Нилотиниб-Натив



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Капсулы белого цвета, твердые, желатиновые, №1; содержимое капсул - белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

	1 капс.
нилотиниба гидрохлорида моногидрат	220.6 мг,
что соответствует содержанию нилотиниба	200 мг

Вспомогательные вещества: маннитол - 156 мг, кросповидон - 16 мг, полоксамер - 3.4 мг, кремния диоксид коллоидный - 2 мг, магния стеарат - 2 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид - 2%, желатин - до 100%.
Состав крышечки капсулы: титана диоксид - 2%, желатин - до 100%.

4 шт. - упаковки ячейковые контурные (7) - пачки картонные.
4 шт. - упаковки ячейковые контурные (28) - пачки картонные.
8 шт. - упаковки ячейковые контурные (5) - пачки картонные.
8 шт. - упаковки ячейковые контурные (15) - пачки картонные.
28 шт. - флаконы из полиэтилентерефталата (1) - пачки картонные.
40 шт. - флаконы из полиэтилентерефталата (1) - пачки картонные.
112 шт. - флаконы из полиэтилентерефталата (1) - пачки картонные.
120 шт. - флаконы из полиэтилентерефталата (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы. Эффективно ингибирует тирозинкиназную активность Bcr-Abl онкопротеина клеточных линий и первично положительных по филадельфийской хромосоме (Ph-положительных) лейкозных клеток.

Обладает высоким сродством к участкам связывания с АТФ и, таким образом, оказывает выраженное ингибирующее влияние на свободный тип Bcr-Abl онкопротеина, а также демонстрирует активность в отношении иматиниб-резистентных 32/33 мутантных форм Bcr-Abl-тирозинкиназы, за исключением T315I мутации. Нилотиниб селективно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеточных линий и Ph-позитивных лейкозных клеток у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

Нилотиниб не оказывает или оказывает незначительное влияние на другие известные протеинкиназы (включая киназу белков семейства Src), кроме киназ, имеющих рецепторы к факторам роста тромбоцитов, Kit-рецепторы и эфриновые рецепторы. Ингибирование протеинкиназ данного типа происходит при концентрациях нилотиниба в

пределах диапазона терапевтических доз при приеме внутрь, рекомендованных для лечения ХМЛ.

Фармакокинетика

После приема внутрь абсорбция нилотиниба составляет около 30%. Среднее T_{max} в плазме крови составляет около 3 ч. У здоровых добровольцев при одновременном приеме с пищей C_{max} и AUC нилотиниба увеличивались на 112% и 82% соответственно, по сравнению с применением нилотиниба натощак. При приеме через 30 мин или 2 ч после приема пищи биодоступность нилотиниба повышается на 29% и 15% соответственно.

Соотношение "кровь-плазма" для нилотиниба составляет 0.68. In vitro связывание с белками плазмы - около 98%.

C_{ss} нилотиниба достигалась к 8 дню и была в меньшей степени дозозависимой, чем системная концентрация, повышающаяся с увеличением дозы более 400 мг, по сравнению с однократно принятой дозой. Суточная C_{ss} нилотиниба в плазме была на 35% выше при применении в дозе 400 мг 2 раза/сут, чем при применении в дозе 800 мг 1 раз/сут. Не было отмечено значительного увеличения C_{ss} нилотиниба при повышении дозы от 400 мг 2 раза/сут до 600 мг 2 раза/сут. Повышение плазменной концентрации нилотиниба в период между применением первой дозы и достижением C_{ss} отмечалось примерно в 2 раза при приеме нилотиниба 1 раз/сут и в 3.8 раз - при двукратном применении.

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

После однократного применения нилотиниба у здоровых добровольцев, более 90% дозы выводится в течение 7 дней, в основном с калом. 69% выводится в неизмененном виде. $T_{1/2}$ при многократном применении суточной дозы составлял приблизительно 17 ч.

Индивидуальные различия фармакокинетики среди пациентов были от умеренных до выраженных.

Показания к применению:

Лечение положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелолейкоза в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб.

Относится к болезням:

- Миелома

Противопоказания:

Беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к нилотинибу.

Способ применения и дозы:

Принимают внутрь. Рекомендуемая доза - 400 мг 2 раза/сут. Лечение проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

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

При развитии умеренно выраженных или тяжелых негематологических побочных эффектов, связанных с приемом нилотиниба, терапию следует прервать. После исчезновения побочных эффектов лечение можно возобновить в дозе 400 мг 1 раз/сут. При необходимости возможно повышение дозы до 400 мг 2 раза/ сут.

При повышении уровня липазы в 5 раз выше ВГН или билирубина более чем в 3 раза выше ВГН дозу нилотиниба рекомендуется уменьшить до 400 мг/сут.

Побочное действие:

Со стороны системы кроветворения: очень часто - тромбоцитопения (27%), нейтропения (15%), анемия (13%); часто - фебрильная нейтропения, панцитопения; частота неизвестна - тромбоцитемия, лейкоцитоз.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто - головная боль (15%); часто - головокружение, парестезии, бессонница; иногда - внутричерепное кровоизлияние, мигрень, тремор, гипестезия, гиперестезия, депрессия, тревожность; частота неизвестна - отек мозга, потеря сознания, неврит зрительного нерва и периферическая невропатия, спутанность сознания, дезориентация.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота (19%), запоры (11%), диарея (11%); часто - рвота (9%), боль в животе (5%), анорексия (5%), абдоминальный дискомфорт, диспепсия, метеоризм; иногда - панкреатит, желудочно-кишечные кровотечения, мелена, гастроэзофагеальный рефлюкс, стоматит, сухость во рту, повышение или снижение аппетита, гепатит; частота неизвестна - перфорация желудочно-кишечных язв, ретроперитонеальное кровоизлияние, рвота с кровью, язва желудка, язвенный эзофагит, частичная кишечная непроходимость, гепатомегалия, желтуха.

Дерматологические реакции: очень часто - сыпь (26%), зуд (22%); часто - алопеция (7%), экзема, крапивница, гипергидроз, сухость кожи; иногда - эксфолиативная сыпь, экхимозы; частота неизвестна - узловатая эритема, язвы кожи, петехии, повышенная фоточувствительность.

Со стороны обмена веществ: часто - гипомагниемия, гиперкалиемия, гипергликемия; иногда - гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипофосфатемия, дегидратация; частота неизвестна - гиперкальциемия, гиперфосфатемия.

Со стороны эндокринной системы: иногда - гипертиреоидизм; частота неизвестна - гипотиреоидизм, тиреодит, сахарный диабет.

Со стороны органов чувств: часто - вертиго; иногда - внутриглазное кровоизлияние, снижение остроты зрения, периорбитальный отек, конъюнктивит, раздражение глаз, синдром "сухого" глаза; частота неизвестна - отек диска зрительного нерва, диплопия, затуманивание зрения, светобоязнь, припухлость век, блефарит, боль в глазу, снижение остроты слуха, боль в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - сердцебиение, увеличение интервала QT на ЭКГ, приливы крови к лицу, повышение АД; иногда - сердечная недостаточность, стенокардия, фибрилляция предсердий, перикардиальный выпот, ИБС, кардиомегалия, появление шумов в сердце, брадикардия, гипертензивный криз, гематомы; частота неизвестна - инфаркт миокарда, перикардит, трепетание предсердий, экстрасистолия, геморрагический шок, снижение АД, тромбоз.

Со стороны дыхательной системы: часто - одышка в покое и при физической нагрузке, кашель, дисфония; иногда - отек легких, плевральный выпот, интерстициальные заболевания легких, боль в грудной клетке, плеврит, носовое кровотечение, боль в области глотки и/или гортани, раздражение слизистой оболочки глотки; частота неизвестна - легочная гипертензия.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия (8%), артралгия (6%), боль в костях (6%), спазм мышц (6%); иногда - мышечная слабость; частота неизвестна - артрит, отеки суставов.

Со стороны мочевыводящей системы: иногда - дизурия, болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия, поллакиурия; частота неизвестна - почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи.

Со стороны репродуктивной системы: иногда - боль в молочной железе, эректильная дисфункция, гинекомастия.

Инфекционные заболевания: иногда - пневмония, инфекции мочевыводящих путей, фарингит, гастроэнтерит; частота неизвестна - сепсис, бронхит, герпетическая инфекция (простой герпес), кандидоз.

Прочие: очень часто - повышенная утомляемость (16%); часто - астения (6%), задержка жидкости и отеки (5%), повышение температуры тела, ночная потливость; иногда - боль в груди, отеки лица, отеки ног, гриппоподобный синдром, озноб, общее недомогание.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто - повышение активности липазы; часто - повышение в плазме крови активности амилазы, КФК, ЩФ, АЛТ, АСТ, ГГТ, уровня билирубина, уровня глюкозы, снижение или повышение массы тела; иногда - повышение в плазме крови активности ЛДГ, уровня креатинина, мочевины, гипогликемия; частота неизвестна - повышение уровня тропонина, повышение в плазме крови уровня конъюгированного билирубина. Возможно асимптомное повышение уровня липазы в сыворотке крови, в отдельных случаях это повышение сопровождалось клиническими симптомами, такими как абдоминальная боль, или развивалось на фоне панкреатита.

Плевральный и перикардиальный выпот, а также другие осложнения, являющиеся следствием задержки жидкости, застойная сердечная недостаточность, удлинение интервала QT_cF свыше 500 мсек наблюдались менее чем в 1% случаев. О развитии желудочно-кишечного кровотечения и кровоизлияния в ЦНС сообщалось в 3% и 1% случаев соответственно.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Биодоступность нилотиниба у здоровых добровольцев увеличивалась в 3 раза при одновременном применении с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом (следует избегать одновременного применения нилотиниба с такими препаратами, в т.ч. с кетоконазолом, интраконазолом, вориконазолом, ритонавиром, кларитромицином и телитромицином, а также с грейпфрутовым соком и другими продуктами, являющимися известными ингибиторами изофермента CYP3A4).

Индукторы изофермента CYP3A4 могут усиливать метаболизм нилотиниба и снижать его концентрацию в плазме крови. При одновременном приеме с лекарственными препаратами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой) возможно снижение концентрации нилотиниба.

Нилотиниб, являясь конкурентным ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6 in vitro, потенциально может повышать концентрацию лекарственных средств, элиминирующихся при участии этих ферментов. Кроме того, при однократном применении нилотиниба с мидазоламом у здоровых добровольцев отмечалось повышение концентрации мидазолама на 30%.

Следует соблюдать осторожность при применении нилотиниба вместе с лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT (например, с амиодароном, дизопирамидом, галофантрином, кларитромицином, галоперидолом или метадоном).

При одновременном приеме с пищей отмечается увеличение абсорбции нилотиниба, приводящее к повышению его концентрации в плазме крови.

При необходимости, возможно применение нилотиниба вместе со стимуляторами гемопоэза, такими как эритропоэтины, ГКСФ, а также с гидроксикарбамидом и анагрелидом.

Особые указания и меры предосторожности:

С осторожностью применять у пациентов с удлиненным интервалом QT_cF (интервал QT, корректированный по Fridericia) на ЭКГ (в т.ч. у пациентов с гипокалиемией или гипомагниемией, с врожденным удлинением интервала QT_cF, получающих лечение антиаритмическими препаратами или другими препаратами, удлиняющими интервал QT_cF, при применении антрациклинов в высокой суммарной дозе), при печеночной недостаточности.

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования.

Поскольку почки не играют существенной роли в выведении нилотиниба и его метаболитов, не ожидается снижения общего клиренса при применении нилотиниба у пациентов с почечной недостаточностью.

Не имеется данных о применении нилотиниба у пациентов с содержанием сывороточного креатинина в 1.5 раза выше ВГН, с активностью АЛТ и/или АСТ, превышающей, более чем в 2.5 раза (или более чем в 5 раз, если это было связано с заболеванием) ВГН и/или с показателем общего билирубина более чем в 1.5 раза превышающего ВГН, тяжелыми заболеваниями сердца (в т.ч. полная блокада левой ножки пучка Гиса, нестабильная стенокардия, неконтролируемая хроническая сердечная недостаточность или недавно перенесенный инфаркт миокарда).

Источник: http://drugs.thead.ru/Nilotinib-Nativ