



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации



2011327

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074  
Телефон: (495) 698 45 38; 698 15 74

Субъекты обращения  
лекарственных средств

11.12.2014 № 01/11-1973/14

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
Тасигна

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо ООО «Новартис Фарма» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Тасигна.

Приложение: на 3 л. в 1 экз.

Врио руководителя

М.А.Мурашко



Новартис Фармасьютикалс  
Корпорейшн (Novartis  
Pharmaceuticals Corporation)  
One Health Plaza  
Восточный ГанOVER, Нью-Джерси  
07936-1080

*Специалистам здравоохранения*

*1 декабря 2014 г.*

*Информационное письмо информации о результатах доклинического 26-недельного исследования канцерогенности нилотиниба у трансгенных мышей.*

**Уважаемые специалисты в сфере здравоохранения,**

Компания ООО «Новартис Фарма» выражает вам свое почтение и сообщает, что 14 ноября 2014 г. компания Новартис (Novartis) выпустила Уведомление исследователя, в котором предоставлена клиническая оценка наряду с промежуточными результатами доклинического 26-недельного исследования по изучению канцерогенности и токсикокинетики при пероральном введении AMN107 через желудочный зонд у 001178-T (гемизиготных) мышей gasH2 (Исследование №1270142), проведенное Roman et al. Предварительные результаты гистологического исследования свидетельствуют о канцерогенном эффекте, который AMN107 оказывает на кожу мышей (плоскоклеточный рак и доброкачественная плоскоклеточная папиллома).

Компания Новартис информирует регуляторный орган здравоохранения, что по результатам проведенной компанией оценки общего числа случаев злокачественных новообразований кожи, согласно базе данных по безопасности компании Новартис ARGUS, и общепринятой практике активностей по фармаконадзору, доступных на сегодняшний день, отсутствуют достоверные доказательства потенциального риска развития второго злокачественного новообразования или злокачественного новообразования кожи, связанного с применением нилотиниба у пациентов. Компания Новартис считает, что соотношение ожидаемой пользы к возможному риску препарата Тасигна® остается неизменным.

Безопасность пациента имеет первостепенное значение для компании Новартис, поэтому мы продолжим информировать регуляторные органы здравоохранения о любой дальнейшей внутренней оценке и предоставлять всю значимую документацию по мере ее поступления.

## **Вводная информация и резюме результатов исследования**

В рамках доклинического анализа профиля безопасности нилотиниба в соответствии с руководством Международной конференции по гармонизации (ICH) исследование канцерогенности у мышей (Исследование № 1270142) было начато в сентябре 2013 г. после 2-летнего исследования канцерогенности, по результатам которого в 2011 г. выявлено отсутствие онкогенного потенциала нилотиниба у крыс (Исследование № 0670450). Исследование № 1270142 представляет собой 26-недельное исследование канцерогенности и токсикокинетики при применении AMN107 у трансгенных мышей rasH2.

Нилотиниб применялся в дозах 0, 30, 100 или 300 мг/кг/сутки. 4 ноября 2014 г. выявлено канцерогенное воздействие нилотиниба на кожу мышей при проведении оценки предварительных результатов гистологического исследования. Плоскоклеточный рак у одной мыши и доброкачественная плоскоклеточная папиллома кожи у 10 из 50 мышей (включены животные обоих полов) были выявлены при применении препарата в дозе 300 мг/кг/сутки (примерно в 30-40 раз больше суточного равновесного состояния у человека, основанного на AUC). Также следует отметить, что наблюдалась умеренная или выраженная эпидермальная гиперплазия кожи/подкожного слоя дистальной части хвоста одного из самцов и одной из самок, которые получали дозу 100 мг/кг/сутки, что примерно в 10-20 раз превышает суточное равновесного состояние у человека.

Не выявлено мутагенности, кластогенности или анеугенности у нилотиниба ни в одном из исследований, выполненных *in vitro* или *in vivo*. Предшествующие исследования токсичности у мышей (продолжительностью вплоть до 13 недель), у крыс (продолжительностью вплоть до 26 недель), у собак (продолжительностью вплоть до 4 недель) и у яванских макаков (продолжительностью вплоть до 39 недель) не продемонстрировали никаких гистологических изменений кожи. Следовательно, возникновение плоскоклеточных опухолей, наблюдавшееся у получавших препарат мышей обоих полов, считается новой нежелательной потенциально серьезной и непредвиденной находкой.

### **Значение для пациентов, получающих лечение препаратом Тасигна®**

На основании доступных в настоящее время данных, полученных у человека, причинно-следственная связь между применением нилотиниба и возникновением второго первичного злокачественного новообразования (включая различные формы рака кожи) не была установлена. Развитие папилломы указано в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Тасигна® в качестве нежелательного явления со стороны кожи и подкожных тканей, однако точный этиологический механизм развития данного нежелательного явления неизвестен.

В заключение следует отметить, что Новартис считает, что соотношение польза/риск у препарата Тасигна® остается неизменным. Мониторинг развития вторых первичных злокачественных новообразований, включая злокачественные новообразования кожи, будет продолжен. В данный момент нет необходимости в осуществлении каких-либо дополнительных мер по минимизации риска в ходе продолжающихся исследований препарата Тасигна®.

## **Действия, предпринимаемые на основании результата доклинического исследования**

В то время, когда продолжается дальнейшая оценка, предпринимаются следующие действия.

- Глобальное уведомление исследователей о предварительном доклиническом выявлении рака или папилломы кожи было направлено 14 ноября 2014 г. всем врачам, участвующим во всех клинических исследованиях с применением нилотиниба.
- Глобальное уведомление об этой находке планируется к отправке в регуляторные органы здравоохранения всех стран, где зарегистрирован препарат Тасигна<sup>®</sup>, в соответствии с местными нормативными актами.
- Документы, относящиеся к препарату Тасигна<sup>®</sup>, включая Брошюру исследователя по препарату Тасигна<sup>®</sup>, Инструкции по медицинскому применению, годовые отчеты и т.п., будут обновлены в соответствии с новым результатом доклинической оценки безопасности после того, как будет выпущен окончательный отчет об исследовании канцерогенности у мышей.

**Если у вас возникнут дополнительные вопросы по информации, изложенной в данном письме, просим направлять их в компанию ООО «Новартис Фарма» по следующему адресу:**

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

Контактные лица:

Кунина Евгения Ефимовна, e-mail: [eugenia.kunina@novartis.com](mailto:eugenia.kunina@novartis.com)

Чеверноженко Станислав Викторович, e-mail: [stanislav.chevernozhenko@novartis.com](mailto:stanislav.chevernozhenko@novartis.com).