant Ph+ CML) and studies.

Body surface area correlated with nilotinib clearance and was the primary factor responsible for the PK differences between pediatrics and adults.

Patients with Hepatic Impairment

Following a single dose of nilotinib 200 mg (0.5 times the maximum approved recommended dosage), the mean AUC of nilotinib increased 1.4-fold, 1.4-fold, and 1.6-fold in subjects with mild (Child-Pugh class A), moderate (Child-Pugh class B) and severe (Child-Pugh class C) hepatic impairment, respectively, compared to subjects with normal hepatic function.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Strong CYP3A Inhibitors: Coadministration of ketoconazole (a strong CYP3A inhibitor) 400 mg once daily for 6 days increased nilotinib AUC by approximately 3-fold. A single concurrent intake of double-strength grapefruit juice increased the nilotinib AUC by 1.3-fold.

Strong CYP3A Inducers: Coadministration of rifampicin (a strong CYP3A inducer) 600 mg daily for 12 days decreased nilotinib AUC by approximately 80%.

Proton Pump Inhibitors (PPIs): Nilotinib displays pH-dependent aqueous solubility. Coadministration of multiple doses of esomeprazole (a PPI) at 40 mg daily decreased the nilotinib AUC by 34%. No significant change in nilotinib pharmacokinetics was observed when a single 400 mg dose of nilotinib was administered 10 hours after and 2 hours before famotidine (an H2 blocker), or administered 2 hours after and 2 hours before an antacid (e.g., aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, simethicone).

Moderate CYP3A Inhibitors: Following coadministration of nilotinib 400 mg twice daily with imatinib (a moderate CYP3A inhibitor) 400 mg daily or 400 mg twice daily, the AUC increased 30% to 50% for nilotinib and approximately 20% for imatinib.

CYP3A4 Substrates: Multiple doses of nilotinib increased the systemic exposure of oral midazolam (a substrate of CYP3A4) 2.6-fold.

CYP2C9 Substrates: Single-dose of nilotinib did not change the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin (a CYP2C9 substrate).

In Vitro Studies Where Drug Interaction Potential was not Further Evaluated Clinically

CYP Substrates: Nilotinib is a competitive inhibitor of CYP2C8, CYP2D6, and is an inducer of CYP2B6 and CYP2C8.

Substrates of Transporters: Nilotinib is an inhibitor of UGT1A1 and P-gp.

12.5 Pharmacogenomics

Nilotinib can increase bilirubin levels. The (TA)7/(TA)7 genotype of UGT1A1 was associated with a statistically significant increase in the risk of hyperbilirubinemia relative to the (TA)6/(TA)6 and (TA)6/(TA)7 genotypes. However, the largest increases in bilirubin were observed in the (TA)7/(TA)7 genotype (UGT1A1*28) patients *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
місто Харків

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

A 2-year carcinogenicity study was conducted orally in rats at nilotinib doses of 5, 15, and 40 mg/kg/day. Exposures in animals at the highest dose tested were approximately 2- to 3-fold the human exposure (based on AUC) at the nilotinib dose of 400 mg twice daily. The study was negative for carcinogenic findings. A 26-week carcinogenicity study was conducted orally in Tg.rasH2 mice, a model genetically modified to enhance susceptibility to neoplastic transformation, at nilotinib doses of 30, 100, and 300 mg/kg/day. Nilotinib induced in the skin and subcutis statistically significant increases in the incidence of papillomas in females and of papillomas and combined papillomas and carcinomas in males at 300 mg/kg/day. The no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) for skin neoplastic lesions was 100 mg/kg/day.

Nilotinib was not mutagenic in a bacterial mutagenesis (Ames) assay, was not clastogenic in a chromosome aberration assay in human lymphocytes, did not induce DNA damage (comet assay) in L5178Y mouse lymphoma cells, nor was it clastogenic in an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay with two oral treatments at doses up to 2000 mg/kg/dose.

There were no effects on male or female rat and female rabbit mating or fertility at doses up to 180 mg/kg in rats (approximately 4- to 7-fold for males and females, respectively, the AUC in patients at the dose of 400 mg twice daily) or 300 mg/kg in rabbits (approximately one-half the AUC in patients at the dose of 400 mg twice daily). The effect of nilotinib on human fertility is unknown. In a study where male and female rats were treated with nilotinib at oral doses of 20 to 180 mg/kg/day (approximately 1- to 6.6-fold the AUC in patients at the dose of 400 mg twice daily) during the pre-mating and mating periods and then mated, and dosing of pregnant rats continued through gestation Day 6, nilotinib increased post-implantation loss and early resorption, and decreased the number of viable fetuses and litter size at all doses tested.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Adult Newly Diagnosed Ph+ CML-CP

The ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials-Newly Diagnosed patients) study (NCT00471497) was an open-label, multicenter, randomized trial conducted to determine the efficacy of nilotinib versus imatinib tablets in adult patients with cytogenetically confirmed newly diagnosed Ph+ CML-CP. Patients were within 6 months of diagnosis and were previously untreated for CML-CP, except for hydroxyurea and/or anagrelide. Efficacy was based on a total of 846 patients: 283 patients in the imatinib 400 mg once daily group, 282 patients in the nilotinib 300 mg twice daily group, 281 patients in the nilotinib 400 mg twice daily group.

Median age was 46 years in the imatinib group and 47 years in both nilotinib groups, with 12%, 13%, and 10% of patients greater than or equal to 65 years of age in imatinib 400 mg once daily, nilotinib 300 mg twice daily and nilotinib 400 mg twice daily treatment groups, respectively. There were slightly more male than female patients in all groups (56%, 56%, and 62% in imatinib 400 mg once daily, nilotinib 300 mg twice daily and nilotinib 400 mg twice daily treatment groups, respectively). More than 60% of all patients were Caucasian, and 25% were Asian.

The primary data analysis was performed when all 846 patients completed 12 months of treatment (or discontinued earlier). Subsequent analyses were done when patients completed 24, 36, 48, and 60 months of treatment (or discontinued earlier). The median time on treatment was approximately 61 months in all three treatment groups.

The primary efficacy endpoint was major molecular response (MMR) at 12 months after the start of study medication. MMR was defined as less than or equal to 0.1% BCR-ABL/ABL % by international scale measured by RQ-PCR, which corresponds to a greater than or equal to 3 log reduction of BCR-ABL transcript from standardized baseline. Efficacy endpoints are summarized in Table 11.

Two patients in the nilotinib arm progressed to either accelerated phase or blast crisis (both within the first 6 months of treatment) while 12 patients on the imatinib arm progressed to either accelerated phase or blast crisis (7 patients within first 6 months, 2 patients within 6 to 12 months, 2 patients within 12 to 18 months and 1 patient within 18 to 24 months).

Table 11: Efficacy (MMR and CCyR) of Nilotinib Compared to imatinib in Adult Newly Diagnosed Ph+ CML-CP (ENESTnd)

	Nilotinib 300 mg twice daily	imatinib 400 mg once daily
	N = 282	N = 283
MMR at 12 months (95% CI)	44% (38.4, 50.3)	22% (17.6, 27.6)
P-Value[a]	< 0.0001	
CCyR[b] by 12 months (95% CI)	80% (75.0, 84.6)	65% (59.2, 70.6)
MMR at 24 months (95% CI)	62% (55.8, 67.4)	38% (31.8, 43.4)
CCyR[b] by 24 months (95% CI)	87% (82.4, 90.6)	77% (71.7, 81.8)

Abbreviation: CI, confidence interval.

[a] CMH test stratified by Sokal risk group.

[b] CCyR: 0% Ph+ metaphases. Cytogenetic responses were based on the percentage of Ph+ metaphases among greater than or equal to 20 metaphase cells in each bone marrow sample.

By the 60 months, MMR was achieved by 77% of patients on nilotinib and 60% of patients on imatinib; MR4.5 was achieved by 53.5% of patients on nilotinib and 31.4% on imatinib. Median overall survival was not reached in either arm. At the time of the 60-month final analysis, the estimated survival rate was 93.7% for patients on nilotinib and 91.7% for patients on imatinib.

УКРАЇНА ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 місто Харків

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

14.2 Adult Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP

Study CAMN107A2101 (referred to as Study A2101) (NCT00109707) was a single-arm, open-label, multicenter study conducted to evaluate the efficacy and safety of nilotinib (400 mg twice daily) in patients with imatinib-resistant or -intolerant CML with separate cohorts for chronic and accelerated phase disease. The definition of imatinib resistance included failure to achieve a complete hematologic response (by 3 months), cytogenetic response (by 6 months) or major cytogenetic response (by 12 months) or progression of disease after a previous cytogenetic or hematologic response. Imatinib intolerance was defined as discontinuation of treatment due to toxicity and lack of a major cytogenetic response at time of study entry. At the time of data cut-off, 321 patients with CML-CP and 137 patients with CML-AP with a minimum follow-up of 24 months were enrolled. In this study, about 50% of CML-CP and CML-AP patients were males, over 90% (CML-CP) and 80% (CML-AP) were Caucasian, and approximately 30% were age 65 years or older.

Overall, 73% of patients were imatinib resistant while 27% were imatinib intolerant. The median time of prior imatinib treatment was approximately 32 (CML-CP) and 28 (CML-AP) months. Prior therapy included hydroxyurea in 85% of patients, interferon in 56% and stem cell or bone marrow transplant in 8%. The median highest prior imatinib dose was 600 mg per day for patients with CML-CP and CML-AP, and the highest prior imatinib dose was greater than or equal to 600 mg/day in 74% of all patients with 40% of patients receiving imatinib doses greater than or equal to 800 mg/day.

Median duration of nilotinib treatment was 18.4 months in patients with CML-CP and 8.7 months in patients with CML-AP.

The efficacy endpoint in CML-CP was unconfirmed major cytogenetic response (MCyR) which included complete and partial cytogenetic responses.

The efficacy endpoint in CML-AP was confirmed hematologic response (HR), defined as either a complete hematologic response (CHR) or no evidence of leukemia (NEL). The rates of response for CML-CP and CML-AP patients are reported in Table 12.

Median durations of response had not been reached at the time of data analysis.

Table 12: Efficacy of Nilotinib in Adult Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP (Study A2101)

Cytogenetic response rate (unconfirmed) (%)[a]	
	Chronic phase (n = 321)
Major (95% CI)	51% (46% to 57%)
Complete (95% CI)	37% (32% to 42%)
Partial (95% CI)	15% (11% to 19%)
	Accelerated phase (n = 137)
Hematologic response rate (confirmed) (95% CI)[b]	39% (31% to 48%)
Complete hematologic response rate (95% CI)	30% (22% to 38%)
No evidence of leukemia (95% CI)	9% (5% to 16%)

[a] Cytogenetic response criteria: Complete (0% Ph+ metaphases) or partial (1% to 35%). Cytogenetic responses were based on the percentage of Ph-positive metaphases among greater than or equal to 20 metaphase cells in each bone marrow sample. [b]Hematologic response = CHR + NEL (all responses confirmed after 4 weeks).

CHR (CML-CP): WBC less than 10 x 10^9/L, platelets less than 450,000/mm^3, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, less than 5% myelocytes + metamyelocytes in bone marrow, less than 20% basophils in peripheral blood, and no extramedullary involvement. CHR (CML-AP): neutrophils greater than or equal to 1.5 x 10^9/L, platelets greater than or equal to 100 x 10^9/L, no myeloblasts in peripheral blood, myeloblasts less than 5% in bone marrow, and no extramedullary involvement.

NEL: same criteria as for CHR but neutrophils greater than or equal to 1.0 x 10^9/L and platelets greater than or equal to 20 x 10^9/L without transfusions or bleeding.

Adult Patients With Chronic Phase

The MCyR rate in 321 CML-CP patients was 51%. The median time to MCyR among responders was 2.8 months (range, 1 to 28 months). The median duration of MCyR cannot be estimated. The median duration of exposure on this single arm-trial was 18.4 months. Among the CML-CP patients who achieved MCyR, 62% of them had MCyR lasting more than 18 months. The CCyR rate was 37%.

Adult Patients With Accelerated Phase

The overall confirmed hematologic response rate in 137 patients with CML-AP was 39%. The median time to first hematologic response among responders was 1 month (range, 1 to 14 months). Among the CML-AP patients who achieved HR, 44% of them had a response lasting for more than 18 months.

After imatinib failure, 24 different BCR-ABL mutations were noted in 42% of chronic phase and 54% of accelerated phase CML patients who were evaluated for mutations.

14.3 Treatment Discontinuation in Newly Diagnosed Ph+ CML-CP Patients Who Have Achieved a Sustained Molecular Response (MR4.5)

The ENESTfreedom (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials-freedom) study (NCT01784068) is an open-label, multicenter, single-arm study, where 215 adult patients with Ph+ CML-CP treated with nilotinib in first-line for ≥ 2 years who achieved MR4.5 as measured with the MolecularMD MRDx® BCR-ABL Test were enrolled to continue nilotinib treatment for an additional 52 weeks (nilotinib consolidation phase).

Of the 215 patients, 190 patients (88.4%) entered the "Treatment-Free Remission" (TFR) phase after achieving a sustained molecular response (MR4.5) during the consolidation phase, defined by the following criteria:

- The 4 last quarterly assessments (taken every 12 weeks) were at least MR4 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS), and maintained for 1 year
- The last assessment being MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS)
- No more than two assessments falling between MR4 and MR4.5 (0.0032% IS < BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
Місто Харків

The median age of patients who entered the TFR phase was 55 years, 49.5% were females, and 21.1% of the patients were ≥ 65 years of age. BCR-ABL levels were monitored every 4 weeks during the first 48 weeks of the TFR phase. Monitoring frequency was intensified to every 2 weeks upon the loss of MR4.0. Biweekly monitoring ended at one of the following time points:

- Loss of MMR requiring patient to reinitiate nilotinib treatment
- When the BCR-ABL levels returned to a range between MR4.0 and MR4.5
- When the BCR-ABL levels remained lower than MMR for 4 consecutive measurements (8 weeks from initial loss of MR4.0).

Any patient with loss of MMR during the TFR phase reinitiated nilotinib treatment at 300 mg twice daily or at a reduced dose level of 400 mg once daily if required from the perspective of tolerance, within 5 weeks after the collection date of the blood sample demonstrating loss of MMR. Patients who required reinitiation of nilotinib treatment were monitored for BCR-ABL levels every 4 weeks for the first 24 weeks and then every 12 weeks thereafter in patients who regained MMR.

Efficacy was based on the 96-week analysis data cut-off date, by which time, 91 patients (47.9%) discontinued from the TFR phase due to loss of MMR, and 1 (0.5%), 1 (0.5%), 1 (0.5%) and 3 patients (1.6%) due to death from unknown cause, physician decision, lost to follow-up and subject decision, respectively. Among the 91 patients who discontinued the TFR phase due to loss of MMR, 88 patients restarted nilotinib treatment and 3 patients permanently discontinued from the study.

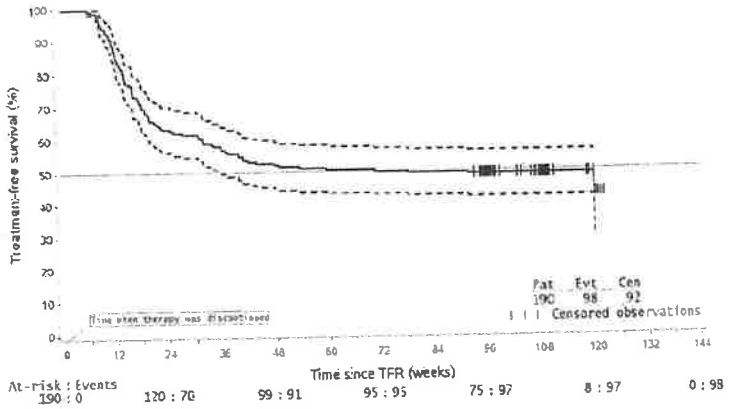
By the 96-week data cut-off, of the 88 patients who restarted treatment due to loss of MMR in the TFR phase, 87 patients (98.9%) patients regained MMR (one patient discontinued study permanently due to subject decision after 7.1 weeks of retreatment without regaining MMR) and 81 patients (92.0%) regained MR4.5 by the time of the cut-off date. The cumulative rate of MMR and MR4.5 regained at 24 weeks since treatment reinitiation was 97.7% (86/88 patients) and 86.4% (76/88 patients), respectively.

Table 13: Efficacy Results for ENEST Freedom

Patients who entered the treatment free remission (TFR) phase (full analysis Set, N = 190)			
	Patients in TFR phase[1] at the specified time point		Loss of MMR[2] by the specified time point
	%	95% CI	%
24 weeks	62.1	(54.8, 69.0)	35.8
48 weeks	51.6	(44.2, 58.9)	45.8
96 weeks	48.9	(41.6, 56.3)	47.9

Abbreviation: CI, confidence interval.
[1]Patients in MMR at the specified time point in the TFR phase.
[2]Based on the time to event (loss of MMR) data during the TFR phase.
Among the 190 patients in the TFR phase, 98 patients had a treatment-free survival (TFS) event (defined as discontinuation from TFR phase due to any reason, loss of MMR, death due to any cause, progression to AP/BC up to the end of TFR phase, or reinitiation of treatment due to any cause in the study) by the 96-week cut-off date.

Figure 1: Kaplan-Meier Estimate of Treatment-Free Survival After Start of TFR (Full Analysis Set ENESTfreedom)



1. For a given time point, the points on the dashed curves represent the 95% confidence limits for the associated KM estimate on the solid curve.
2. By the time of the 96-week data cut-off date, one single patient lost MMR at Week 120, at the time when only 8 patients were considered at risk. This explains the artificial drop at the end of the curve.

14.4 Treatment Discontinuation in Ph+ CML-CP Patients Who Have Achieved a Sustained Molecular Response (MR4.5) on Nilotinib Following Prior Imatinib Therapy

The ENESTop (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials-STop) study (NCT01698905) is an open-label, multicenter, single-arm study, where 163 adult patients with Ph+ CML-CP taking tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for ≥ 3 years (imatinib as initial TKI therapy for more than 4 weeks without documented MR4.5 on imatinib at the time of switch to nilotinib, then switched to nilotinib for at least 2 years), and who achieved MR4.5 on nilotinib treatment as measured with the MolecularMD MRDx® BCR-ABL Test were enrolled to continue nilotinib treatment for an additional 52 weeks (nilotinib consolidation phase). Of the 163 patients, 126 patients (77.3%) entered the TFR phase after achieving a sustained molecular response (MR4.5) during the consolidation phase, defined by the following criterion:

- The 4 last quarterly assessments (taken every 12 weeks) showed no confirmed loss of MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS) during 1 year.

The median age of patients who entered the TFR phase was 56 years, 55.6% were females, and 27.8% of the patients were ≥ 65 years of age. The median actual dose intensity during the 52-week nilotinib consolidation phase was 771.8 mg/day with 52.4%, 29.4%, 0.8%, 16.7%, and 0.8% of patients receiving a daily nilotinib dose of 800 mg, 600 mg, 450 mg, 400 mg and 300 mg just before entry into the TFR phase, respectively.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 Місто Харків

Patients who entered the TFR phase but experienced two consecutive measurements of BCR-ABL/ABL > 0.01% IS were considered having a confirmed loss of MR4.0, triggering reinitiation of nilotinib treatment. Patients with loss of MMR in the TFR phase immediately restarted nilotinib treatment without confirmation. All patients who restarted nilotinib therapy had BCR-ABL transcript levels monitored every 4 weeks for the first 24 weeks, then once every 12 weeks.

Efficacy was based on the 96-week analysis data cut-off date, by which time, 61 patients (48.4%) had discontinued from the TFR phase: 58 patients (46.0%) due to loss of MMR or confirmed loss of MR4.0, 2 patients (1.6%) due to subject/guardian decision and one patient (0.8%) due to pregnancy. Among the 58 patients who discontinued from the TFR phase due to confirmed loss of MR4.0 or loss of MMR, 56 patients restarted nilotinib therapy and 2 patients permanently discontinued from the study.

By the 96-week data cut-off, of the 56 patients who restarted nilotinib treatment due to confirmed loss of MR4.0 or loss of MMR in the TFR phase, 52 patients (92.9%) regained MR4.0 and MR4.5; 4 patients (7.1%) did not regain MR4.0 by the time of the cut-off date. The cumulative rate of MR4 and MR4.5 regained by 48-weeks since treatment reinitiation, was 92.9% (52/56 patients) and 91.1% (51/56 patients), respectively.

Table 14: Efficacy Results for ENESTop

Patients who entered the treatment free remission (TFR) phase (full analysis set, N = 126)			
	Patients in TFR phase[1] at the specified time point		Loss of MMR or confirmed loss of MR4[2] by the specified time point
	%	95% CI	%
24 weeks	60.3	(51.2, 68.9)	38.9
48 weeks	57.9	(48.8, 66.7)	41.3
96 weeks	53.2	(44.1, 62.1)	43.7

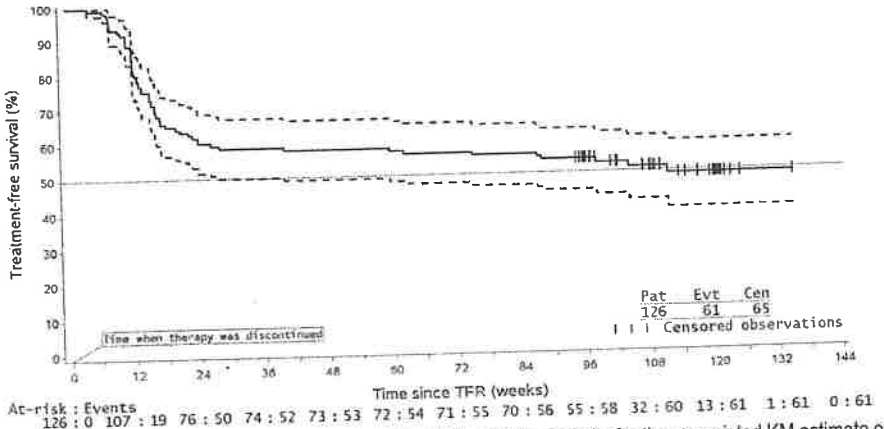
Abbreviation: CI, confidence interval.

[1] Patients without loss of MMR or confirmed loss of MR4 by specified time point of TFR phase.

[2] Based on the time to event (loss of MMR or confirmed loss of MR4) data during the TFR phase.

Among the 126 patients in the TFR phase, 61 patients (48.4%) had a treatment-free survival (TFS) event (defined as discontinuation from TFR phase due to any reason, loss of MMR, confirmed loss of MR4, death due to any cause, progression to AP/BC up to the end of TFR phase, or reinitiation of treatment due to any cause in the study) on or before the 96-month cut-off date.

Figure 2: Kaplan-Meier Estimate of Treatment-Free Survival after Start of TFR (Full Analysis Set ENESTop)



1. For a given time point, the points on the dashed curves represent the 95% confidence limits for the associated KM estimate on the solid curve.

14.5 Pediatric Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP or Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP

The safety and efficacy of nilotinib in pediatric patients with Ph+ CML-CP have been investigated in two studies: Study CAMN107A2120 (NCT01077544), an open-label, single-arm, multi-center study that evaluated the pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of nilotinib in pediatric patients with Ph+ CML resistant or intolerant to imatinib or dasatinib (n = 11), and Study CAMN107A2203 (NCT01844765), an open-label, single-arm, multi-center study evaluating the efficacy and safety of nilotinib in pediatric patients (from 2 to less than 18 years of age) with Ph+ CML-CP resistant or intolerant to imatinib or dasatinib (n = 33) and newly diagnosed Ph+ CML-CP (n = 25). In both studies, patients received nilotinib treatment at a dose of 230 mg/m^2 twice daily, rounded to the nearest 50 mg dose (to a maximum single dose of 400 mg). Data up to 12 cycles was pooled from a total of 69 pediatric patients (from 2 to less than 18 years of age) with either newly diagnosed Ph+ CML-CP (n = 25; 6 children from 2 to less than 12 years and 19 adolescents from 12 to less than 18 years) or imatinib/dasatinib resistant or intolerant Ph+ CML-CP (n = 44; 18 children from 2 to less than 12 years and 26 adolescents from 12 to less than 18 years).

In patients with resistant or intolerant CML, the major molecular response [(MMR); BCR-ABL/ABL ≤ 0.1% IS] rate was 40.9% (18/44, 95% CI: 26.3%, 56.8%) at 12 cycles (28 days per cycle). In patients with newly diagnosed CML, the MMR rate was 60.0% (15/25, 95% CI: 38.7%, 78.9%) at 12 cycles. In patients with resistant or intolerant CML, the cumulative MMR rate was 47.7% (21/44) by Cycle 12. In patients with newly diagnosed CML, the cumulative MMR rate was 64.0% (16/25) by Cycle 12.

Among the 21 patients with resistant or intolerant CML who were in MMR at any time on treatment, the median time to first MMR was 2.8 months (range, 0.0 to 11.3). For the 17 patients with newly diagnosed CML who achieved MMR, the median time to first MMR was 5.6 months (range, 2.7 to 16.6).

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

УКРАЇНА «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 Місто Харків

Директор Аджай Кумар

Among patients with resistant or intolerant CML, 4.5% of patients achieved BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS (MR4.5) by the cut of date. Among patients with newly diagnosed CML, the percentage of patients who achieved MR4.5 was 28.0%.

None of the 21 patients with resistant or intolerant CML who were in MMR on treatment had confirmed loss of MMR, with a median follow- up of 11.3 months. Among the 17 patients with newly diagnosed CML who achieved MMR, one patient had confirmed loss of MMR 3 months after achieving this response; in these patients, the median follow-up was 11.1 months. One patient with resistant or intolerant CML progressed to AP/BC after 10.1 months on treatment.

Additional pediatric use information is approved for Novartis Pharmaceuticals Corporation's TASIGNA (nilotinib) capsules. However, due to Novartis Pharmaceuticals Corporation's marketing exclusivity rights, this drug product is not labeled with that pediatric information.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Nilotinib 50 mg capsules are light yellow opaque colour body and red opaque colour cap imprinted with "MN5" with black ink. Nilotinib 150 mg capsules are red opaque colour body and red opaque colour cap imprinted with"MN4" with black ink. Nilotinib 200 mg capsules are light yellow opaque colour body and light yellow opaque colour cap imprinted with "MN3" with black ink. Nilotinib 50 mg capsules are supplied in bottles and nilotinib 150 mg and 200 mg capsules are supplied in blister packs.

50 mg

Bottle of 120 capsules.....NDC 72205-237-92

150 mg

Carton of 4 blister packs of (4x28) .....NDC 72205-238-64
Blisters of 28 capsules .....NDC 72205-238-63

200 mg

Carton of 4 blister packs of (4x28) .....NDC 72205-239-64
Blisters of 28 capsules .....NDC 72205-239-63

Nilotinib capsules should be stored at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

A Medication Guide is required for distribution with nilotinib. The complete text of the Medication Guide is reprinted at the end of this document.

Myelosuppression

Advise patients that treatment with nilotinib can cause serious thrombocytopenia, neutropenia, and anemia. Advise patients to seek immediate medical attention if symptoms suggestive of low blood counts occur, such as fever, chills or other signs of infection, unexplained bleeding or bruising, or unexplained weakness or shortness of breath *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

QT Prolongation

Advise patients that nilotinib can cause possibly life-threatening, abnormal heart beat. Advise patients to seek immediate medical attention if symptoms of abnormal heart beat occur, such as feeling light-headed, faint or experiencing an irregular heartbeat *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Cardiac and Arterial Vascular Occlusive Events

Advise patients that cardiovascular events (including ischemic heart disease, peripheral arterial occlusive disease, and ischemic cerebrovascular events) have been reported. Advise patients to seek immediate medical attention if any symptoms suggestive of a cardiovascular event occur, such as chest or leg pain, numbness or weakness, or problems walking or speaking occur suddenly *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Pancreatitis and Elevated Serum Lipase

Advise patients that nilotinib can increase the risk of pancreatitis and that patients with a previous history of pancreatitis may be at greater risk. Advise patients to seek immediate medical attention if symptoms suggestive of pancreatitis occur, such as sudden stomach area pain with accompanying nausea and vomiting *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Hepatotoxicity

Advise patients that nilotinib can increase the risk of hepatotoxicity and that patients with previous history of liver diseases may be at risk. Advise patients to seek immediate medical attention if any symptoms suggestive of hepatotoxicity occur, such as stomach pain, yellow skin and eyes, and dark-colored urine *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Tumor Lysis Syndrome

Advise patients that nilotinib can cause TLS and to seek immediate medical attention if any symptoms suggestive of TLS occur, such as an abnormal heartbeat or less urine production *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Hemorrhage

Advise patients that serious hemorrhagic events, including fatal events, have occurred in patients with CML treated with nilotinib. Advise patients to seek immediate medical attention if symptoms suggestive of hemorrhage occur, such as uncontrolled bleeding, changes in eyesight, unconsciousness, or sudden headache or sudden confusion in surroundings *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Fluid Retention

Advise patients that nilotinib can cause fluid retention and to seek immediate medical attention if any symptoms suggestive of fluid retention, such as shortness of breath, rapid weight gain, or swelling occur *[see Warnings and Precautions (5.13)]*.

Effects on Growth and Development in Pediatric Patients

Inform pediatric patients and their caregivers of the possibility of developing growth abnormalities. Growth retardation has been reported in pediatric patients treated with nilotinib. Therefore, monitor growth and development in pediatric patients *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

УКРАЇНА ТОВ З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 Місто Харків

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

Treatment-Free Remission (TFR)

Advise patients that frequent monitoring is required to detect possible loss of remission if TFR is attempted. Advise patients that musculoskeletal symptoms, such as muscle pain, pain in extremity, joint pain, bone pain, or spinal pain, may occur more frequently than before treatment discontinuation *[see Warnings and Precautions (5.16)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.15), Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 14 days after receiving the last dose of nilotinib *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with nilotinib and for 14 days after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Drug Interactions

Advise patients that nilotinib and certain other medicines, including over the counter medications or herbal supplements (such as St. John's Wort), can interact with each other *[see Drug Interactions (7)]*.

Taking Nilotinib

Advise patients to take nilotinib doses twice daily approximately 12 hours apart. The capsules should be swallowed whole with water.

Advise patients to take nilotinib on an empty stomach. No food should be consumed for at least 2 hours before the dose is taken and for at least 1 hour after the dose is taken. Patients should not consume grapefruit products and other foods that are known to inhibit CYP3A4 at any time during nilotinib treatment *[see Dosage and Administration (2.1), Drug Interactions (7.1, 7.2)]*.

If the patient missed a dose of nilotinib, the patient should take the next scheduled dose at its regular time. The patient should not take two doses at the same time.

Should patients be unable to swallow capsules, the contents of each capsule may be dispersed in one teaspoon of applesauce and the mixture swallowed immediately (within 15 minutes).

Compliance

Advise patients of the following:

- Continue taking nilotinib every day for as long as their doctor tells them.
- This is a long-term treatment.
- Do not change dose or stop taking nilotinib without first consulting their doctor.
- If a dose is missed, take the next dose as scheduled. Do not take a double dose to make up for the missed capsules.

Manufactured by:
MSN Laboratories Private Limited
Telangana – 509 228,
INDIA

Distributed by:
Novadoz Pharmaceuticals LLC
Piscataway, NJ 08854-3714

Issued: 10/2025

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
Місто Харків

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

Medication Guide
Nilotinib [nye-LOE-ti-nib]
capsules

What is the most important information I should know about nilotinib capsules?

Nilotinib capsules can cause a possible life-threatening heart problem called QTc prolongation. QTc prolongation causes an irregular heartbeat, which may lead to sudden death.

Your healthcare provider should check the electrical activity of your heart with a test called an electrocardiogram (ECG):

- before starting nilotinib capsules
- 7 days after starting nilotinib capsules
- with any dose changes
- regularly during nilotinib capsules treatment

You may lower your chances for having QTc prolongation with nilotinib capsules if you:

- **Take nilotinib capsules on an empty stomach:**
  - Avoid eating food for at least 2 hours before the dose is taken, and
  - Avoid eating food for at least 1 hour after the dose is taken.
- Avoid grapefruit, grapefruit juice, and any supplement containing grapefruit extract during treatment with nilotinib capsules. Food and grapefruit products increase the amount of nilotinib capsules in your body.
- Avoid taking other medicines or supplements with nilotinib capsules that can also cause QTc prolongation.
- Nilotinib capsules can interact with many medicines and supplements and increase your chance for serious and life-threatening side effects.
- Do not take any other medicine during treatment with nilotinib capsules unless your healthcare provider tells you it is okay to do so.
- If you cannot swallow nilotinib capsules whole, you may open the nilotinib capsule and sprinkle the contents of each capsule in 1 teaspoon of applesauce (puréed apple). Swallow the mixture right away (within 15 minutes). For more information, see "How should I take nilotinib capsules?"

Call your healthcare provider right away if you feel lightheaded, faint, or have an irregular heartbeat during treatment with nilotinib capsules. These can be symptoms of QTc prolongation.

What are nilotinib capsules?

Nilotinib capsules are a prescription medicine used to treat:

- adults and children who have been newly diagnosed with a certain type of leukemia called Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase.
- adults with chronic phase Ph+ CML or accelerated phase Ph+ CML who:
  - are no longer benefiting from other treatments, including imatinib (Gleevec), **or**
  - have taken other treatments, including imatinib (Gleevec), and cannot tolerate them.
- children with chronic phase Ph+ CML who:
  - are no longer benefiting from treatment with a tyrosine-kinase inhibitor medicine, or
  - have taken a tyrosine-kinase inhibitor medicine and cannot tolerate it.

It is not known if nilotinib capsules are safe and effective in children younger than 1 year of age with newly diagnosed, resistant, or intolerant Ph+ CML in chronic phase.

The long-term effects of treating children with nilotinib capsules for a long period of time are not known.

Who should not take nilotinib capsules?

Do not take if you have:

- low levels of potassium or magnesium in your blood
- long QTc syndrome

Before taking nilotinib capsules, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have heart problems
- have had a stroke or other problems due to decreased blood flow to the brain
- have problems with decreased blood flow to your legs
- have irregular heartbeat
- have QTc prolongation or a family history of it
- have liver problems
- have had pancreatitis
- have low blood levels of potassium or magnesium in your blood
- have a severe problem with lactose (milk sugar) or other sugars. Nilotinib capsules contain lactose. Most people who have mild or moderate lactose intolerance can take nilotinib capsules.
- have bleeding problems
- had a surgical procedure involving the removal of the entire stomach (total gastrectomy)
- are pregnant or plan to become pregnant. Nilotinib capsules can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you are pregnant, or if you become pregnant during treatment with nilotinib capsules.

<u>In females who are able to become pregnant:</u>

- Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with nilotinib capsules.
- Use effective birth control (contraception) during treatment with nilotinib capsules and for 14 days after the last dose.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if nilotinib passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 14 days after your last dose of nilotinib capsules.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements.

If you need to take antacids (medicines to treat heartburn) do not take them at the same time that you take nilotinib capsules. If you take:

- **a medicine to block the amount of acid produced in the stomach (H2 blocker):** Take these medicines **about 10 hours before** you take nilotinib capsules, **or about 2 hours after** you take nilotinib capsules.
- **an antacid that contains aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, and simethicone to reduce the amount of acid in the stomach:** Take these medicines **about 2 hours before or about 2 hours after** you take nilotinib capsules.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

Nilotinib capsules can interact with many medicines and supplements and increase your chance for serious and life-threatening side effects. **See "What is the most important information I should know about nilotinib capsules?"**

How should I take nilotinib capsules?

- Take nilotinib capsules exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Do not change your dose or stop taking nilotinib capsules unless your healthcare provider tells you.
- Nilotinib capsules are a long-term treatment.
- Your healthcare provider will tell you how many nilotinib capsules to take and when to take them.
- If your child takes nilotinib capsules, your healthcare provider will change the dose as your child grows.
- **Nilotinib capsules must be taken on an empty stomach.**
  - **Avoid eating food for at least 2 hours before the dose is taken, and**
  - **Avoid eating food for at least 1 hour after the dose is taken.**
- Swallow nilotinib capsules whole with water. If you cannot swallow nilotinib capsules whole, tell your healthcare provider.
- **If you cannot swallow nilotinib capsules whole:**
  - **Open the nilotinib capsules and sprinkle the contents in 1 teaspoon of applesauce (puréed apple).**
    - **Do not use more than 1 teaspoon of applesauce.**
    - **Only use applesauce. Do not sprinkle nilotinib capsules onto other foods.**
  - **Swallow the mixture right away (within 15 minutes).**
- Do not drink grapefruit juice, eat grapefruit, or take supplements containing grapefruit extract at any time during treatment. **See "What is the most important information I should know about nilotinib capsules?"**
- If you miss a dose, just take your next dose at your regular time. Do not take 2 doses at the same time to make up for a missed dose.
- If you take too much nilotinib, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away. Symptoms may include vomiting and drowsiness.
- During treatment with nilotinib capsules your healthcare provider will do tests to check for side effects and to see how well nilotinib capsules are working for you. The tests will check your:
  - heart
  - blood cells (white blood cells, red blood cells, and platelets). Your blood cells should be checked every 2 weeks for the first 2 months and then monthly.
  - electrolytes (potassium, magnesium)
  - pancreas and liver function
  - bone marrow samples

Your healthcare provider may change your dose. Your healthcare provider may have you stop nilotinib capsules for some time or lower your dose if you have side effects with it.

- Your healthcare provider will monitor your CML during treatment with nilotinib capsules to see if you are in a remission. After at least 3 years of treatment with nilotinib capsules, your healthcare provider may do certain tests to determine if you continue to be in remission. Based on your test results, your healthcare provider may decide if you may be eligible to try stopping treatment with nilotinib capsules. This is called Treatment Free Remission (TFR).
- Your healthcare provider will carefully monitor your CML during and after you stop taking nilotinib capsules. Based on your test results, your healthcare provider may need to re-start your nilotinib capsules if your CML is no longer in remission.
- It is important that you are followed by your healthcare provider and undergo frequent monitoring to find out if you need to re-start your nilotinib capsules treatment because you are no longer in TFR. Follow your healthcare provider's instructions about re-starting nilotinib capsules if you are no longer in TFR.

What are the possible side effects of nilotinib capsules?

Nilotinib capsules may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about nilotinib capsules?"**
- **Low blood cell counts.** Low blood cell counts (red blood cells, white blood cells, and platelets) are common with nilotinib capsules, but can also be severe. Your healthcare provider will check your blood counts regularly during treatment with nilotinib capsules. Call your healthcare provider or get medical help right away if you develop any signs or symptoms of low blood counts, including:
  - fever
  - chills or other signs of infection
  - unexplained bleeding or bruising
  - unexplained weakness
  - shortness of breath
- **Decreased blood flow to the leg, heart, or brain.** People who have recently been diagnosed with Ph+ CML and take nilotinib capsules may develop decreased blood flow to the leg, the heart, or brain.
  Get medical help right away if you suddenly develop any of the following symptoms:
  - chest pain or discomfort
  - numbness or weakness
  - problems walking or speaking
  - leg pain
  - your leg feels cold
  - change in the skin color of your leg
- **Pancreas inflammation (pancreatitis).** Tell your healthcare provider right away if you develop any symptoms of pancreatitis, including sudden stomach area pain with nausea and vomiting.
- **Liver problems.** Nilotinib capsules can increase your risk of liver problems. People who have had liver problems in the past may be at risk for getting liver problems with nilotinib capsules. Call your healthcare provider or get medical help right away if you develop any symptoms of liver problems, including:
  - stomach area (abdominal) pain
  - yellow skin and eyes
  - dark-colored urine

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
місто Харків

- **Tumor Lysis Syndrome (TLS).** TLS is caused by a fast breakdown of cancer cells. Your healthcare provider may do blood tests to check you for TLS. TLS can cause you to have:
  - **kidney failure and the need for dialysis treatment**
  - **an abnormal heart beat**
- **Bleeding problems.** Serious bleeding problems and death have happened during treatment with nilotinib capsules. Tell your healthcare provider right away if you develop any signs and symptoms of bleeding during treatment with nilotinib capsules.
- **Fluid retention.** Your body may hold too much fluid (fluid retention). Symptoms of fluid retention include shortness of breath, rapid weight gain, and swelling.
- **Abnormal growth or development in children.** Effects on growth and development have happened in children with chronic phase Ph+ CML during treatment with nilotinib capsules. Some children and adolescents may have slower than normal growth during treatment with nilotinib capsules.

The most common side effects of nilotinib capsules in adults and children include:

- nausea
- rash
- headache
- tiredness
- itching
- vomiting
- diarrhea
- cough
- constipation
- muscle and joint pain
- runny or stuffy nose, sneezing, sore throat
- fever
- night sweats

Side effects in adult patients attempting treatment free remission:
If you and your healthcare provider decide that you can stop taking nilotinib capsules and try treatment free remission (TFR), you may have more muscle and bone (musculoskeletal) symptoms than before you stopped treatment. Symptoms may include:

- muscle pain
- arm and leg pain
- joint pain
- bone pain
- spine pain

Tell your healthcare provider if you or your child have any side effect that bothers you or does not go away. These are not all of the possible side effects of nilotinib capsules.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store nilotinib capsules?

- Store nilotinib capsules at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Safely throw away medicine that is out of date or no longer needed.

Keep nilotinib capsules and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of nilotinib capsules.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use nilotinib capsules for a condition for which it was not prescribed. Do not give nilotinib capsules to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about nilotinib capsules that is written for health professionals.

What are the ingredients in nilotinib capsules?
Active ingredient: nilotinib
Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, lactose monohydrate, magnesium stearate, and poloxamer 188.

The capsules contain gelatin, iron oxide (red), iron oxide (yellow) and titanium dioxide. The imprinting ink contains black iron oxide, propylene glycol, potassium hydroxide and shellac.

Manufactured by:
MSN Laboratories Private Limited
Telangana – 509 228,
INDIA

Distributed by:
Novadoz Pharmaceuticals LLC
Piscataway, NJ 08854-3714

For more information, go to www.novadozpharma.com or call 1-855-668-2369.

Additional pediatric use information is approved for Novartis Pharmaceuticals Corporation's TASIGNA (nilotinib) capsules. However, due to Novartis Pharmaceuticals Corporation's marketing exclusivity rights, this drug product is not labeled with that pediatric information.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 10/2025

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
місто Харків

NILOTINIB - nilotinib capsule
Novadoz Pharmaceuticals LLC

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use NILOTINIB CAPSULES safely and effectively. See full prescribing information for NILOTINIB CAPSULES.
NILOTINIB capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2007

WARNING: QT PROLONGATION and SUDDEN DEATHS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Nilotinib prolongs the QT interval. Prior to nilotinib administration and periodically, monitor for hypokalemia or hypomagnesemia and correct deficiencies. (5.2) Obtain ECGs to monitor the QTc at baseline, seven days after initiation, and periodically thereafter, and following any dose adjustments. (5.2, 5.3, 5.7, 5.12)**
- **Sudden deaths have been reported in patients receiving nilotinib. (5.3) Do not administer nilotinib to patients with hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome. (4, 5.2)**
- **Avoid use of concomitant drugs known to prolong the QT interval and strong CYP3A4 inhibitors. (7.1, 7.2)**
- **Avoid food 2 hours before and 1 hour after taking the dose. (2.1)**

INDICATIONS AND USAGE

Nilotinib capsules are a kinase inhibitor indicated for the treatment of:

- Adult and pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase. (1.1)
- Adult patients with chronic phase (CP) and accelerated phase (AP) Ph+ CML resistant to or intolerant to prior therapy that included imatinib. (1.2)
- Pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with Ph+ CML-CP resistant or intolerant to prior tyrosine-kinase inhibitor (TKI) therapy. (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended Adult Dose: Newly diagnosed Ph+ CML-CP: 300 mg orally twice daily. Resistant or intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP: 400 mg orally twice daily. (2.1)
- Recommended Pediatric Dose: Newly Diagnosed Ph+ CML-CP or Ph+ CML-CP resistant or intolerant to prior TKI therapy: 230 mg/m^2 orally twice daily, rounded to the nearest 50 mg dose (to a maximum single dose of 400 mg). (2.1)
- See Dosage and Administration for full dosing instructions and dose-reduction instructions for toxicity. (2.1)
- Reduce starting dose in patients with baseline hepatic impairment. (2.7)
- Eligible newly diagnosed adult patients with Ph+ CML-CP who have received nilotinib capsules for a minimum of 3 years and have achieved a sustained molecular response (MR4.5) and patients with Ph+ CML-CP resistant or intolerant to imatinib who have received nilotinib capsules for at least 3 years and have achieved a sustained molecular response (MR4.5) may be considered for treatment discontinuation. (2.2, 2.3, 5.16)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 50 mg, 150 mg, and 200 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

Nilotinib is contraindicated in patients with hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Myelosuppression: Monitor complete blood count (CBC) during therapy and manage by treatment interruption or dose reduction. (5.1)

ОРИГІНАЛОМ
ЗГІДНО З

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
місто Харків

- Cardiac and Arterial Vascular Occlusive Events: Evaluate cardiovascular status, monitor and manage cardiovascular risk factors during nilotinib therapy. (5.4)
- Pancreatitis and Elevated Serum Lipase: Monitor serum lipase; if elevations are accompanied by abdominal symptoms, interrupt doses and consider appropriate diagnostics to exclude pancreatitis. (5.5)
- Hepatotoxicity: Monitor hepatic function tests monthly or as clinically indicated. (5.6)
- Electrolyte Abnormalities: Nilotinib can cause hypophosphatemia, hypokalemia, hyperkalemia, hypocalcemia, and hyponatremia. Correct electrolyte abnormalities prior to initiating nilotinib and monitor periodically during therapy. (5.7)
- Tumor Lysis Syndrome: Maintain adequate hydration and correct uric acid levels prior to initiating therapy with nilotinib. (5.8)
- Hemorrhage: Hemorrhage from any site may occur. Advise patients to report signs and symptoms of bleeding and medically manage as needed. (5.9)
- Fluid Retention: Monitor patients for unexpected rapid weight gain, swelling, and shortness of breath. Manage medically. (5.13)
- Effects on Growth and Development in Pediatric Patients: Growth retardation has been reported in pediatric patients treated with nilotinib. Monitor growth and development in pediatric patients. (5.14)
- Embryo-Fetal Toxicity: Advise females of reproductive potential of potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.15, 8.1, 8.3)
- Treatment Discontinuation: Patients must have typical BCR-ABL transcripts. An FDA-authorized test with a detection limit below MR4.5 must be used to determine eligibility for discontinuation. Patients must be frequently monitored by the FDA authorized test to detect possible loss of remission. (5.16)

---------- **ADVERSE REACTIONS** ----------

The most commonly reported non-hematologic adverse reactions (≥ 20%) in adult and pediatric patients were nausea, rash, headache, fatigue, pruritus, vomiting, diarrhea, cough, constipation, arthralgia, nasopharyngitis, pyrexia, and night sweats. Hematologic adverse drug reactions include myelosuppression: thrombocytopenia, neutropenia, and anemia. (6.1)
To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novadoz Pharmaceuticals LLC at 1-855-668-2369 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- **DRUG INTERACTIONS** ----------

- Strong CYP3A Inhibitors: Avoid concomitant use with nilotinib, or reduce nilotinib dose if coadministration cannot be avoided. (7.1)
- Strong CYP3A Inducers: Avoid concomitant use with nilotinib. (7.1)
- Proton Pump Inhibitors: Use short-acting antacids or H2 blockers as an alternative to proton pump inhibitors. (7.1)

---------- **USE IN SPECIFIC POPULATIONS** ----------

- Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)

Additional pediatric use information is approved for Novartis Pharmaceuticals Corporation's TASIGNA (nilotinib) capsules. However, due to Novartis Pharmaceuticals Corporation's marketing exclusivity rights, this drug product is not labeled with that pediatric information.
See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 11/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 Місто Харків

WARNING: QT PROLONGATION and SUDDEN DEATHS
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Adult and Pediatric Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP
1.2 Adult Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP
1.3 Pediatric Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Discontinuation of Treatment After a Sustained Molecular Response (MR4.5) on Nilotinib Capsules
2.3 Reinitiation of Treatment in Patients Who Lose Molecular Response After Discontinuation of Therapy With Nilotinib Capsules
2.4 Dosage Modification for QT Interval Prolongation
2.5 Dosage Modifications for Myelosuppression
2.6 Dosage Modifications for Selected Non-Hematologic Laboratory Abnormalities and Other Toxicities
2.7 Dosage Modification for Hepatic Impairment
2.8 Dosage Modification With Concomitant Strong CYP3A4 Inhibitors
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Myelosuppression
5.2 QT Prolongation
5.3 Sudden Deaths
5.4 Cardiac and Arterial Vascular Occlusive Events
5.5 Pancreatitis and Elevated Serum Lipase
5.6 Hepatotoxicity
5.7 Electrolyte Abnormalities
5.8 Tumor Lysis Syndrome
5.9 Hemorrhage
5.10 Total Gastrectomy
5.11 Lactose
5.12 Monitoring Laboratory Tests
5.13 Fluid Retention
5.14 Effects on Growth and Development in Pediatric Patients
5.15 Embryo-Fetal Toxicity
5.16 Monitoring of BCR-ABL Transcript Levels
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on Nilotinib
7.2 Drugs That Prolong the QT Interval
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Cardiac Disorders
8.7 Hepatic Impairment

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182228
місто Харків

10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.5 Pharmacogenomics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Adult Newly Diagnosed Ph+ CML-CP
14.2 Adult Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP
14.3 Treatment Discontinuation in Newly Diagnosed Ph+ CML-CP Patients Who Have Achieved a Sustained Molecular Response (MR4.5)
14.4 Treatment Discontinuation in Ph+ CML-CP Patients Who Have Achieved a Sustained Molecular Response (MR4.5) on Nilotinib Following Prior Imatinib Therapy
14.5 Pediatric Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP or Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: QT PROLONGATION and SUDDEN DEATHS

- **Nilotinib prolongs the QT interval. Prior to nilotinib administration and periodically, monitor for hypokalemia or hypomagnesemia and correct deficiencies *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Obtain ECGs to monitor the QTc at baseline, seven days after initiation, and periodically thereafter, and following any dose adjustments *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.7, 5.12)]*.**
- **Sudden deaths have been reported in patients receiving nilotinib *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Do not administer nilotinib to patients with hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.2)]*.**
- **Avoid use of concomitant drugs known to prolong the QT interval and strong CYP3A4 inhibitors *[see Drug Interactions (7.1, 7.2)]*.**
- **Avoid food 2 hours before and 1 hour after taking the dose *[see Dosage and Administration (2.1)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Adult and Pediatric Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ПІТЕЛІМЕД»
№25182226
місто Харків

Директор
Аджай Кумар

Nilotinib capsules are indicated for the treatment of adult and pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase.

1.2 Adult Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP

Nilotinib capsules are indicated for the treatment of adult patients with chronic phase and accelerated phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia (Ph+ CML) resistant or intolerant to prior therapy that included imatinib.

1.3 Pediatric Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP

Nilotinib capsules are indicated for the treatment of pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with chronic phase Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) with resistance or intolerance to prior tyrosine-kinase inhibitor (TKI) therapy.

Additional pediatric use information is approved for Novartis Pharmaceuticals Corporation's TASIGNA (nilotinib) capsules. However, due to Novartis Pharmaceuticals Corporation's marketing exclusivity rights, this drug product is not labeled with that pediatric information.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

Dose nilotinib capsules twice daily at approximately 12-hour intervals on an empty stomach. No food should be consumed for at least 2 hours before the dose is taken and for at least 1 hour after the dose is taken. Advise patients to swallow the capsules whole with water *[see Boxed Warning, Clinical Pharmacology (12.3)]*.
For patients who are unable to swallow capsules, the contents of each capsule may be dispersed in 1 teaspoon of applesauce (puréed apple). The mixture should be taken immediately (within 15 minutes) and should not be stored for future use *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Nilotinib capsules may be given in combination with hematopoietic growth factors, such as erythropoietin or G-CSF if clinically indicated. Nilotinib capsules may be given with hydroxyurea or anagrelide if clinically indicated.
Dosage in Adult Patients with Newly Diagnosed Ph+ CML-CP
The recommended dosage of nilotinib capsules are 300 mg orally twice daily.
Dosage in Adult Patients with Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP
The recommended dosage of nilotinib capsules are 400 mg orally twice daily.

Dosage in Pediatric Patients with Newly Diagnosed Ph+ CML-CP or Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP
The recommended dosage of nilotinib capsules for pediatric patients is 230 mg/m2 orally twice daily, rounded to the nearest 50 mg dose (to a maximum single dose of 400 mg) (see Table 1). If needed, attain the desired dose by combining different strengths of

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 місто Харків

nilotinib capsules. Continue treatment as long as clinical benefit is observed or until unacceptable toxicity occurs.

Table 1: Pediatric Dosing of Nilotinib capsules (230 mg/m^2 Twice Daily, Maximum Single Dose of 400 mg)

Body surface area	Single dose	Total daily dose
Up to 0.32 m^2	50 mg	100 mg
0.33 – 0.54 m^2	100 mg	200 mg
0.55 – 0.76 m^2	150 mg	300 mg
0.77 – 0.97 m^2	200 mg	400 mg
0.98 – 1.19 m^2	250 mg	500 mg
1.20 – 1.41 m^2	300 mg	600 mg
1.42 – 1.63 m^2	350 mg	700 mg
≥ 1.64 m^2	400 mg	800 mg

Additional pediatric use information is approved for Novartis Pharmaceuticals Corporation's TASIGNA (nilotinib) capsules. However, due to Novartis Pharmaceuticals Corporation's marketing exclusivity rights, this drug product is not labeled with that pediatric information.

2.2 Discontinuation of Treatment After a Sustained Molecular Response (MR4.5) on Nilotinib Capsules

Patient Selection

Eligibility for Discontinuation of Treatment

Ph+ CML-CP patients with typical BCR-ABL transcripts, who have been taking nilotinib capsules for a minimum of 3 years and have achieved a sustained molecular response (MR4.5, corresponding to = BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS), may be eligible for treatment discontinuation *[see Clinical Studies (14.3, 14.4)]*. Information on FDA authorized tests for the detection and quantitation of BCR-ABL transcripts to determine eligibility for treatment discontinuation is available at http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics. Patients with typical BCR-ABL transcripts (e13a2/b2a2 or e14a2/b3a2), who achieve the sustained MR4.5 criteria, are eligible for discontinuation of nilotinib capsules. Patients must continue to be monitored for possible loss of molecular remission after treatment discontinuation. Use the same FDA-authorized test to consistently monitor molecular response levels while on and off treatment.

Consider discontinuation in patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP who have:

- been treated with nilotinib capsules for at least 3 years
- maintained a molecular response of at least MR4.0 (corresponding to = BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS) for one year prior to discontinuation of therapy
- achieved an MR4.5 for the last assessment taken immediately prior to discontinuation of therapy
- been confirmed to express the typical BCR-ABL transcripts (e13a2/b2a2 or

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛІМЕД» №25182226 місто Харків

e14a2/b3a2)
- no history of accelerated phase or blast crisis
- no history of prior attempts of treatment-free remission discontinuation that resulted in relapse.

Consider discontinuation in patients with Ph+ CML-CP that are resistant or intolerant to imatinib who have achieved a sustained molecular response (MR4.5) on nilotinib capsules who have:
- been treated with nilotinib capsules for a minimum of 3 years
- been treated with imatinib only prior to treatment with nilotinib capsules
- achieved a molecular response of MR4.5 (corresponding to = BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS)
- sustained an MR4.5 for a minimum of one year immediately prior to discontinuation of therapy
- been confirmed to express the typical BCR-ABL transcripts (e13a2/b2a2 or e14a2/b3a2)
- no history of accelerated phase or blast crisis
- no history of prior attempts of treatment-free remission discontinuation that resulted in relapse.

Monitor BCR-ABL transcript levels and complete blood count (CBC) with differential in patients who have discontinued nilotinib capsules therapy monthly for one year, then every 6 weeks for the second year, and every 12 weeks thereafter *[see Warnings and Precautions (5.16)]*.
Upon the loss of MR4.0 (corresponding to = BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS) during the treatment-free phase, monitor BCR-ABL transcript levels every 2 weeks until BCR-ABL levels remain lower than major molecular response [(MMR), corresponding to MR3.0 or = BCR-ABL/ABL ≤ 0.1% IS] for 4 consecutive measurements. The patient can then proceed to the original monitoring schedule.

2.3 Reinitiation of Treatment in Patients Who Lose Molecular Response After Discontinuation of Therapy With Nilotinib Capsules
- Newly diagnosed patients who lose MMR must reinitiate treatment within 4 weeks at the dose level prior to discontinuation of therapy *[see Warnings and Precautions (5.16)]*. Patients who reinitiate nilotinib capsules therapy should have their BCR-ABL transcript levels monitored monthly until major molecular response is re-established and every 12 weeks thereafter.
- Patients resistant or intolerant to prior treatment that included imatinib with confirmed loss of MR4.0 (2 consecutive measures separated by at least 4 weeks showing loss of MR4.0) or loss of MMR must reinitiate treatment within 4 weeks at the dose level prior to discontinuation of therapy *[see Warnings and Precautions (5.16)]*. Patients who reinitiate nilotinib capsules therapy should have their BCR-ABL transcript levels monitored monthly until previous major molecular response or MR4.0 is re-established and every 12 weeks thereafter.

2.4 Dosage Modification for QT Interval Prolongation

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
місто Харків

See Table 2 for dose adjustments for QT interval prolongation *[see Warnings and Precautions (5.2), Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Table 2: Dosage Adjustments for Adult and Pediatric Patients With QT Prolongation

Degree of QTc prolongation	Dosage adjustment
ECGs with a QTc greater than 480 msec	1. Withhold nilotinib capsules, and perform an analysis of serum potassium and magnesium, and if below lower limit of normal, correct with supplements to within normal limits. Concomitant medication usage must be reviewed. 2. Resume within 2 weeks at prior dose if QTcF returns to less than 450 msec and to within 20 msec of baseline. 3. If QTcF is between 450 msec and 480 msec after 2 weeks, reduce the dose to 400 mg once daily in adults and 230 mg/m^2 once daily in pediatric patients. 4. Discontinue nilotinib capsules if, following dose-reduction to 400 mg once daily in adults and 230 mg/m^2 once daily in pediatric patients, QTcF returns to greater than 480 msec. 5. An ECG should be repeated approximately 7 days after any dose adjustment.
Abbreviation: ECG, electrocardiogram.	

2.5 Dosage Modifications for Myelosuppression

Withhold or reduce nilotinib capsules dosage for hematological toxicities (neutropenia, thrombocytopenia) that are not related to underlying leukemia (Table 3) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Table 3: Dosage Adjustments for Neutropenia and Thrombocytopenia

Diagnosis	Degree of myelosuppression	Dosage adjustment
Adult patients with: • Newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase at 300 mg twice daily • Resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase or accelerated phase at 400 mg twice daily	ANC less than 1.0 x 10^9/L and/or platelet counts less than 50 x 10^9/L	1. Stop nilotinib capsules, and monitor blood counts. 2. Resume within 2 weeks at prior dose if ANC greater than 1.0 x 10^9/L and platelets greater than 50 x 10^9/L. 3. If blood counts remain low for greater than 2 weeks, reduce the dose to 400 mg once daily.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

КОПІЯ
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 місто Харків

Pediatric patients with: • Newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase at 230 mg/m^2 twice daily • Resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase at 230 mg/m^2 twice daily	ANC less than 1.0 x 10^9/L and/or platelet counts less than 50 x 10^9/L	1. Stop nilotinib capsules and monitor blood counts. 2. Resume within 2 weeks at prior dose if ANC greater than 1.5 x 10^9/L and/or platelets greater than 75 x 10^9/L. 3. If blood counts remain low for greater than 2 weeks, a dose reduction to 230 mg/m^2 once daily may be required. 4. If event occurs after dose reduction, consider discontinuing treatment.
Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; Ph+ CML, Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia.		

2.6 Dosage Modifications for Selected Non-Hematologic Laboratory Abnormalities and Other Toxicities

See Table 4 for dosage adjustments for elevations of lipase, amylase, bilirubin, and/or hepatic transaminases *[see Warnings and Precautions (5.5, 5.6), Adverse Reactions (6.1)]*.

Table 4: Dosage Adjustments for Selected Non-Hematologic Laboratory Abnormalities

Degree of non-hematologic laboratory abnormality	**Dosage adjustment**
Elevated serum lipase or amylase greater than or equal to Grade 3	Adult patients: 1. Withhold nilotinib capsules, and monitor serum lipase or amylase. 2. Resume treatment at 400 mg once daily if serum lipase or amylase returns to less than or equal to Grade 1.
	Pediatric patients: 1. Interrupt nilotinib capsules until the event returns to less than or equal to Grade 1. 2. Resume treatment at 230 mg/m^2 once daily if prior dose was 230 mg/m^2 twice daily; discontinue treatment if prior dose was 230 mg/m^2 once daily.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 місто Харків

Elevated bilirubin greater than or equal to Grade 3 in adult patients and greater than or equal to Grade 2 in pediatric patients	Adult patients: 1. Withhold nilotinib capsules, and monitor bilirubin. 2. Resume treatment at 400 mg once daily if bilirubin returns to less than or equal to Grade 1.
	Pediatric patients: 1. Interrupt nilotinib capsules until the event returns to less than or equal to Grade 1. 2. Resume treatment at 230 mg/m^2 once daily if prior dose was 230 mg/m^2 twice daily; discontinue treatment if prior dose was 230 mg/m^2 once daily, and recovery to less than or equal to Grade 1 takes longer than 28 days.
Elevated hepatic transaminases greater than or equal to Grade 3	Adult patients: 1. Withhold nilotinib capsules, and monitor hepatic transaminases. 2. Resume treatment at 400 mg once daily if hepatic transaminases returns to less than or equal to Grade 1.
	Pediatric patients: 1. Interrupt nilotinib capsules until the event returns to less than or equal to Grade 1. 2. Resume treatment at 230 mg/m^2 once daily if prior dose was 230 mg/m^2 twice daily; discontinue treatment if prior dose was 230 mg/m^2 once daily, and recovery to less than or equal to Grade 1 takes longer than 28 days.

If clinically significant moderate or severe non-hematologic toxicity develops (including medically severe fluid retention), see Table 5 for dosage adjustments *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Table 5: Dosage Adjustments for Other Non-Hematologic Toxicities

Degree of "other Non-hematologic toxicity"	**Dosage adjustment**
Other clinically moderate or severe non-hematologic toxicity	Adult patients: 1. Withhold nilotinib capsules until toxicity has resolved. 2. Resume treatment at 400 mg once daily if previous dose was 300 mg twice daily in adult patients newly diagnosed with CML-CP or 400 mg twice daily in adult patients with resistant or intolerant CML-CP and CML-AP. 3. Discontinue treatment if the prior dose was 400 mg once daily in adult patients.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор
Аджай Кумар
УКРАЇНА
З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
місто Харків

	4. If clinically appropriate, consider re-escalation of the dose to 300 mg (newly diagnosed Ph+ CML-CP) or 400 mg (resistant or intolerant Ph+ CML-CP and CMLAP) twice daily.
	Pediatric patients: 1. Interrupt nilotinib capsules until toxicity has resolved. 2. Resume treatment at 230 mg/m^2 once daily if previous dose was 230 mg/m^2 twice daily; discontinue treatment if prior dose was 230 mg/m^2 once daily. 3. If clinically appropriate, consider re-escalation of the dose to 230 mg/m^2 twice daily.
Abbreviations: CML-AP, chronic myeloid leukemia-accelerated phase; CML-CP, chronic myeloid leukemia-chronic phase; Ph+, Philadelphia chromosome positive.	

2.7 Dosage Modification for Hepatic Impairment

If possible, consider alternative therapies. If nilotinib capsules must be administered to patients with hepatic impairment, consider the following dose reduction *[see Use in Specific Populations (8.7)]:*

Table 6: Dose Adjustments for Adult Patients With Hepatic Impairment

Diagnosis	**Degree of hepatic impairment**	**Dosage adjustment**
Newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase	Mild (Child-Pugh A), Moderate (Child-Pugh B), or Severe (Child-Pugh C)	Reduce dosage to 200 mg twice daily. Increase dosage to 300 mg twice daily based on tolerability.
Resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase or accelerated phase	Mild or Moderate	Reduce dosage to 300 mg twice daily. Increase dosage to 400 mg twice daily based on tolerability.
	Severe	Reduce dosage to 200 mg twice daily. Increase dosage to 300 mg twice daily and then to 400 mg twice daily based on tolerability.

2.8 Dosage Modification With Concomitant Strong CYP3A4 Inhibitors

Avoid the concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors. Should treatment with any of these agents be required, interrupt therapy with nilotinib capsules. If patients must be

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА ТОВАРИСТВО ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «ІНТЕЛІМЕД» №25182226 Місто Харків

coadministered a strong CYP3A4 inhibitor, reduce dosage to 300 mg once daily in patients with resistant or intolerant Ph+ CML or to 200 mg once daily in patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP. However, there are no clinical data with this dose adjustment in patients receiving strong CYP3A4 inhibitors. If the strong inhibitor is discontinued, allow a washout period before adjusting nilotinib capsules dose upward to the indicated dose. For patients who cannot avoid use of strong CYP3A4 inhibitors, monitor closely for prolongation of the QT interval *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2), Drug Interactions (7.1, 7.2), Clinical Pharmacology (12.3)].*

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

- 50 mg light yellow opaque colour body and red opaque colour cap imprinted with "MN5" with black ink.
- 150 mg red opaque colour body and red opaque colour cap imprinted with"MN4" with black ink.
- 200 mg light yellow opaque colour body and light yellow opaque colour cap imprinted with "MN3" with black ink.

4 CONTRAINDICATIONS

Nilotinib is contraindicated in patients with hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome *[see Boxed Warning].*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Myelosuppression

Treatment with nilotinib can cause Grade 3/4 thrombocytopenia, neutropenia, and anemia. Perform CBCs every 2 weeks for the first 2 months and then monthly thereafter, or as clinically indicated. Myelosuppression was generally reversible and usually managed by withholding nilotinib temporarily or dose reduction *[see Dosage and Administration (2.5)].*

5.2 QT Prolongation

Nilotinib has been shown to prolong cardiac ventricular repolarization as measured by the QT interval on the surface electrocardiogram (ECG) in a concentration-dependent manner *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.2)].* Prolongation of the QT interval can result in a type of ventricular tachycardia called torsade de pointes, which may result in syncope, seizure, and/or death. Electrocardiograms should be performed at baseline, 7 days after initiation of nilotinib, and periodically as clinically indicated and following dose adjustments *[see Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.12)].*

Nilotinib should not be used in patients who have hypokalemia, hypomagnesemia, or

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛІМЕД» №25182226 місто Харків

long QT syndrome. Before initiating nilotinib and periodically, test electrolyte, calcium, and magnesium blood levels. Hypokalemia or hypomagnesemia must be corrected prior to initiating nilotinib and these electrolytes should be monitored periodically during therapy *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.
Significant prolongation of the QT interval may occur when nilotinib is inappropriately taken with food and/or strong CYP3A4 inhibitors and/or medicinal products with a known potential to prolong QT. Therefore, coadministration with food must be avoided and concomitant use with strong CYP3A4 inhibitors and/or medicinal products with a known potential to prolong QT should be avoided *[see Dosage and Administration (2.1), Drug Interactions (7.1, 7.2)]*. The presence of hypokalemia and hypomagnesemia may further prolong the QT interval *[see Warnings and Precautions (5.7, 5.12)]*.

5.3 Sudden Deaths

Sudden deaths have been reported in 0.3% of patients with CML treated with nilotinib in clinical studies of 5661 patients. The relative early occurrence of some of these deaths relative to the initiation of nilotinib suggests the possibility that ventricular repolarization abnormalities may have contributed to their occurrence.

5.4 Cardiac and Arterial Vascular Occlusive Events

Cardiovascular events, including arterial vascular occlusive events, were reported in a randomized, clinical trial in newly diagnosed CML patients and observed in the postmarketing reports of patients receiving nilotinib therapy *[see Adverse Reactions (6.1)]*. With a median time on therapy of 60 months in the clinical trial, cardiovascular events, including arterial vascular occlusive events, occurred in 9% and 15% of patients in the nilotinib 300 and 400 mg twice daily arms, respectively, and in 3.2% in the imatinib arm. These included cases of cardiovascular events, including ischemic heart disease-related cardiac events (5% and 9% in the nilotinib 300 mg and 400 mg twice daily arms, respectively, and 2.5% in the imatinib arm), peripheral arterial occlusive disease (3.6% and 2.9% in the nilotinib 300 mg and 400 mg twice daily arms, respectively, and 0% in the imatinib arm), and ischemic cerebrovascular events (1.4% and 3.2% in the nilotinib 300 mg and 400 mg twice daily arms, respectively, and 0.7% in the imatinib arm). If acute signs or symptoms of cardiovascular events occur, advise patients to seek immediate medical attention. The cardiovascular status of patients should be evaluated and cardiovascular risk factors should be monitored and actively managed during nilotinib therapy according to standard guidelines *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.5 Pancreatitis and Elevated Serum Lipase

Nilotinib can cause increases in serum lipase *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Patients with a previous history of pancreatitis may be at greater risk of elevated serum lipase. If lipase elevations are accompanied by abdominal symptoms, interrupt dosing and consider appropriate diagnostics to exclude pancreatitis *[see Dosage and Administration (2.6)]*. Test serum lipase levels monthly or as clinically indicated.

5.6 Hepatotoxicity

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
Місто Харків

Nilotinib may result in hepatotoxicity as measured by elevations in bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase. Grade 3 to 4 elevations of bilirubin, AST, and ALT were reported at a higher frequency in pediatric than in adult patients. Monitor hepatic function tests monthly or as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.12)]* and following dose adjustments. *[see Dosage and Administration (2.6)].*

5.7 Electrolyte Abnormalities

The use of nilotinib can cause hypophosphatemia, hypokalemia, hyperkalemia, hypocalcemia, and hyponatremia. Correct electrolyte abnormalities prior to initiating nilotinib and during therapy. Monitor these electrolytes periodically during therapy *[see Warnings and Precautions (5.12)].*

5.8 Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome (TLS) cases have been reported in nilotinib treated patients with resistant or intolerant CML. Malignant disease progression, high white blood cell (WBC) counts and/or dehydration were present in the majority of these cases. Due to potential for TLS, maintain adequate hydration and correct uric acid levels prior to initiating therapy with nilotinib.

5.9 Hemorrhage

Serious hemorrhagic events, including fatal events, have occurred in patients with CML treated with nilotinib. In a randomized trial in patients with newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase comparing nilotinib and imatinib, Grade 3 or 4 hemorrhage occurred in 1.1% of patients in the nilotinib 300 mg twice daily arm, in 1.8% of patients in the nilotinib 400 mg twice daily arm, and 0.4% of patients in the imatinib arm. GI hemorrhage occurred in 2.9% and 5% of patients in the nilotinib 300 mg twice daily and 400 mg twice daily arms and in 1.4% of patients in the imatinib arm, respectively. Grade 3 or 4 events occurred in 0.7% and 1.4% of patients in the nilotinib 300 mg twice daily and 400 mg twice daily arms, respectively, and in no patients in the imatinib arm. Monitor for signs and symptoms of bleeding and medically manage as needed.

5.10 Total Gastrectomy

Since the exposure of nilotinib is reduced in patients with total gastrectomy, perform more frequent monitoring of these patients. Consider dose increase or alternative therapy in patients with total gastrectomy *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

5.11 Lactose

Since the capsules contain lactose, nilotinib is not recommended for patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, severe lactase deficiency with a severe degree of intolerance to lactose-containing products, or of glucose-galactose malabsorption.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
місто Харків

5.12 Monitoring Laboratory Tests

Complete blood counts should be performed every 2 weeks for the first 2 months and then monthly thereafter. Perform chemistry panels, including electrolytes, calcium, magnesium, liver enzymes, lipid profile, and glucose prior to therapy and periodically. Electrocardiograms should be obtained at baseline, 7 days after initiation and periodically thereafter, as well as following dose adjustments *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Monitor lipid profiles and glucose periodically during the first year of nilotinib therapy and at least yearly during chronic therapy. Should treatment with any HMG-CoA reductase inhibitor (a lipid lowering agent) be needed to treat lipid elevations, evaluate the potential for a drug-drug interaction before initiating therapy as certain HMG-CoA reductase inhibitors are metabolized by the CYP3A4 pathway *[see Drug Interactions (7.1)]*. Assess glucose levels before initiating treatment with nilotinib and monitor during treatment as clinically indicated. If test results warrant therapy, physicians should follow their local standards of practice and treatment guidelines.

5.13 Fluid Retention

In the randomized trial in patients with newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase, severe (Grade 3 or 4) fluid retention occurred in 3.9% and 2.9% of patients receiving nilotinib 300 mg twice daily and 400 mg twice daily, respectively, and in 2.5% of patients receiving imatinib. Effusions (including pleural effusion, pericardial effusion, ascites) or pulmonary edema, were observed in 2.2% and 1.1% of patients receiving nilotinib 300 mg twice daily and 400 mg twice daily, respectively, and in 2.1% of patients receiving imatinib. Effusions were severe (Grade 3 or 4) in 0.7% and 0.4% of patients receiving nilotinib 300 mg twice daily and 400 mg twice daily, respectively, and in no patients receiving imatinib. Similar events were also observed in postmarketing reports. Monitor patients for signs of severe fluid retention (e.g., unexpected rapid weight gain or swelling) and for symptoms of respiratory or cardiac compromise (e.g., shortness of breath) during nilotinib treatment; evaluate etiology and treat patients accordingly.

5.14 Effects on Growth and Development in Pediatric Patients

Growth retardation has been reported in pediatric patients with Ph+ CML in chronic phase treated with nilotinib. In a pediatric trial with 58 patients with Ph+ CML in chronic phase with a median exposure of 56.7 months, growth deceleration (crossing at least two main height percentile lines from baseline) was observed in eight patients: five (9%) crossed two main percentile lines from baseline and three (5%) crossed three main percentile lines from baseline (percentile lines: 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th). Growth deceleration was more pronounced in children who were less than age 12 at baseline. Adverse reactions associated with growth retardation were reported in 3 patients (5%). Monitor growth and development in pediatric patients receiving nilotinib treatment.

5.15 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, nilotinib can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of nilotinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis caused

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «ФАРМАК ІНТЕЛІМЕД» №25182226 Місто Харків

adverse developmental outcomes, including embryo-fetal lethality/fetal effects (small renal papilla, fetal edema, and skeletal variations) in rats and increased resorptions of fetuses and fetal skeletal variations in rabbits at maternal area under the curve (AUCs) approximately 2 and 0.5 times, respectively, the AUC in patients receiving the recommended dose.
Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 14 days after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3), Clinical Pharmacology (12.1)].*

5.16 Monitoring of BCR-ABL Transcript Levels

Monitoring of BCR-ABL Transcript Levels in Patients Who Discontinued Nilotinib
Monitor BCR-ABL transcript levels in patients eligible for treatment discontinuation using an FDA authorized test validated to measure molecular response levels with a sensitivity of at least MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS). In patients who discontinue nilotinib therapy, assess BCR-ABL transcript levels monthly for one year, then every 6 weeks for the second year, and every 12 weeks thereafter during treatment discontinuation *[see Clinical Studies (14.3,14.4), Dosage and Administration (2.2)].*
Newly diagnosed patients must reinitiate nilotinib therapy within 4 weeks of a loss of major molecular response [(MMR), corresponding to MR3.0 or = BCR-ABL/ABL ≤ 0.1% IS].
Patients resistant or intolerant to prior treatment which included imatinib must reinitiate nilotinib therapy within 4 weeks of a loss of MMR or confirmed loss of MR4.0 (two consecutive measures separated by at least 4 weeks showing loss of MR4.0, corresponding to = BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS).
For patients who fail to achieve MMR after three months of treatment reinitiation, BCR-ABL kinase domain mutation testing should be performed.
Monitoring of BCR-ABL Transcript Levels in Patients Who Have Reinitiated Therapy After Loss of Molecular Response
Monitor CBC and BCR-ABL transcripts in patients who reinitiate treatment with nilotinib due to loss of molecular response quantitation every 4 weeks until a major molecular response is re-established, then every 12 weeks.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions can occur with nilotinib and are discussed in greater detail in other sections of labeling:

- Myelosuppression *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- QT Prolongation *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)]*
- Sudden Deaths *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3)]*
- Cardiac and Arterial Vascular Occlusive Events *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Pancreatitis and Elevated Serum Lipase *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Electrolyte Abnormalities *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.7)]*
- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Fluid Retention *[see Warnings and Precautions (5.13)]*

6.1 Clinical Trials Experience

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
місто Харків

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP

The data below reflect exposure to nilotinib from a randomized trial in patients with newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase treated at the recommended dose of 300 mg twice daily (n = 279). The median time on treatment in the nilotinib 300 mg twice daily group was 61 months (range, 0.1 to 71 months). The median actual dose intensity was 593 mg/day in the nilotinib 300 mg twice daily group.
The most common (greater than 10%) non-hematologic adverse drug reactions were rash, pruritus, headache, nausea, fatigue, alopecia, myalgia, and upper abdominal pain. Constipation, diarrhea, dry skin, muscle spasms, arthralgia, abdominal pain, peripheral edema, vomiting, and asthenia were observed less commonly (less than or equal to 10% and greater than 5%) and have been of mild-to-moderate severity, manageable and generally did not require dose reduction.

Increase in QTcF greater than 60 msec from baseline was observed in 1 patient (0.4%) in the 300 mg twice daily treatment group. No patient had an absolute QTcF of greater than 500 msec while on study drug.
The most common hematologic adverse drug reactions (all Grades) were myelosuppression, including: thrombocytopenia (18%), neutropenia (15%), and anemia (8%). See Table 9 for Grade 3/4 laboratory abnormalities.
Discontinuation due to adverse reactions, regardless of relationship to study drug, was observed in 10% of patients.
In Adult Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP

In the single-arm, open-label multicenter clinical trial, a total of 458 patients with Ph+ CML-CP and CML-AP resistant to or intolerant to at least one prior therapy, including imatinib were treated (CML-CP = 321; CML-AP = 137) at the recommended dose of 400 mg twice daily.

The median duration of exposure in days for CML-CP and CML-AP patients is 561 (range, 1 to 1096) and 264 (range, 2 to 1160), respectively. The median dose intensity for patients with CML-CP and CML-AP is 789 mg/day (range, 151 to 1110) and 780 mg/day (range, 150 to 1149), respectively, and corresponded to the planned 400 mg twice daily dosing.
The median cumulative duration in days of dose interruptions for the CML-CP patients was 20 (range, 1 to 345), and the median duration in days of dose interruptions for the CML-AP patients was 23 (range, 1 to 234).
In patients with CML-CP, the most commonly reported non-hematologic adverse drug reactions (greater than or equal to 10%) were rash, pruritus, nausea, fatigue, headache, constipation, diarrhea, vomiting, and myalgia. The common serious drug-related adverse reactions (greater than or equal to 1% and less than 10%) were thrombocytopenia, neutropenia, and anemia.

In patients with CML-AP, the most commonly reported non-hematologic adverse drug reactions (greater than or equal to 10%) were rash, pruritus and fatigue. The common serious adverse drug reactions (greater than or equal to 1% and less than 10%) were thrombocytopenia, neutropenia, febrile neutropenia, pneumonia, leukopenia, intracranial hemorrhage, elevated lipase, and pyrexia.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор
Аджай Кумар
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 Місто Харків

Sudden deaths and QT prolongation were reported. The maximum mean QTcF change from baseline at steady-state was 10 msec. Increase in QTcF greater than 60 msec from baseline was observed in 4.1% of the patients and QTcF of greater than 500 msec was observed in 4 patients (less than 1%) *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2, 5.3), Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Discontinuation due to adverse drug reactions was observed in 16% of CML-CP and 10% of CML-AP patients.

Most Frequently Reported Adverse Reactions

Tables 7 and 8 show the percentage of adult patients experiencing non-hematologic adverse reactions (excluding laboratory abnormalities) regardless of relationship to study drug. Adverse reactions reported in greater than 10% of adult patients who received at least 1 dose of nilotinib are listed.

Table 7: Most Frequently Reported Non-Hematologic Adverse Reactions (Regardless of Relationship to Study Drug) in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP (greater than or equal to 10% in nilotinib 300 mg twice daily or imatinib 400 mg once daily groups) 60-Month Analysis[a]

		Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP			
		Nilotinib 300 mg twice daily	imatinib 400 mg once daily	Nilotinib 300 mg twice daily	imatinib 400 mg once daily
		N = 279	N = 280	N = 279	N = 280
Body System and Adverse Reaction		**All Grades (%)**		**CTC Grades[b] 3/4 (%)**	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	38	19	< 1	2
	Pruritus	21	7	< 1	0
	Alopecia	13	7	0	0
	Dry skin	12	6	0	0
Gastrointestinal disorders	Nausea	22	41	2	2
	Constipation	20	8	< 1	0
	Diarrhea	19	46	1	4
	Vomiting	15	27	< 1	< 1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛІМЕД» №25182226 Місто Харків

	Abdominal pain upper	18	14	1	< 1
	Abdominal pain	15	12	2	0
	Dyspepsia	10	12	0	0
Nervous system disorders	Headache	32	23	3	< 1
	Dizziness	12	11	< 1	< 1
General disorders and administration-site conditions	Fatigue	23	20	1	1
	Pyrexia	14	13	< 1	0
	Asthenia	14	12	< 1	0
	Peripheral edema	9	20	< 1	0
	Face edema	< 1	14	0	< 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	19	19	< 1	< 1
	Arthralgia	22	17	< 1	< 1
	Muscle spasms	12	34	0	1
	Pain in extremity	15	16	< 1	< 1
	Back pain	19	17	1	1
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Cough	17	13	0	0
	Oropharyngeal pain	12	6	0	0
	Dyspnea	11	6	2	< 1
Infections and infestations	Nasopharyngitis	27	21	0	0

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
місто Харків

	Upper respiratory tract infection	17	14	< 1	0
	Influenza	13	9	0	0
	Gastroenteritis	7	10	0	< 1
Eye disorders	Eyelid edema	1	19	0	< 1
	Periorbital edema	< 1	15	0	0
Psychiatric disorders	Insomnia	11	9	0	0
Vascular disorder	Hypertension	10	4	1	< 1

Abbreviations: CML-CP, chronic myeloid leukemia-chronic phase; Ph+, Philadelphia chromosome positive.
[a]Excluding laboratory abnormalities.

[b]NCI Common Terminology Criteria (CTC) for Adverse Events, version 3.0.

Table 8: Most Frequently Reported Non-Hematologic Adverse Reactions in Adult Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML Receiving Nilotinib 400 mg Twice Daily (regardless of relationship to study drug) (greater than or equal to 10% in any group) 24-Month Analysisa

Body System and Adverse Reaction		CML-CP		CML-AP	
		N = 321		N = 137	
		All Grades (%)	CTC Grades[b] 3/4 (%)	All Grades (%)	CTC Grades[b] 3/4 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	36	2	29	0
	Pruritus	32	< 1	20	0
	Night sweat	12	< 1	27	0
	Alopecia	11	0	12	0
Gastrointestinal disorders	Nausea	37	1	22	1

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
Місто Харків

	Constipation	26	< 1	19	0
	Diarrhea	28	3	24	2
	Vomiting	29	< 1	13	0
	Abdominal pain	15	2	16	3
	Abdominal pain upper	14	< 1	12	< 1
	Dyspepsia	10	< 1	4	0
Nervous system disorders	Headache	35	2	20	1
General disorders and administration-site conditions	Fatigue	32	3	23	< 1
	Pyrexia	22	< 1	28	2
	Asthenia	16	0	14	1
	Peripheral edema	15	< 1	12	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	19	2	16	< 1
	Arthralgia	26	2	16	0
	Muscle spasms	13	< 1	15	0
	Bone pain	14	< 1	15	2
	Pain in extremity	20	2	18	1
	Back pain	17	2	15	< 1
	Musculoskeletal pain	11	< 1	12	1
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Cough	27	< 1	18	0
	Dyspnea	15	2	9	2

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
місто Харків

	Oropharyngeal pain	11	0	7	0
Infections and infestations	Nasopharyngitis	24	< 1	15	0
	Upper respiratory tract infection	12	0	10	0
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite[c]	15	< 1	17	< 1
Psychiatric disorders	Insomnia	12	1	7	0
Vascular disorders	Hypertension	10	2	11	< 1

Abbreviations: CML-AP, chronic myeloid leukemia-accelerated phase; CML-CP, chronic myeloid leukemia-chronic phase; Ph+, Philadelphia chromosome positive.

[a]Excluding laboratory abnormalities.

[b]NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0.

[c]Also includes preferred term anorexia.

Laboratory Abnormalities

Table 9 shows the percentage of adult patients experiencing treatment-emergent Grade 3/4 laboratory abnormalities in patients who received at least one dose of nilotinib.

Table 9: Percent Incidence of Clinically Relevant Grade 3/4* Laboratory Abnormalities

	Patient population			
	Newly diagnosed adult Ph+ CML-CP		**Resistant or intolerant adult Ph+**	
			CML-CP	**CML-AP**
	Nilotinib 300 mg twice daily N = 279 (%)	**imatinib 400 mg once daily N = 280 (%)**	**Nilotinib 400 mg twice daily N = 321 (%)**	**Nilotinib 400 mg twice daily N = 137 (%)**
Hematologic parameters				
Thrombocytopenia	10	9	30[1]	42

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
Місто Харків

Neutropenia	12	22	31[2]	42[4]
Anemia	4	6	11	27
Biochemistry parameters				
Elevated lipase	9	4	18	18
Hyperglycemia	7	< 1	12	6
Hypophosphatemia	8	10	17	15
Elevated bilirubin (total)	4	< 1	7	9
Elevated SGPT (ALT)	4	3	4	4
Hyperkalemia	2	1	6	4
Hyponatremia	1	< 1	7	7
Hypokalemia	< 1	2	2	9
Elevated SGOT (AST)	1	1	3	2
Decreased albumin	0	< 1	4	3
Hypocalcemia	< 1	< 1	2	5
Elevated alkaline phosphatase	0	< 1	< 1	1
Elevated creatinine	0	< 1	< 1	< 1

Abbreviations: ALT alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CML-AP, chronic myeloid leukemia-accelerated phase; CML-CP, chronic myeloid leukemia-chronic phase; Ph+, Philadelphia chromosome positive.

*NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0.

[1]CML-CP: Thrombocytopenia: 12% were Grade 3, 18% were Grade 4.

[2]CML-CP: Neutropenia: 16% were Grade 3, 15% were Grade 4.

[3]CML-AP: Thrombocytopenia: 11% were Grade 3, 32% were Grade 4.

[4]CML-AP: Neutropenia: 16% were Grade 3, 26% were Grade 4.

Elevated total cholesterol (all Grades) occurred in 28% (nilotinib 300 mg twice daily) and

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
Місто Харків

4% (imatinib). Elevated triglycerides (all Grades) occurred in 12% and 8% of patients in the nilotinib and imatinib arms, respectively. Hyperglycemia (all Grades) occurred in 50% and 31% of patients in the nilotinib and imatinib arms, respectively.

Most common biochemistry laboratory abnormalities (all Grades) were alanine aminotransferase increased (72%), blood bilirubin increased (59%), aspartate aminotransferase increased (47%), lipase increased (28%), blood glucose increased (50%), blood cholesterol increased (28%), and blood triglyceride increased (12%).

Treatment Discontinuation in Patients With Ph+ CML-CP Who Have Achieved a Sustained Molecular Response (MR4.5)

In eligible patients who discontinued nilotinib therapy after attaining a sustained molecular response (MR4.5), musculoskeletal symptoms (e.g., myalgia, pain in extremity, arthralgia, bone pain, spinal pain, or musculoskeletal pain), were reported more frequently than before treatment discontinuation in the first year, as noted in Table 10. The rate of new musculoskeletal symptoms generally decreased in the second year after treatment discontinuation. In the newly diagnosed population in whom musculoskeletal symptoms occurred at any time during the TFR phase, 23/53 (43%) had not resolved by the TFR end date or data cut-off date. In the population previously treated with imatinib in whom musculoskeletal events occurred at any time during the TFR phase, 32/57 (56%) had not resolved by the data cut-off date.
The rate of musculoskeletal symptoms decreased in patients who entered the nilotinib treatment reinitiation (NTRI) phase, at 11/88 (13%) in the newly diagnosed population and 14/56 (25%) in the population previously treated with imatinib. Other adverse reactions observed in the nilotinib re-treatment phase were similar to those observed during nilotinib use in patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP and resistant or intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP.

Table 10: Musculoskeletal Symptoms Occurring Upon Treatment Discontinuation in the Context of Treatment-Free Remission (TFR)

	Entire TFR period in all TFR patients				By time interval, in subset of patients in TFR greater than 48 weeks						
Ph+ CML CP patients	N	Median follow-up in TFR	Patients with musculoskeletal symptoms		N	Year prior to nilotinib discontinuation		1st year after nilotinib discontinuation		2nd year after nilotinib discontinuation	
			All Grades	Grade 3/4		All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
Newly Diagnosed	190	76 weeks	28%	1%	100	17%	0%	34%	2%	9%	0%
Previously treated with imatinib	126	99 weeks	45%	2%	73	14%	0%	48%	3%	15%	1%

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
Місто Харків

Abbreviations: CML-CP, chronic myeloid leukemia-chronic phase; Ph+, Philadelphia chromosome positive ;TFR, treatment-free remission.

Additional Data From Clinical Trials

The following adverse drug reactions were reported in adult patients in the nilotinib clinical studies at the recommended doses. These adverse drug reactions are ranked under a heading of frequency, the most frequent first using the following convention: common (greater than or equal to 1% and less than 10%), uncommon (greater than or equal to 0.1% and less than 1%), and unknown frequency (single events). For laboratory abnormalities, very common events (greater than or equal to 10%), which were not included in Tables 7 and 8, are also reported. These adverse reactions are included based on clinical relevance and ranked in order of decreasing seriousness within each category, obtained from 2 clinical studies:

1. Adult patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP 60 month analysis and,
2. Adult patients with resistant or intolerant Ph+ CML-CP and CMP-AP 24 months' analysis.

Infections and Infestations: Common: folliculitis. Uncommon: pneumonia, bronchitis, urinary tract infection, candidiasis (including oral candidiasis). Unknown frequency: hepatitis B reactivation, sepsis, subcutaneous abscess, anal abscess, furuncle, tinea pedis.

Neoplasms Benign, Malignant, and Unspecified: Common: skin papilloma. Unknown frequency: oral papilloma, paraproteinemia.

Blood and Lymphatic System Disorders: Common: leukopenia, eosinophilia, febrile neutropenia, pancytopenia, lymphopenia. Unknown frequency: thrombocythemia, leukocytosis.

Immune System Disorders: Unknown frequency: hypersensitivity.

Endocrine Disorders: Uncommon: hyperthyroidism, hypothyroidism. Unknown frequency: hyperparathyroidism secondary, thyroiditis.

Metabolism and Nutrition Disorders: Very Common: hypophosphatemia. Common: electrolyte imbalance (including hypomagnesemia, hyperkalemia, hypokalemia, hyponatremia, hypocalcemia, hypercalcemia, hyperphosphatemia), diabetes mellitus, hyperglycemia, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia. Uncommon: gout, dehydration, increased appetite. Unknown frequency: hyperuricemia, hypoglycemia.

Psychiatric Disorders: Common: depression, anxiety. Unknown frequency: disorientation, confusional state, amnesia, dysphoria.

Nervous System Disorders: Common: peripheral neuropathy, hypoesthesia, paresthesia. Uncommon: intracranial hemorrhage, ischemic stroke, transient ischemic attack, cerebral infarction, migraine, loss of consciousness (including syncope), tremor, disturbance in attention, hyperesthesia, facial paralysis. Unknown frequency: basilar artery stenosis, brain edema, optic neuritis, lethargy, dysesthesia, restless legs syndrome.

Eye Disorders: Common: eye hemorrhage, eye pruritus, conjunctivitis, dry eye (including xerophthalmia). Uncommon: vision impairment, vision blurred, visual acuity reduced, photopsia, hyperemia (scleral, conjunctival, ocular), eye irritation, conjunctival

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛІМЕД» №25182226 Місто Харків

hemorrhage. Unknown frequency: papilledema, diplopia, photophobia, eye swelling, blepharitis, eye pain, chorioretinopathy, conjunctivitis allergic, ocular surface disease.
Ear and Labyrinth Disorders: Common: vertigo. Unknown frequency: hearing impaired, ear pain, tinnitus.
Cardiac Disorders: Common: angina pectoris, arrhythmia (including atrioventricular block, cardiac flutter, extrasystoles, atrial fibrillation, tachycardia, bradycardia), palpitations, electrocardiogram QT prolonged. Uncommon: cardiac failure, myocardial infarction, coronary artery disease, cardiac murmur, coronary artery stenosis, myocardial ischemia, pericardial effusion, cyanosis. Unknown frequency: ventricular dysfunction, pericarditis, ejection fraction decrease.
Vascular Disorders: Common: flushing. Uncommon: hypertensive crisis, peripheral arterial occlusive disease, intermittent claudication, arterial stenosis limb, hematoma, arteriosclerosis. Unknown frequency: shock hemorrhagic, hypotension, thrombosis, peripheral artery stenosis.
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: Common: dyspnea exertional, epistaxis, dysphonia. Uncommon: pulmonary edema, pleural effusion, interstitial lung disease, pleuritic pain, pleurisy, pharyngolaryngeal pain, throat irritation. Unknown frequency: pulmonary hypertension, wheezing.
Gastrointestinal Disorders: Common: pancreatitis, abdominal discomfort, abdominal distension, dysgeusia, flatulence. Uncommon: gastrointestinal hemorrhage, melena, mouth ulceration, gastroesophageal reflux, stomatitis, esophageal pain, dry mouth, gastritis, sensitivity of teeth. Unknown frequency: gastrointestinal ulcer perforation, retroperitoneal hemorrhage, hematemesis, gastric ulcer, esophagitis ulcerative, subileus, enterocolitis, hemorrhoids, hiatus hernia, rectal hemorrhage, gingivitis.
Hepatobiliary Disorders: Very common: hyperbilirubinemia. Common: hepatic function abnormal. Uncommon: hepatotoxicity, toxic hepatitis, jaundice. Unknown frequency: cholestasis, hepatomegaly.
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Common: eczema, urticaria, erythema, hyperhidrosis, contusion, acne, dermatitis (including allergic, exfoliative and acneiform). Uncommon: exfoliative rash, drug eruption, pain of skin, ecchymosis. Unknown frequency: psoriasis, erythema multiforme, erythema nodosum, skin ulcer, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, petechiae, photosensitivity, blister, dermal cyst, sebaceous hyperplasia, skin atrophy, skin discoloration, skin exfoliation, skin hyperpigmentation, skin hypertrophy, hyperkeratosis.
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Common: bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, back pain, neck pain, flank pain, muscular weakness. Uncommon: musculoskeletal stiffness, joint swelling. Unknown frequency: arthritis.
Renal and Urinary Disorders: Common: pollakiuria. Uncommon: dysuria, micturition urgency, nocturia. Unknown frequency: renal failure, hematuria, urinary incontinence, chromaturia.
Reproductive System and Breast Disorders: Uncommon: breast pain, gynecomastia, erectile dysfunction. Unknown frequency: breast induration, menorrhagia, nipple swelling.
General Disorders and Administration Site Conditions: Common: pyrexia, chest pain (including non-cardiac chest pain), pain, chest discomfort, malaise. Uncommon: gravitational edema, influenza-like illness, chills, feeling body temperature change (including feeling hot, feeling cold). Unknown frequency: localized edema.
Investigations: Very Common: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, lipase increased, lipoprotein cholesterol (including very low density and high density) increased, total cholesterol increased, blood triglycerides

Директор
Аджай Кумар

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226

increased. Common: hemoglobin decreased, blood amylase increased, gamma¬-glutamyltransferase increased, blood creatinine phosphokinase increased, blood alkaline phosphatase increased, weight decreased, weight increased, globulins decreased. Uncommon: blood lactate dehydrogenase increased, blood urea increased. Unknown frequency: troponin increased, blood bilirubin unconjugated increased, insulin C-peptide decreased, blood parathyroid hormone increased.

In Pediatric Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP or Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP

The data below reflect exposure to nilotinib from two studies in pediatric patients from 2 to less than 18 years of age with either newly diagnosed Ph+ CML-CP or imatinib/dasatinib resistant or intolerant Ph+ CML-CP treated at the recommended dose of 230 mg/m^2 twice daily (n = 69) *[see Clinical Studies (14.5)]*. The median time on treatment with nilotinib was 39.6 months (range, 0.7 to 63.5 months). The median actual dose intensity was 427.7 mg/m^2/day (range 149.1 to 492.8 mg/m2/day), and the median relative dose intensity was 93% (range, 32.4 to 107.1%). Thirty-nine patients (57%) had relative dose intensity superior to 90%.

In pediatric patients with Ph+ CML-CP, the most common (greater than 20%) non-hematologic adverse reactions were hyperbilirubinemia, headache, alanine aminotransferase increased, rash, pyrexia, nausea, aspartate aminotransferase increased, pain in extremity, upper respiratory tract infection, vomiting, diarrhea, and nasopharyngitis. The most common (greater than 5%) Grade 3/4 non-hematologic adverse reactions were hyperbilirubinemia, rash, alanine aminotransferase increased, and neutropenia.

Laboratory abnormalities of hyperbilirubinemia (Grade 3/4: 16%) and transaminase elevation (AST Grade 3/4: 2.9%, ALT Grade 3/4: 10%), were reported at a higher frequency than in adult patients.

The most common hematological laboratory abnormalities (greater than or equal to 30% of patients, of all Grades) were decreases in total white blood cells (54%), platelet count (44%), absolute neutrophils (44%), hemoglobin (38%), and absolute lymphocytes (36%).

Discontinuation of study treatment due to adverse reactions occurred in 15 patients (22%). The most frequent adverse reactions leading to discontinuation were hyperbilirubinemia (9%) and rash (6%).

Increase in QTcF greater than 30 msec from baseline was observed in 19 patients (28%). No patient had an absolute QTcF of greater than 500 msec or QTcF increase of greater than 60 msec from baseline.

Growth Retardation in Pediatric Population

In a multicenter, open-label, single-arm study of 58 pediatric patients with newly diagnosed or resistant Ph+ CML-CP treated with nilotinib, with a median exposure of 56.7 months, adverse reactions associated with growth and deceleration of growth in regard to height were reported in 3 patients (5%). The adverse reactions include growth retardation in 2 adolescent patients and growth hormone deficiency with short stature in the remaining patient (age category: child). Of the 58 pediatric patients, five (9%) crossed two main percentile lines from baseline and three (5%) crossed three main percentile lines from baseline (percentile lines: 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th). Close monitoring of growth in pediatric patients under nilotinib treatment is

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 Місто Харків

recommended *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of nilotinib. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and Lymphatic System Disorders: thrombotic microangiopathy

Nervous System Disorders: facial paralysis

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: osteonecrosis

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on Nilotinib

Strong CYP3A Inhibitors

Concomitant use with a strong CYP3A inhibitor increased nilotinib concentrations compared to nilotinib alone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of nilotinib toxicities. Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors with nilotinib. If patients must be coadministered a strong CYP3A4 inhibitor, reduce nilotinib dose *[see Dosage and Administration (2.8)]*.

Strong CYP3A Inducers

Concomitant use with a strong CYP3A inducer decreased nilotinib concentrations compared to nilotinib alone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce nilotinib efficacy. Avoid concomitant use of strong CYP3A inducers with nilotinib.

Proton Pump Inhibitors

Concomitant use with a proton pump inhibitor (PPI) decreased nilotinib concentrations compared to nilotinib alone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce nilotinib efficacy. Avoid concomitant use of PPI with nilotinib. As an alternative to PPIs, use H2 blockers approximately 10 hours before or approximately 2 hours after the dose of nilotinib, or use antacids approximately 2 hours before or approximately 2 hours after the dose of nilotinib.

7.2 Drugs That Prolong the QT Interval

Avoid coadministration of nilotinib with agents that may prolong the QT interval, such as anti-arrhythmic drugs *[see Boxed Warning, Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.2), Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.2)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and the mechanism of action, nilotinib can cause

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
місто Харків

fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of nilotinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis caused adverse developmental outcomes, including embryo-fetal lethality, fetal effects, and fetal variations in rats and rabbits at maternal exposures (AUC) approximately 2 and 0.5 times, respectively, the exposures in patients at the recommended dose *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In embryo-fetal development studies in rats and rabbits, pregnant animals received oral doses of nilotinib up to 100 mg/kg/day and 300 mg/kg/day, respectively, during the period of organogenesis.

In rats, oral administration of nilotinib produced embryo-lethality/fetal effects at doses ≥ 30 mg/kg/day. At ≥ 30 mg/kg/day, skeletal variations of incomplete ossification of the frontals and misshapen sternebra were noted, and there was an increased incidence of small renal papilla and fetal edema. At 100 mg/kg/day, nilotinib was associated with maternal toxicity (decreased gestation weight, gravid uterine weight, net weight gain, and food consumption) and resulted in a single incidence of cleft palate and two incidences of pale skin were noted in the fetuses. A single incidence of dilated ureters was noted in a fetus also displaying small renal papilla at 100 mg/kg/day. Additional variations of forepaw and hindpaw phalanx unossified, fused sternebra, bipartite sternebra ossification, and incomplete ossification of the cervical vertebra were noted at 100 mg/kg/day.

In rabbits, oral administration of nilotinib resulted in the early sacrifice of two females, maternal toxicity and increased resorption of fetuses at 300 mg/kg/day. Fetal skeletal variations (incomplete ossification of the hyoid, bent hyoid, supernumerary short detached ribs and the presence of additional ossification sites near the nasals, frontals and in the sternebral column) were also increased at this dose in the presence of maternal toxicity. Slight maternal toxicity was evident at 100 mg/kg/day but there were no reproductive or embryo-fetal effects at this dose.

At 30 mg/kg/day in rats and 300 mg/kg/day in rabbits, the maternal systemic exposure (AUC) were 72700 ng*hr/mL and 17100 ng*hr/mL, respectively, representing approximately 2 and 0.5 times the exposure in humans at the highest recommended dose 400 mg twice daily.

When pregnant rats were dosed with nilotinib during organogenesis and through lactation, the adverse effects included a longer gestational period, lower pup body weights until weaning and decreased fertility indices in the pups when they reached maturity, all at a maternal dose of 60 mg/kg (i.e., 360 mg/m^2, approximately 0.7 times the clinical dose of 400 mg twice daily based on body surface area). At doses up to 20 mg/kg (i.e., 120 mg/m^2, approximately 0.25 times the clinical dose of 400 mg twice daily based on body surface area) no adverse effects were seen in the maternal animals or the pups.

8.2 Lactation

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
Місто Харків

Risk Summary

There are no data on the presence of nilotinib or its metabolites in human milk or its effects on a breastfed child or on milk production. However, nilotinib is present in the milk of lactating rats. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with nilotinib and for 14 days after the last dose.

Animal Data

After a single 20 mg/kg of [^{14}C] nilotinib dose to lactating rats, the transfer of parent drug and its metabolites into milk was observed. The overall milk-to-plasma exposure ratio of total radioactivity was approximately 2, based on the $AUC_{0\text{-}24h}$ or $AUC_{0\text{-}INF}$ values. No rat metabolites of nilotinib were detected that were unique to milk.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal studies, nilotinib can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with nilotinib.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with nilotinib and for 14 days after the last dose.

Infertility

The risk of infertility in females or males of reproductive potential has not been studied in humans. In studies in rats and rabbits, the fertility in males and females was not affected *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of nilotinib have been established in pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with newly diagnosed and resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase *[see Clinical Studies (14.5)]*. There are no data for pediatric patients under 2 years of age. Use of nilotinib in pediatric patients 1 year to less than 2 years of age with newly diagnosed or resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase is supported by efficacy in pediatric patients 2 to 6 years of age for these indications. Use of nilotinib in pediatric patients 1 to less than 18 years of age is supported by evidence from two clinical trials *[see Clinical Studies (14.5)]*. The 25 patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP were in the following age groups: 6 children (age 2 to less than 12 years) and 19 adolescents (age 12 to less than 18 years). The 44 patients with resistant or intolerant Ph+ CML-CP included 18 children (age 2 to less than 12 years) and 26 adolescents (age 12 to less than 18 years). All pediatric patients received nilotinib treatment at a dose of 230 mg/m^2 twice daily, rounded to the nearest 50 mg dose (to a maximum single dose of 400 mg). No differences in efficacy or safety were observed between the different age subgroups in the two trials.

The frequency, type, and severity of adverse reactions observed were generally consistent with those observed in adults, with the exception of the laboratory abnormalities of hyperbilirubinemia (Grade 3/4: 16%) and transaminase elevation (AST Grade 3/4: 2.9%, ALT Grade 3/4: 10%), which were reported at a higher frequency in

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
місто Харків

pediatric patients than in adults *[see Adverse Reactions (6.1)]*. For pediatric growth and development, growth retardation has been reported in pediatric patients with Ph+ CML-CP treated with nilotinib *[see Warnings and Precautions (5.14), Adverse Reactions (6.1)]*.

The safety and effectiveness of nilotinib in pediatric patients below the age of 1 year with newly diagnosed, or resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase and accelerated phase, have not been established.

Additional pediatric use information is approved for Novartis Pharmaceuticals Corporation's TASIGNA (nilotinib) capsules. However, due to Novartis Pharmaceuticals Corporation's marketing exclusivity rights, this drug product is not labeled with that pediatric information.

8.5 Geriatric Use

In the clinical trials of nilotinib (patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP and resistant or intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP), approximately 12% and 30% of patients were 65 years or over, respectively.

- Patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP: There was no difference in major molecular response between patients aged less than 65 years and those greater than or equal to 65 years.
- Patients with resistant or intolerant CML-CP: There was no difference in major cytogenetic response rate between patients aged less than 65 years and those greater than or equal to 65 years.
- Patients with resistant or intolerant CML-AP: The hematologic response rate was 44% in patients less than 65 years of age and 29% in patients greater than or equal to 65 years.

No major differences for safety were observed in patients greater than or equal to 65 years of age as compared to patients less than 65 years.

8.6 Cardiac Disorders

In the clinical trials, patients with a history of uncontrolled or significant cardiovascular disease, including recent myocardial infarction, congestive heart failure, unstable angina or clinically significant bradycardia, were excluded. Caution should be exercised in patients with relevant cardiac disorders *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)]*.

8.7 Hepatic Impairment

Reduce the nilotinib dosage in patients with hepatic impairment and monitor the QT interval closely in these patients *[see Dosage and Administration (2.7), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

Overdose with nilotinib has been reported, where an unspecified number of nilotinib

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

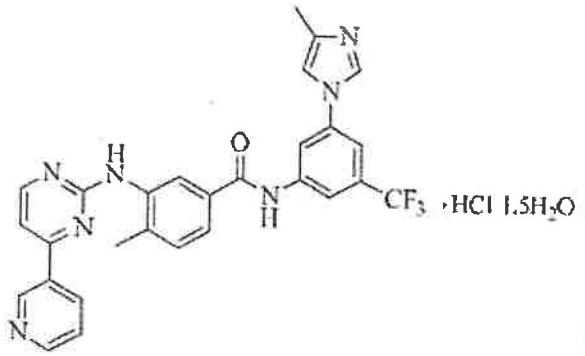
Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«ФІРМА ІНТЕЛМЕД»
№25182226
місто Харків

capsules were ingested in combination with alcohol and other drugs. Events included neutropenia, vomiting, and drowsiness. In the event of overdose, observe the patient and provide appropriate supportive treatment.

11 DESCRIPTION

Nilotinib capsules contains nilotinib, which belongs to a pharmacologic class of drugs known as kinase inhibitors.
Nilotinib drug substance, in the form of monohydrochloride sesquihydrate, is a white or slightly yellowish or slightly greenish-yellow powder with the molecular formula and weight, respectively, of $C_{28}H_{23}ClF_3N_7O$. 1.5 H_2O and 593 g/mol (corresponding molecular formula and weight of nilotinib base, anhydrous are $C_{28}H_{22}F_3N_7O$ and 529 g/mol, respectively). The solubility of nilotinib practically insoluble in water and heptane, slightly soluble in anhydrous ethanol. Nilotinib is not optically active. The pKa1 was determined to be 2.6 pKa2 was estimated to be 4.2.
The chemical name of nilotinib monohydrochloride sesquihydrate is 4-methyl-N-(3-(4-methyl-1H-imidazol-l-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)benzamide hydrochloride sesquihydrate. Its structure is shown below:



Nilotinib capsules, for oral use, contain 50 mg, 150 mg, or 200 mg nilotinib base, anhydrous (equivalent to 56 mg, 168 mg, and 224 mg nilotinib monohydrochloride sesquihydrate respectively) with the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, lactose monohydrate, magnesium stearate, and poloxamer 188. The capsules contain gelatin, iron oxide (red), iron oxide (yellow) and titanium dioxide. The imprinting ink contains black iron oxide, propylene glycol, potassium hydroxide and shellac.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Nilotinib is an inhibitor of the BCR-ABL kinase. Nilotinib binds to and stabilizes the inactive conformation of the kinase domain of ABL protein. *In vitro*, nilotinib inhibited BCR-ABL mediated proliferation of murine leukemic cell lines and human cell lines derived from patients with Ph+ CML. Under the conditions of the assays, nilotinib was able to overcome imatinib resistance resulting from BCR-ABL kinase mutations, in 32 out of 33 mutations tested. Nilotinib inhibited the autophosphorylation of the following kinases at

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «ФАРМАК ІНТЕЛІМЕД» №25182226 місто Харків

IC50 values as indicated: BCR-ABL (20 to 60 nM), PDGFR (69 nM), c-KIT (210 nM), CSF-1R (125 to 250 nM), and DDR1 (3.7 nM).

12.2 Pharmacodynamics

Based on exposure-response analyses for efficacy, a relationship between drug exposure and a greater likelihood of response was observed in clinical studies. Based on exposure-response analyses for safety, a relationship between exposure and a greater likelihood of safety events, including a higher occurrence of total bilirubin elevations, was observed in clinical studies.

Cardiac Electrophysiology

Nilotinib is associated with concentration-dependent QT prolongation. At a dose of nilotinib 400 mg twice daily given without food in healthy subjects, the maximum mean placebo-adjusted QTcF changes were 10.4 msec (90% CI: 2.85, 18). After a single dose of nilotinib 800 mg (two times the maximum approved recommended dosage) given with a high fat meal to healthy subjects, the maximum mean placebo-adjusted QTcF changes were) 18 msec (90% CI: 9.65, 25.8). Peak plasma concentrations in the QT study were 26% lower than or comparable with those observed in patients enrolled in the single-arm study *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6.1)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Steady-state nilotinib exposure was dose-dependent with less than dose-proportional increases in systemic exposure at dose levels higher than 400 mg given as once or twice daily dosing. In adult patients with resistant or intolerant Ph+ CML given nilotinib 400 mg twice daily, the steady-state mean (% CV) C_{max} and AUC_{0-12h} were 2260 ng/mL (35%) and 18000 ng•h/mL (33%), respectively. In adult patients with newly diagnosed Ph+ CML given nilotinib 300 mg twice daily, the steady-state mean (% CV) C_{max} and AUC_{0-12h} were 1540 ng/mL (48%) and 13337 ng•h/mL (46%), respectively. Steady state conditions were achieved by Day 8. An increase in serum exposure to nilotinib between the first dose and steady state was approximately 2-fold for daily dosing and 3.8-fold for twice daily dosing. The average steady state nilotinib trough and peak concentrations did not change over 12 months.

Absorption

Relative bioavailability of nilotinib capsule is approximately 50%, as compared to an oral drink solution (pH of 1.2 to 1.3). Peak concentrations of nilotinib are reached 3 hours after oral administration. Nilotinib is a substrate of P-gp *in vitro*.

Median steady-state trough concentration of nilotinib was decreased by 53% in patients with total gastrectomy compared to patients who had not undergone surgeries *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Effect of Food

Compared to the fasted state, the systemic exposure (AUC) increased by 82% when the dose was given 30 minutes after a high fat meal (meal of 800 to 1000 calories with fat being 50% of total caloric content; approximately: 150 calories from protein, 250 calories from carbohydrates, and 500 to 600 calories from fat).

Single dose administration of two 200 mg nilotinib capsules each dispersed in 1 teaspoon of applesauce and administered within 15 minutes was shown to be bioequivalent to a single dose administration of two 200 mg intact capsules.

Distribution

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор
Аджай Кумар
УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
Місто Харків

The blood-to-serum ratio of nilotinib is 0.68. Serum protein binding is approximately 98%.

Elimination

The mean (CV%) apparent elimination half-life is estimated to be approximately 17 hours (69%) and the mean (CV%) apparent clearance approximates 29 L/h (61%).

Metabolism

Nilotinib is primarily metabolized via CYP3A4-mediated oxidation and to a minor extent by CYP2C8. Nilotinib is the main circulating component in the serum. None of the metabolites contribute significantly to the pharmacological activity of nilotinib.

Excretion

After a single dose of radiolabeled nilotinib, more than 90% of the administered dose was eliminated within 7 days: 93% of the dose in feces. Parent drug accounted for 69% of the dose.

Specific Populations

Age, sex, race/ethnicity, or body weight did not significantly affect the pharmacokinetics of nilotinib. The effect of renal impairment on nilotinib pharmacokinetics is unknown.

Pediatric Patients

Following administration of the approved recommend pediatric dosage of nilotinib, steady-state exposure of nilotinib were within 2-fold to adult patients treated with 400 mg twice daily. Steady-state C_{min} was comparable across all age groups (pediatric patients from ages 2 to less than 18 years), diseases (patients with newly diagnosed and resistant or intolerant Ph+ CML) and studies.

Body surface area correlated with nilotinib clearance and was the primary factor responsible for the PK differences between pediatrics and adults.

Patients with Hepatic Impairment

Following a single dose of nilotinib 200 mg (0.5 times the maximum approved recommended dosage), the mean AUC of nilotinib increased 1.4-fold, 1.4-fold, and 1.6-fold in subjects with mild (Child-Pugh class A), moderate (Child-Pugh class B) and severe (Child-Pugh class C) hepatic impairment, respectively, compared to subjects with normal hepatic function.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Strong CYP3A Inhibitors: Coadministration of ketoconazole (a strong CYP3A inhibitor) 400 mg once daily for 6 days increased nilotinib AUC by approximately 3-fold. A single concurrent intake of double-strength grapefruit juice increased the nilotinib AUC by 1.3-fold.

Strong CYP3A Inducers: Coadministration of rifampicin (a strong CYP3A inducer) 600 mg daily for 12 days decreased nilotinib AUC by approximately 80%.

Proton Pump Inhibitors (PPIs): Nilotinib displays pH-dependent aqueous solubility. Coadministration of multiple doses of esomeprazole (a PPI) at 40 mg daily decreased the nilotinib AUC by 34%. No significant change in nilotinib pharmacokinetics was observed when a single 400 mg dose of nilotinib was administered 10 hours after and 2 hours before famotidine (an H2 blocker), or administered 2 hours after and 2 hours before an antacid (e.g., aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, simethicone).

Moderate CYP3A Inhibitors: Following coadministration of nilotinib 400 mg twice daily with imatinib (a moderate CYP3A inhibitor) 400 mg daily or 400 mg twice daily, the AUC increased 30% to 50% for nilotinib and approximately 20% for imatinib.

CYP3A4 Substrates: Multiple doses of nilotinib increased the systemic exposure of oral

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
Місто Харків

midazolam (a substrate of CYP3A4) 2.6-fold.
CYP2C9 Substrates: Single-dose of nilotinib did not change the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin (a CYP2C9 substrate).

In Vitro Studies Where Drug Interaction Potential was not Further Evaluated Clinically
CYP Substrates: Nilotinib is a competitive inhibitor of CYP2C8, CYP2D6, and is an inducer of CYP2B6 and CYP2C8.
Substrates of Transporters: Nilotinib is an inhibitor of UGT1A1 and P-gp.

12.5 Pharmacogenomics

Nilotinib can increase bilirubin levels. The (TA)7/(TA)7 genotype of UGT1A1 was associated with a statistically significant increase in the risk of hyperbilirubinemia relative to the (TA)6/(TA)6 and (TA)6/(TA)7 genotypes. However, the largest increases in bilirubin were observed in the (TA)7/(TA)7 genotype (UGT1A1*28) patients *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

A 2-year carcinogenicity study was conducted orally in rats at nilotinib doses of 5, 15, and 40 mg/kg/day. Exposures in animals at the highest dose tested were approximately 2- to 3-fold the human exposure (based on AUC) at the nilotinib dose of 400 mg twice daily. The study was negative for carcinogenic findings. A 26-week carcinogenicity study was conducted orally in Tg.rasH2 mice, a model genetically modified to enhance susceptibility to neoplastic transformation, at nilotinib doses of 30, 100, and 300 mg/kg/day. Nilotinib induced in the skin and subcutis statistically significant increases in the incidence of papillomas in females and of papillomas and combined papillomas and carcinomas in males at 300 mg/kg/day. The no-observed-adverse¬-effect-level (NOAEL) for skin neoplastic lesions was 100 mg/kg/day.
Nilotinib was not mutagenic in a bacterial mutagenesis (Ames) assay, was not clastogenic in a chromosome aberration assay in human lymphocytes, did not induce DNA damage (comet assay) in L5178Y mouse lymphoma cells, nor was it clastogenic in an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay with two oral treatments at doses up to 2000 mg/kg/dose.
There were no effects on male or female rat and female rabbit mating or fertility at doses up to 180 mg/kg in rats (approximately 4- to 7-fold for males and females, respectively, the AUC in patients at the dose of 400 mg twice daily) or 300 mg/kg in rabbits (approximately one-half the AUC in patients at the dose of 400 mg twice daily). The effect of nilotinib on human fertility is unknown. In a study where male and female rats were treated with nilotinib at oral doses of 20 to 180 mg/kg/day (approximately 1- to 6.6-fold the AUC in patients at the dose of 400 mg twice daily) during the pre-mating and mating periods and then mated, and dosing of pregnant rats continued through gestation Day 6, nilotinib increased post-implantation loss and early resorption and decreased the number of viable fetuses and litter size at all doses tested.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛІМЕД» №25182226 Місто Харків

Директор
Аджай Кумар

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Adult Newly Diagnosed Ph+ CML-CP

The ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials-Newly Diagnosed patients) study (NCT00471497) was an open-label, multicenter, randomized trial conducted to determine the efficacy of nilotinib versus imatinib tablets in adult patients with cytogenetically confirmed newly diagnosed Ph+ CML-CP. Patients were within 6 months of diagnosis and were previously untreated for CML-CP, except for hydroxyurea and/or anagrelide. Efficacy was based on a total of 846 patients: 283 patients in the imatinib 400 mg once daily group, 282 patients in the nilotinib 300 mg twice daily group, 281 patients in the nilotinib 400 mg twice daily group.

Median age was 46 years in the imatinib group and 47 years in both nilotinib groups, with 12%, 13%, and 10% of patients greater than or equal to 65 years of age in imatinib 400 mg once daily, nilotinib 300 mg twice daily and nilotinib 400 mg twice daily treatment groups, respectively. There were slightly more male than female patients in all groups (56%, 56%, and 62% in imatinib 400 mg once daily, nilotinib 300 mg twice daily and nilotinib 400 mg twice daily treatment groups, respectively). More than 60% of all patients were Caucasian, and 25% were Asian.

The primary data analysis was performed when all 846 patients completed 12 months of treatment (or discontinued earlier). Subsequent analyses were done when patients completed 24, 36, 48, and 60 months of treatment (or discontinued earlier). The median time on treatment was approximately 61 months in all three treatment groups.

The primary efficacy endpoint was major molecular response (MMR) at 12 months after the start of study medication. MMR was defined as less than or equal to 0.1% BCR-ABL/ABL % by international scale measured by RQ-PCR, which corresponds to a greater than or equal to 3 log reduction of BCR-ABL transcript from standardized baseline. Efficacy endpoints are summarized in Table 11.

Two patients in the nilotinib arm progressed to either accelerated phase or blast crisis (both within the first 6 months of treatment) while 12 patients on the imatinib arm progressed to either accelerated phase or blast crisis (7 patients within first 6 months, 2 patients within 6 to 12 months, 2 patients within 12 to 18 months and 1 patient within 18 to 24 months).

Table 11: Efficacy (MMR and CCyR) of Nilotinib Compared to imatinib in Adult Newly Diagnosed Ph+ CML-CP (ENESTnd)

	Nilotinib 300 mg twice daily	**imatinib 400 mg once daily**
	N = 282	**N = 283**
MMR at 12 months (95% CI)	44% (38.4, 50.3)	22% (17.6, 27.6)
P-Value[a]	< 0.0001	
CCyR[b] by 12 months (95% CI)	80% (75.0, 84.6)	65% (59.2, 70.6)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
Місто Харків

MMR at 24 months (95% CI)	62% (55.8, 67.4)	38% (31.8, 43.4)
CCyR[b] by 24 months (95% CI)	87% (82.4, 90.6)	77% (71.7, 81.8)

Abbreviation: CI, confidence interval.
[a]CMH test stratified by Sokal risk group.
[b]CCyR: 0% Ph+ metaphases. Cytogenetic responses were based on the percentage of Ph+ metaphases among greater than or equal to 20 metaphase cells in each bone marrow sample.
By the 60 months, MMR was achieved by 77% of patients on nilotinib and 60% of patients on imatinib; MR4.5 was achieved by 53.5% of patients on nilotinib and 31.4% on imatinib. Median overall survival was not reached in either arm. At the time of the 60-month final analysis, the estimated survival rate was 93.7% for patients on nilotinib and 91.7% for patients on imatinib.

14.2 Adult Patients With Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP

Study CAMN107A2101 (referred to as Study A2101) (NCT00109707) was a single-arm, open-label, multicenter study conducted to evaluate the efficacy and safety of nilotinib (400 mg twice daily) in patients with imatinib-resistant or -intolerant CML with separate cohorts for chronic and accelerated phase disease. The definition of imatinib resistance included failure to achieve a complete hematologic response (by 3 months), cytogenetic response (by 6 months) or major cytogenetic response (by 12 months) or progression of disease after a previous cytogenetic or hematologic response. Imatinib intolerance was defined as discontinuation of treatment due to toxicity and lack of a major cytogenetic response at time of study entry. At the time of data cut-off, 321 patients with CML-CP and 137 patients with CML-AP with a minimum follow-up of 24 months were enrolled. In this study, about 50% of CML-CP and CML-AP patients were males, over 90% (CML-CP) and 80% (CML-AP) were Caucasian, and approximately 30% were age 65 years or older.
Overall, 73% of patients were imatinib resistant while 27% were imatinib intolerant. The median time of prior imatinib treatment was approximately 32 (CML-CP) and 28 (CML-AP) months. Prior therapy included hydroxyurea in 85% of patients, interferon in 56% and stem cell or bone marrow transplant in 8%. The median highest prior imatinib dose was 600 mg per day for patients with CML-CP and CML-AP, and the highest prior imatinib dose was greater than or equal to 600 mg/day in 74% of all patients with 40% of patients receiving imatinib doses greater than or equal to 800 mg/day.
Median duration of nilotinib treatment was 18.4 months in patients with CML-CP and 8.7 months in patients with CML-AP.
The efficacy endpoint in CML-CP was unconfirmed major cytogenetic response (MCyR) which included complete and partial cytogenetic responses.
The efficacy endpoint in CML-AP was confirmed hematologic response (HR), defined as either a complete hematologic response (CHR) or no evidence of leukemia (NEL). The rates of response for CML-CP and CML-AP patients are reported in Table 12.
Median durations of response had not been reached at the time of data analysis.

Table 12: Efficacy of Nilotinib in Adult Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP (Study A2101)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор Аджай Кумар
УКРАЇНА ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛІМЕД» №25182228 Місто Харків

Cytogenetic response rate (unconfirmed) (%)[a]	
	Chronic phase (n = 321)
Major (95% CI)	51% (46% to 57%)
Complete (95% CI)	37% (32% to 42%)
Partial (95% CI)	15% (11% to 19%)
	Accelerated phase (n = 137)
Hematologic response rate (confirmed) (95% CI)[b]	39% (31% to 48%)
Complete hematologic response rate (95% CI)	30% (22% to 38%)
No evidence of leukemia (95% CI)	9% (5% to 16%)

[a]Cytogenetic response criteria: Complete (0% Ph+ metaphases) or partial (1% to 35%). Cytogenetic responses were based on the percentage of Ph-positive metaphases among greater than or equal to 20 metaphase cells in each bone marrow sample.

[b]Hematologic response = CHR + NEL (all responses confirmed after 4 weeks). CHR (CML-CP): WBC less than 10 x 10^9/L, platelets less than 450,000/mm3, no blasts or promyelocytes in peripheral blood, less than 5% myelocytes + metamyelocytes in bone marrow, less than 20% basophils in peripheral blood, and no extramedullary involvement. CHR (CML-AP): neutrophils greater than or equal to 1.5 x 10^9/L, platelets greater than or equal to 100 x 10^9/L, no myeloblasts in peripheral blood, myeloblasts less than 5% in bone marrow, and no extramedullary involvement.
NEL: same criteria as for CHR but neutrophils greater than or equal to 1.0 x 10^9/L and platelets greater than or equal to
20 x 10^9/L without transfusions or bleeding.

Adult Patients With Chronic Phase

The MCyR rate in 321 CML-CP patients was 51%. The median time to MCyR among responders was 2.8 months (range, 1 to 28 months). The median duration of MCyR cannot be estimated. The median duration of exposure on this single arm-trial was 18.4 months. Among the CML-CP patients who achieved MCyR, 62% of them had MCyR lasting more than 18 months. The CCyR rate was 37%.

Adult Patients With Accelerated Phase

The overall confirmed hematologic response rate in 137 patients with CML-AP was 39%. The median time to first hematologic response among responders was 1 month (range, 1 to 14 months). Among the CML-AP patients who achieved HR, 44% of them had a response lasting for more than 18 months.
After imatinib failure, 24 different BCR-ABL mutations were noted in 42% of chronic phase and 54% of accelerated phase CML patients who were evaluated for mutations.

14.3 Treatment Discontinuation in Newly Diagnosed Ph+ CML-CP Patients

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛІМЕД» №25182226 Місто Харків

Who Have Achieved a Sustained Molecular Response (MR4.5)

The ENESTfreedom (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials-freedom) study (NCT01784068) is an open-label, multicenter, single-arm study, where 215 adult patients with Ph+ CML-CP treated with nilotinib in first-line for ≥ 2 years who achieved MR4.5 as measured with the MolecularMD MRDx® BCR-ABL Test were enrolled to continue nilotinib treatment for an additional 52 weeks (nilotinib consolidation phase). Of the 215 patients, 190 patients (88.4%) entered the "Treatment-Free Remission" (TFR) phase after achieving a sustained molecular response (MR4.5) during the consolidation phase, defined by the following criteria:

- The 4 last quarterly assessments (taken every 12 weeks) were at least MR4 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS), and maintained for 1 year
- The last assessment being MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS)
- No more than two assessments falling between MR4 and MR4.5 (0.0032% IS < BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS).

The median age of patients who entered the TFR phase was 55 years, 49.5% were females, and 21.1% of the patients were ≥ 65 years of age. BCR-ABL levels were monitored every 4 weeks during the first 48 weeks of the TFR phase. Monitoring frequency was intensified to every 2 weeks upon the loss of MR4.0. Biweekly monitoring ended at one of the following time points:

- Loss of MMR requiring patient to reinitiate nilotinib treatment
- When the BCR-ABL levels returned to a range between MR4.0 and MR4.5
- When the BCR-ABL levels remained lower than MMR for 4 consecutive measurements (8 weeks from initial loss of MR4.0).

Any patient with loss of MMR during the TFR phase reinitiated nilotinib treatment at 300 mg twice daily or at a reduced dose level of 400 mg once daily if required from the perspective of tolerance, within 5 weeks after the collection date of the blood sample demonstrating loss of MMR. Patients who required reinitiation of nilotinib treatment were monitored for BCR-ABL levels every 4 weeks for the first 24 weeks and then every 12 weeks thereafter in patients who regained MMR.
Efficacy was based on the 96-week analysis data cut-off date, by which time, 91 patients (47.9%) discontinued from the TFR phase due to loss of MMR, and 1 (0.5%), 1 (0.5%), 1 (0.5%) and 3 patients (1.6%) due to death from unknown cause, physician decision, lost to follow-up and subject decision, respectively. Among the 91 patients who discontinued the TFR phase due to loss of MMR, 88 patients restarted nilotinib treatment and 3 patients permanently discontinued from the study.
By the 96-week data cut-off, of the 88 patients who restarted treatment due to loss of MMR in the TFR phase, 87 patients (98.9%) patients regained MMR (one patient discontinued study permanently due to subject decision after 7.1 weeks of retreatment without regaining MMR) and 81 patients (92.0%) regained MR4.5 by the time of the cut-off date. The cumulative rate of MMR and MR4.5 regained at 24 weeks since treatment reinitiation was 97.7% (86/88 patients) and 86.4% (76/88 patients), respectively.

Table 13: Efficacy Results for ENEST Freedom

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

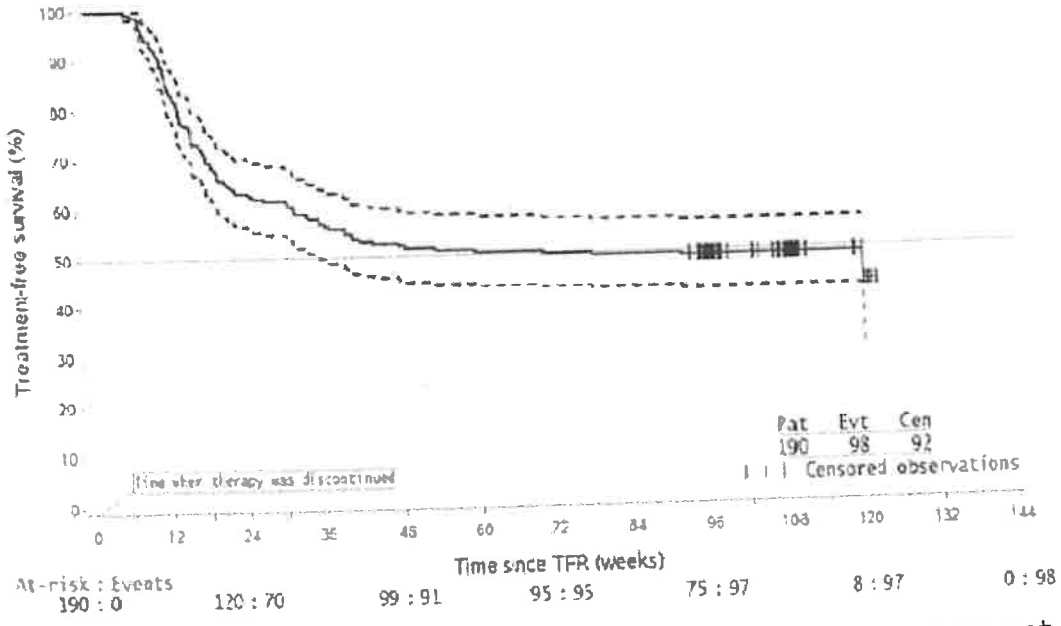
Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛІМЕД» №25182226 Місто Харків

Patients who entered the treatment free remission (TFR) phase (full analysis Set, N = 190)			
	Patients in TFR phase[1] at the specified time point		Loss of MMR[2] by the specified time point
	%	95% CI	%
24 weeks	62.1	(54.8, 69.0)	35.8
48 weeks	51.6	(44.2, 58.9)	45.8
96 weeks	48.9	(41.6, 56.3)	47.9

Abbreviation: CI, confidence interval.
[1]Patients in MMR at the specified time point in the TFR phase.
[2]Based on the time to event (loss of MMR) data during the TFR phase.
Among the 190 patients in the TFR phase, 98 patients had a treatment-free survival (TFS) event (defined as discontinuation from TFR phase due to any reason, loss of MMR, death due to any cause, progression to AP/BC up to the end of TFR phase, or reinitiation of treatment due to any cause in the study) by the 96-week cut-off date.

Figure 1: Kaplan-Meier Estimate of Treatment-Free Survival After Start of TFR (Full Analysis Set ENESTfreedom)



1. For a given time point, the points on the dashed curves represent the 95% confidence limits for the associated KM estimate on the solid curve.
2. By the time of the 96-week data cut-off date, one single patient lost MMR at Week 120, at the time when only 8 patients were considered at risk. This explains the artificial drop at the end of the curve.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 Місто Харків

14.4 Treatment Discontinuation in Ph+ CML-CP Patients Who Have Achieved a Sustained Molecular Response (MR4.5) on Nilotinib Following Prior Imatinib Therapy

The ENESTop (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials-STop) study (NCT01698905) is an open-label, multicenter, single-arm study, where 163 adult patients with Ph+ CML-CP taking tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for ≥ 3 years (imatinib as initial TKI therapy for more than 4 weeks without documented MR4.5 on imatinib at the time of switch to nilotinib, then switched to nilotinib for at least 2 years), and who achieved MR4.5 on nilotinib treatment as measured with the MolecularMD MRDx® BCR-ABL Test were enrolled to continue nilotinib treatment for an additional 52 weeks (nilotinib consolidation phase). Of the 163 patients, 126 patients (77.3%) entered the TFR phase after achieving a sustained molecular response (MR4.5) during the consolidation phase, defined by the following criterion:

- The 4 last quarterly assessments (taken every 12 weeks) showed no confirmed loss of MR4.5 (BCR¬-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS) during 1 year.

The median age of patients who entered the TFR phase was 56 years, 55.6% were females, and 27.8% of the patients were ≥ 65 years of age. The median actual dose intensity during the 52-week nilotinib consolidation phase was 771.8 mg/day with 52.4%, 29.4%, 0.8%, 16.7%, and 0.8% of patients receiving a daily nilotinib dose of 800 mg, 600 mg, 450 mg, 400 mg and 300 mg just before entry into the TFR phase, respectively. Patients who entered the TFR phase but experienced two consecutive measurements of BCR-ABL/ABL > 0.01% IS were considered having a confirmed loss of MR4.0, triggering reinitiation of nilotinib treatment. Patients with loss of MMR in the TFR phase immediately restarted nilotinib treatment without confirmation. All patients who restarted nilotinib therapy had BCR-ABL transcript levels monitored every 4 weeks for the first 24 weeks, then once every 12 weeks.

Efficacy was based on the 96-week analysis data cut-off date, by which time, 61 patients (48.4%) had discontinued from the TFR phase: 58 patients (46.0%) due to loss of MMR or confirmed loss of MR4.0, 2 patients (1.6%) due to subject/guardian decision and one patient (0.8%) due to pregnancy. Among the 58 patients who discontinued from the TFR phase due to confirmed loss of MR4.0 or loss of MMR, 56 patients restarted nilotinib therapy and 2 patients permanently discontinued from the study.

By the 96-week data cut-off, of the 56 patients who restarted nilotinib treatment due to confirmed loss of MR4.0 or loss of MMR in the TFR phase, 52 patients (92.9%) regained MR4.0 and MR4.5; 4 patients (7.1%) did not regain MR4.0 by the time of the cut-off date. The cumulative rate of MR4 and MR4.5 regained by 48-weeks since treatment reinitiation, was 92.9% (52/56 patients) and 91.1% (51/56 patients), respectively.

Table 14: Efficacy Results for ENESTop

Patients who entered the treatment free remission (TFR) phase (full analysis set, N = 126)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
Місто Харків

	Patients in TFR phase[1] at the specified time point		Loss of MMR or confirmed loss of MR4[2] by the specified time point
	%	95% CI	%
24 weeks	60.3	(51.2, 68.9)	38.9
48 weeks	57.9	(48.8, 66.7)	41.3
96 weeks	53.2	(44.1, 62.1)	43.7

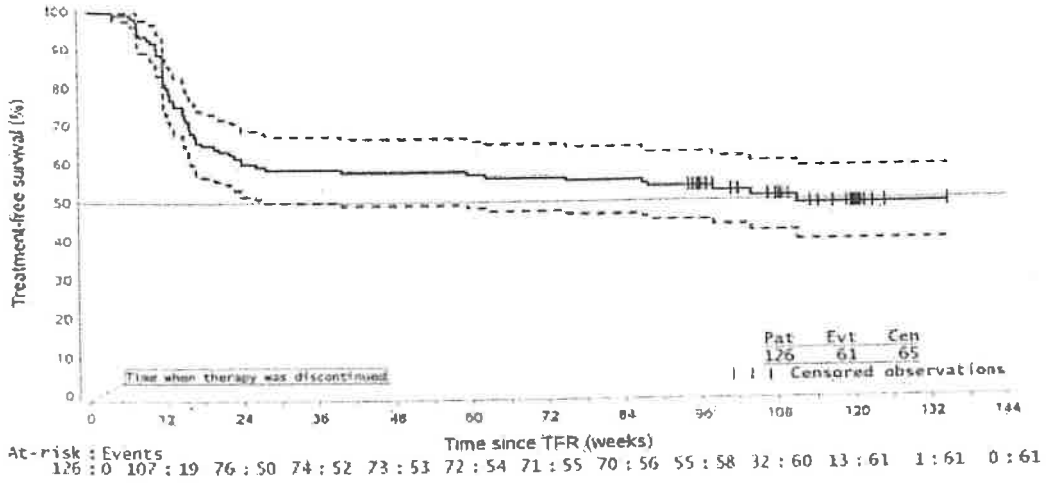
Abbreviation: CI, confidence interval.
[1]Patients without loss of MMR or confirmed loss of MR4 by specified time point of TFR phase.
[2]Based on the time to event (loss of MMR or confirmed loss of MR4) data during the TFR phase.
Among the 126 patients in the TFR phase, 61 patients (48.4%) had a treatment-free survival (TFS) event (defined as discontinuation from TFR phase due to any reason, loss of MMR, confirmed loss of MR4, death due to any cause, progression to AP/BC up to the end of TFR phase, or reinitiation of treatment due to any cause in the study) on or before the 96-month cut-off date.

Figure 2: Kaplan-Meier Estimate of Treatment-Free Survival after Start of TFR (Full Analysis Set ENESTop)

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
Місто Харків

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар



1. For a given time point, the points on the dashed curves represent the 95% confidence limits for the associated KM estimate on the solid curve.

14.5 Pediatric Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP or Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP

The safety and efficacy of nilotinib in pediatric patients with Ph+ CML-CP have been investigated in two studies: Study CAMN107A2120 (NCT01077544), an open-label, single-arm, multi-center study that evaluated the pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of nilotinib in pediatric patients with Ph+ CML resistant or intolerant to imatinib or dasatinib (n = 11), and Study CAMN107A2203 (NCT01844765), an open-label, single-arm, multi-center study evaluating the efficacy and safety of nilotinib in pediatric patients (from 2 to less than 18 years of age) with Ph+ CML-CP resistant or intolerant to imatinib or dasatinib (n = 33) and newly diagnosed Ph+ CML-CP (n = 25). In both studies, patients received nilotinib treatment at a dose of 230 mg/m2 twice daily, rounded to the nearest 50 mg dose (to a maximum single dose of 400 mg). Data up to 12 cycles was pooled from a total of 69 pediatric patients (from 2 to less than 18 years of age) with either newly diagnosed Ph+ CML-CP (n = 25; 6 children from 2 to less than 12 years and 19 adolescents from 12 to less than 18 years) or imatinib/dasatinib resistant or intolerant Ph+ CML-CP (n = 44; 18 children from 2 to less than 12 years and 26 adolescents from 12 to less than 18 years).

In patients with resistant or intolerant CML, the major molecular response [(MMR); BCR-ABL/ABL ≤ 0.1% IS] rate was 40.9% (18/44, 95% CI: 26.3%, 56.8%) at 12 cycles (28 days per cycle). In patients with newly diagnosed CML, the MMR rate was 60.0% (15/25, 95% CI: 38.7%, 78.9%) at 12 cycles. In patients with resistant or intolerant CML, the cumulative MMR rate was 47.7% (21/44) by Cycle 12. In patients with newly diagnosed CML, the cumulative MMR rate was 64.0% (16/25) by Cycle 12.

Among the 21 patients with resistant or intolerant CML who were in MMR at any time on treatment, the median time to first MMR was 2.8 months (range, 0.0 to 11.3). For the 17 patients with newly diagnosed CML who achieved MMR, the median time to first MMR

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Директор
Аджай Кумар
УКРАЇНА
«КОНАРС ІНТЕЛМЕД»
№25182226
місто Харків

was 5.6 months (range, 2.7 to 16.6).
Among patients with resistant or intolerant CML, 4.5% of patients achieved BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS (MR4.5) by the cut of date. Among patients with newly diagnosed CML, the percentage of patients who achieved MR4.5 was 28.0%.
None of the 21 patients with resistant or intolerant CML who were in MMR on treatment had confirmed loss of MMR, with a median follow- up of 11.3 months. Among the 17 patients with newly diagnosed CML who achieved MMR , one patient had confirmed loss of MMR 3 months after achieving this response; in these patients, the median follow-up was 11.1 months. One patient with resistant or intolerant CML progressed to AP/BC after 10.1 months on treatment.
Additional pediatric use information is approved for Novartis Pharmaceuticals Corporation's TASIGNA (nilotinib) capsules. However, due to Novartis Pharmaceuticals Corporation's marketing exclusivity rights, this drug product is not labeled with that pediatric information.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Nilotinib 50 mg capsules are light yellow opaque colour body and red opaque colour cap imprinted with "MN5" with black ink. Nilotinib 150 mg capsules are red opaque colour body and red opaque colour cap imprinted with"MN4" with black ink. Nilotinib 200 mg capsules are light yellow opaque colour body and light yellow opaque colour cap imprinted with "MN3" with black ink. Nilotinib 50 mg capsules are supplied in bottles and nilotinib 150 mg and 200 mg capsules are supplied in blister packs.

50 mg
Bottle of 120 capsules.....NDC 72205-237-92

150 mg
Carton of 4 blister packs of (4x28) .....NDC 72205-238-64
Blisters of 28 capsules .....NDC 72205-238-63

200 mg
Carton of 4 blister packs of (4x28) .....NDC 72205-239-64
Blisters of 28 capsules .....NDC 72205-239-63

Nilotinib capsules should be stored at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).
A Medication Guide is required for distribution with nilotinib. The complete text of the Medication Guide is reprinted at the end of this document.
Myelosuppression

Директор
Аджай Кумар

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

УКРАЇНА
Товариство з обмеженою відповідальністю
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
місто Харків

Advise patients that treatment with nilotinib can cause serious thrombocytopenia, neutropenia, and anemia. Advise patients to seek immediate medical attention if symptoms suggestive of low blood counts occur, such as fever, chills or other signs of infection, unexplained bleeding or bruising, or unexplained weakness or shortness of breath *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

QT Prolongation

Advise patients that nilotinib can cause possibly life-threatening, abnormal heart beat. Advise patients to seek immediate medical attention if symptoms of abnormal heart beat occur, such as feeling light-headed, faint or experiencing an irregular heartbeat *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Cardiac and Arterial Vascular Occlusive Events

Advise patients that cardiovascular events (including ischemic heart disease, peripheral arterial occlusive disease, and ischemic cerebrovascular events) have been reported. Advise patients to seek immediate medical attention if any symptoms suggestive of a cardiovascular event occur, such as chest or leg pain, numbness or weakness, or problems walking or speaking occur suddenly *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Pancreatitis and Elevated Serum Lipase

Advise patients that nilotinib can increase the risk of pancreatitis and that patients with a previous history of pancreatitis may be at greater risk. Advise patients to seek immediate medical attention if symptoms suggestive of pancreatitis occur, such as sudden stomach area pain with accompanying nausea and vomiting *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Hepatotoxicity

Advise patients that nilotinib can increase the risk of hepatotoxicity and that patients with previous history of liver diseases may be at risk. Advise patients to seek immediate medical attention if any symptoms suggestive of hepatotoxicity occur, such as stomach pain, yellow skin and eyes, and dark-colored urine *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Tumor Lysis Syndrome

Advise patients that nilotinib can cause TLS and to seek immediate medical attention if any symptoms suggestive of TLS occur, such as an abnormal heartbeat or less urine production *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Hemorrhage

Advise patients that serious hemorrhagic events, including fatal events, have occurred in patients with CML treated with nilotinib. Advise patients to seek immediate medical attention if symptoms suggestive of hemorrhage occur, such as uncontrolled bleeding, changes in eyesight, unconsciousness, or sudden headache or sudden confusion in surroundings *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Fluid Retention

Advise patients that nilotinib can cause fluid retention and to seek immediate medical attention if any symptoms suggestive of fluid retention, such as shortness of breath, rapid weight gain, or swelling occur *[see Warnings and Precautions (5.13)]*.

Effects on Growth and Development in Pediatric Patients

Inform pediatric patients and their caregivers of the possibility of developing growth abnormalities. Growth retardation has been reported in pediatric patients treated with nilotinib. Therefore, monitor growth and development in pediatric patients *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

Treatment-Free Remission (TFR)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 Місто Харків

Advise patients that frequent monitoring is required to detect possible loss of remission if TFR is attempted. Advise patients that musculoskeletal symptoms, such as muscle pain, pain in extremity, joint pain, bone pain, or spinal pain, may occur more frequently than before treatment discontinuation *[see Warnings and Precautions (5.16)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.15), Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 14 days after receiving the last dose of nilotinib *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with nilotinib and for 14 days after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Drug Interactions

Advise patients that nilotinib and certain other medicines, including over the counter medications or herbal supplements (such as St. John's Wort), can interact with each other *[see Drug Interactions (7)]*.

Taking Nilotinib

Advise patients to take nilotinib doses twice daily approximately 12 hours apart. The capsules should be swallowed whole with water.

Advise patients to take nilotinib on an empty stomach. No food should be consumed for at least 2 hours before the dose is taken and for at least 1 hour after the dose is taken. Patients should not consume grapefruit products and other foods that are known to inhibit CYP3A4 at any time during nilotinib treatment *[see Dosage and Administration (2.1), Drug Interactions (7.1, 7.2)]*.

If the patient missed a dose of nilotinib, the patient should take the next scheduled dose at its regular time. The patient should not take two doses at the same time.

Should patients be unable to swallow capsules, the contents of each capsule may be dispersed in one teaspoon of applesauce and the mixture swallowed immediately (within 15 minutes).

Compliance

Advise patients of the following:

- Continue taking nilotinib every day for as long as their doctor tells them.
- This is a long-term treatment.
- Do not change dose or stop taking nilotinib without first consulting their doctor.
- If a dose is missed, take the next dose as scheduled. Do not take a double dose to make up for the missed capsules.

Manufactured by:
MSN Laboratories Private Limited
Telangana – 509 228,
INDIA

Distributed by:
Novadoz Pharmaceuticals LLC
Piscataway, NJ 08854-3714

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛМЕД»
№25182226
Місто Харків

Директор
Аджай Кумар

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Issued: 10/2025

Medication Guide

Nilotinib [nye-LOE-ti-nib]
capsules

What is the most important information I should know about nilotinib capsules?

Nilotinib capsules can cause a possible life-threatening heart problem called QTc prolongation.

QTc prolongation causes an irregular heartbeat, which may lead to sudden death.

Your healthcare provider should check the electrical activity of your heart with a test called an electrocardiogram (ECG):

- before starting nilotinib capsules
- with any dose changes
- 7 days after starting nilotinib capsules
- regularly during nilotinib capsules treatment

You may lower your chances for having QTc prolongation with nilotinib capsules if you:

- **Take nilotinib capsules on an empty stomach:**
  - o Avoid eating food for at least 2 hours before the dose is taken, and
  - o Avoid eating food for at least 1 hour after the dose is taken.
- Avoid grapefruit, grapefruit juice, and any supplement containing grapefruit extract during treatment with nilotinib capsules. Food and grapefruit products increase the amount of nilotinib capsules in your body.
- Avoid taking other medicines or supplements with nilotinib capsules that can also cause QTc prolongation.
- Nilotinib capsules can interact with many medicines and supplements and increase your chance for serious and life-threatening side effects.
- Do not take any other medicine during treatment with nilotinib capsules unless your healthcare provider tells you it is okay to do so.
- If you cannot swallow nilotinib capsules whole, you may open the nilotinib capsule and sprinkle the contents of each capsule in 1 teaspoon of applesauce (puréed apple). Swallow the mixture right away (within 15 minutes). For more information, see "How should I take nilotinib capsules?"

Call your healthcare provider right away if you feel lightheaded, faint, or have an irregular heartbeat during treatment with nilotinib capsules. These can be symptoms of QTc prolongation.

What are nilotinib capsules?

Nilotinib capsules are a prescription medicine used to treat:

- adults and children who have been newly diagnosed with a certain type of leukemia called Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase.
- adults with chronic phase Ph+ CML or accelerated phase Ph+ CML who:
  - o are no longer benefiting from other treatments, including imatinib (Gleevec), or

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНЦЕРН ВИТЕЛМЕД»
№25182226
Місто Харків

o have taken other treatments, including imatinib (Gleevec), and cannot tolerate them.

- children with chronic phase Ph+ CML who:
  o are no longer benefiting from treatment with a tyrosine-kinase inhibitor medicine, or
  o have taken a tyrosine-kinase inhibitor medicine and cannot tolerate it.

It is not known if nilotinib capsules are safe and effective in children younger than 1 year of age with newly diagnosed, resistant, or intolerant Ph+ CML in chronic phase.

The long-term effects of treating children with nilotinib capsules for a long period of time are not known.

Who should not take nilotinib capsules?

Do not take if you have:

- low levels of potassium or magnesium in your blood
- long QTc syndrome

Before taking nilotinib capsules, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have heart problems
- have had a stroke or other problems due to decreased blood flow to the brain
- have problems with decreased blood flow to your legs
- have irregular heartbeat
- have QTc prolongation or a family history of it
- have liver problems
- have had pancreatitis
- have low blood levels of potassium or magnesium in your blood
- have a severe problem with lactose (milk sugar) or other sugars. Nilotinib capsules contain lactose. Most people who have mild or moderate lactose intolerance can take nilotinib capsules.
- have bleeding problems
- had a surgical procedure involving the removal of the entire stomach (total gastrectomy)
- are pregnant or plan to become pregnant. Nilotinib capsules can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you are pregnant, or if you become pregnant during treatment with nilotinib capsules.

In females who are able to become pregnant:

- Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with nilotinib capsules.
- Use effective birth control (contraception) during treatment with nilotinib capsules and for 14 days after the last dose.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if nilotinib passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 14 days after your last dose of nilotinib capsules.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements. If you need to take antacids (medicines to treat heartburn) do not take them at the

ЗГІДНО З
ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
«КОНАРК ФАРМЕД»
№25182226
місто Харків

same time that you take nilotinib capsules. If you take:

- **a medicine to block the amount of acid produced in the stomach (H2 blocker):** Take these medicines **about 10 hours before** you take nilotinib capsules, **or about 2 hours after** you take nilotinib capsules.
- **an antacid that contains aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, and simethicone to reduce the amount of acid in the stomach:** Take these medicines **about 2 hours before or about 2 hours after** you take nilotinib capsules.

Nilotinib capsules can interact with many medicines and supplements and increase your chance for serious and life-threatening side effects. **See "What is the most important information I should know about nilotinib capsules?"**

How should I take nilotinib capsules?

- Take nilotinib capsules exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Do not change your dose or stop taking nilotinib capsules unless your healthcare provider tells you.
- Nilotinib capsules are a long-term treatment.
- Your healthcare provider will tell you how many nilotinib capsules to take and when to take them.
- If your child takes nilotinib capsules, your healthcare provider will change the dose as your child grows.

- **Nilotinib capsules must be taken on an empty stomach.**
  - o **Avoid eating food for at least 2 hours before the dose is taken, and**
  - o **Avoid eating food for at least 1 hour after the dose is taken.**
- Swallow nilotinib capsules whole with water. If you cannot swallow nilotinib capsules whole, tell your healthcare provider.
- **If you cannot swallow nilotinib capsules whole:**
  - o **Open the nilotinib capsules and sprinkle the contents in 1 teaspoon of applesauce (puréed apple).**
    - **Do not use more than 1 teaspoon of applesauce.**
    - **Only use applesauce. Do not sprinkle nilotinib capsules onto other foods.**
  - **o Swallow the mixture right away (within 15 minutes).**
- Do not drink grapefruit juice, eat grapefruit, or take supplements containing grapefruit extract at any time during treatment. **See "What is the most important information I should know about nilotinib capsules?"**
- If you miss a dose, just take your next dose at your regular time. Do not take 2 doses at the same time to make up for a missed dose.
- If you take too much nilotinib, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away. Symptoms may include vomiting and drowsiness.
- During treatment with nilotinib capsules your healthcare provider will do tests to check for side effects and to see how well nilotinib capsules are working for you. The tests will check your:
  - o heart
  - o blood cells (white blood cells, red blood cells, and platelets). Your blood cells should be checked every 2 weeks for the first 2 months and then monthly.
  - o electrolytes (potassium, magnesium)
  - o pancreas and liver function
  - o bone marrow samples

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 місто Харків

Your healthcare provider may change your dose. Your healthcare provider may have you stop nilotinib capsules for some time or lower your dose if you have side effects with it.

- Your healthcare provider will monitor your CML during treatment with nilotinib capsules to see if you are in a remission. After at least 3 years of treatment with nilotinib capsules, your healthcare provider may do certain tests to determine if you continue to be in remission. Based on your test results, your healthcare provider may decide if you may be eligible to try stopping treatment with nilotinib capsules. This is called Treatment Free Remission (TFR).
- Your healthcare provider will carefully monitor your CML during and after you stop taking nilotinib capsules. Based on your test results, your healthcare provider may need to re-start your nilotinib capsules if your CML is no longer in remission.
- It is important that you are followed by your healthcare provider and undergo frequent monitoring to find out if you need to re-start your nilotinib capsules treatment because you are no longer in TFR. Follow your healthcare provider's instructions about re-starting nilotinib capsules if you are no longer in TFR.

What are the possible side effects of nilotinib capsules?
Nilotinib capsules may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about nilotinib capsules?"**
- **Low blood cell counts.** Low blood cell counts (red blood cells, white blood cells, and platelets) are common with nilotinib capsules, but can also be severe. Your healthcare provider will check your blood counts regularly during treatment with nilotinib capsules. Call your healthcare provider or get medical help right away if you develop any signs or symptoms of low blood counts, including:
  - o fever
  - o chills or other signs of infection
  - o unexplained bleeding or bruising
  - o unexplained weakness
  - o shortness of breath
- **Decreased blood flow to the leg, heart, or brain.** People who have recently been diagnosed with Ph+ CML and take nilotinib capsules may develop decreased blood flow to the leg, the heart, or brain.
  Get medical help right away if you suddenly develop any of the following symptoms:
  - chest pain or discomfort
  - numbness or weakness
  - problems walking or speaking
  - leg pain
  - your leg feels cold
  - change in the skin color of your leg
- **Pancreas inflammation (pancreatitis).** Tell your healthcare provider right away if you develop any symptoms of pancreatitis, including sudden stomach area pain with nausea and vomiting.
- **Liver problems.** Nilotinib capsules can increase your risk of liver problems. People who have had liver problems in the past may be at risk for getting liver problems with nilotinib capsules. Call your healthcare provider or get medical help right away if you develop any symptoms of liver problems, including:
  - stomach area (abdominal) pain

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОНАРК ІНТЕЛМЕД» №25182226 Місто Харків

- yellow skin and eyes
- dark-colored urine

- **Tumor Lysis Syndrome (TLS).** TLS is caused by a fast breakdown of cancer cells. Your healthcare provider may do blood tests to check you for TLS. TLS can cause you to have:
  o kidney failure and the need for dialysis treatment
  o an abnormal heart beat
- **Bleeding problems.** Serious bleeding problems and death have happened during treatment with nilotinib capsules. Tell your healthcare provider right away if you develop any signs and symptoms of bleeding during treatment with nilotinib capsules.
- **Fluid retention.** Your body may hold too much fluid (fluid retention). Symptoms of fluid retention include shortness of breath, rapid weight gain, and swelling.
- **Abnormal growth or development in children**. Effects on growth and development have happened in children with chronic phase Ph+ CML during treatment with nilotinib capsules. Some children and adolescents may have slower than normal growth during treatment with nilotinib capsules.

The most common side effects of nilotinib capsules in adults and children include:

- nausea
- diarrhea
- rash
- cough
- headache
- constipation
- tiredness
- muscle and joint pain
- itching
- runny or stuffy nose, sneezing, sore throat
- vomiting
- fever
- night sweats

Side effects in adult patients attempting treatment free remission:
If you and your healthcare provider decide that you can stop taking nilotinib capsules and try treatment free remission (TFR), you may have more muscle and bone (musculoskeletal) symptoms than before you stopped treatment. Symptoms may include:

- muscle pain
- bone pain
- arm and leg pain
- spine pain

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Директор
Аджай Кумар

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
Місто Харків

- joint pain

Tell your healthcare provider if you or your child have any side effect that bothers you or does not go away.
These are not all of the possible side effects of nilotinib capsules.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store nilotinib capsules?

- Store nilotinib capsules at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Safely throw away medicine that is out of date or no longer needed.

Keep nilotinib capsules and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of nilotinib capsules.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use nilotinib capsules for a condition for which it was not prescribed. Do not give nilotinib capsules to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about nilotinib capsules that is written for health professionals.

What are the ingredients in nilotinib capsules?
Active ingredient: nilotinib
Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, lactose monohydrate, magnesium stearate, and poloxamer 188.
The capsules contain gelatin, iron oxide (red), iron oxide (yellow) and titanium dioxide.
The imprinting ink contains black iron oxide, propylene glycol, potassium hydroxide and shellac.

Manufactured by:
MSN Laboratories Private Limited
Telangana – 509 228,
INDIA
Distributed by:
Novadoz Pharmaceuticals LLC
Piscataway, NJ 08854-3714
For more information, go to www.novadozpharma.com or call 1-855-668-2369.
Additional pediatric use information is approved for Novartis Pharmaceuticals Corporation's TASIGNA (nilotinib) capsules. However, due to Novartis Pharmaceuticals Corporation's marketing exclusivity rights, this drug product is not labeled with that pediatric information.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
Issued: 10/2025

PACKAGE LABEL.PRINCIPAL DISPLAY PANEL

Nilotinib capsules-50 mg-120's count-container label

Директор
Аджай Кумар

ЗГІДНО З
ОРИГІНАЛОМ

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«КОНАРК ІНТЕЛІМЕД»
№25182226
місто Харків