

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasigna 150 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida contiene 150 mg di nilotinib (come cloridrato monoidrato).

Eccipiente(i) con effetti noti

Una capsula rigida contiene 117,08 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Polvere da bianca a giallina in capsule rigide di gelatina opache di colore rosso, dimensione 1 con scritta nera assiale "NVR/BCR".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tasigna è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con LMC.

Posologia

La dose raccomandata di Tasigna è di 300 mg due volte al giorno. Il trattamento deve essere continuato fino a quando il paziente continua a trarne beneficio.

Per la dose di 400 mg/die (vedere sotto aggiustamenti della dose), sono disponibili capsule rigide da 200 mg.

Se una dose viene omessa, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma assumere la successiva dose abituale prescritta.

Pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che sono stati trattati con Tasigna come terapia di prima linea e che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile (MR4.5)

L'interruzione del trattamento può essere valutata in pazienti eleggibili con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che sono stati trattati con Tasigna 300 mg due volte al giorno per un minimo di 3 anni nel caso in cui sia confermata una risposta molecolare profonda che si sia mantenuta stabile per un minimo di un anno immediatamente prima dell'interruzione della terapia. L'interruzione della terapia con Tasigna deve essere valutata da un medico esperto nel trattamento di pazienti con LMC (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

I pazienti eleggibili che interrompono la terapia con Tasigna devono essere monitorati tramite valutazione dei livelli del trascritto di BCR-ABL ed esame emocromocitometrico completo con formula con cadenza mensile per un anno, poi ogni 6 settimane per il secondo anno, e successivamente ogni 12 settimane. Il monitoraggio dei livelli del trascritto di BCR-ABL deve essere eseguito con un test diagnostico quantitativo validato per misurare i livelli di risposta molecolare secondo la Scala Internazionale (IS) con una sensibilità minima pari a MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS).

Per i pazienti che, durante la fase libera da trattamento, perdono la MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) ma non la MMR (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS), i livelli del trascritto di BCR-ABL devono essere monitorati ogni 2 settimane fino a quando i livelli di BCR-ABL tornino a valori compresi tra MR4 e MR4.5. I pazienti che mantengono i livelli di BCR-ABL tra MMR e MR4 per un minimo di 4 misurazioni consecutive possono tornare allo schema di monitoraggio originale.

I pazienti che perdono la MMR devono riprendere il trattamento entro 4 settimane da quando si è verificata la perdita della remissione. La terapia con Tasigna deve essere ripresa alla dose di 300 mg due volte al giorno, o al livello di dose ridotto di 400 mg una volta al giorno nel caso in cui il paziente abbia avuto una riduzione della dose prima dell'interruzione della terapia. I pazienti che riprendono la terapia con Tasigna devono essere monitorati tramite valutazione dei livelli del trascritto di BCR-ABL con cadenza mensile fino a quando la MMR viene riconfermata e successivamente ogni 12 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Aggiustamenti o modifiche della dose

Il trattamento con Tasigna può essere temporaneamente interrotto e/o la dose può essere ridotta per tossicità ematologiche (neutropenia, trombocitopenia) che non sono correlate alla leucemia di base (vedere Tabella 1).

Tabella 1 Aggiustamenti della dose per neutropenia e per trombocitopenia

LMC di nuova diagnosi in fase cronica alla dose di 300 mg due volte al giorno	ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ e/o conta piastrinica $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Il trattamento con Tasigna deve essere interrotto e la conta ematica monitorata. 2. Il trattamento deve essere ripreso entro 2 settimane alla dose precedente se la ANC $> 1,0 \times 10^9/l$ e/o la conta piastrinica $> 50 \times 10^9/l$. 3. Se i valori della conta ematica rimangono bassi, può essere necessaria una riduzione della dose a 400 mg una volta al giorno.
---	---	--

*ANC = conta assoluta dei neutrofili

Se si sviluppa una tossicità non ematologica moderata o grave clinicamente significativa, la terapia deve essere interrotta e può essere ripresa, una volta che la tossicità sia stata risolta, alla dose di 400 mg una volta al giorno. Se clinicamente appropriato, si deve considerare l'aumento della dose fino a 300 mg due volte al giorno.

Aumento della lipasi sierica: Per aumenti della lipasi sierica di grado 3-4, le dosi devono essere ridotte a 400 mg una volta al giorno o si deve interrompere la terapia. I livelli della lipasi sierica devono essere controllati mensilmente o come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Aumento della bilirubina e delle transaminasi epatiche: Per aumenti della bilirubina e delle transaminasi epatiche di grado 3-4, le dosi devono essere ridotte a 400 mg una volta al giorno o si deve interrompere la terapia. I livelli di bilirubina e delle transaminasi epatiche devono essere controllati mensilmente o come clinicamente indicato.

Popolazioni speciali

Anziani

Approssimativamente il 12% dei soggetti nello studio clinico aveva 65 anni od oltre. Non è stata osservata nessuna importante differenza per ciò che riguarda la sicurezza e l'efficacia in pazienti di età ≥ 65 anni rispetto agli adulti di età compresa tra 18 e 65 anni.

Insufficienza renale

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con funzione renale compromessa. Poiché nilotinib ed i suoi metaboliti non sono escreti per via renale, non è attesa una diminuzione della clearance corporea totale in pazienti con insufficienza renale.

Insufficienza epatica

L'insufficienza epatica ha un modesto effetto sulla farmacocinetica di nilotinib. L'aggiustamento della dose non è considerato necessario in pazienti con insufficienza epatica. Tuttavia, i pazienti con insufficienza epatica devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi cardiaci

Negli studi clinici sono stati esclusi i pazienti con malattia cardiaca non controllata o significativa (ad es. infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o bradicardia clinicamente significativa). Si deve prestare cautela in pazienti con disturbi cardiaci significativi (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti dei livelli totali di colesterolo sierico sono stati riportati durante il trattamento con Tasigna (vedere paragrafo 4.4). I profili lipidici devono essere determinati prima di iniziare la terapia con Tasigna, valutati al terzo e al sesto mese dopo l'inizio della terapia e almeno annualmente durante la terapia cronica.

Aumenti dei livelli di glucosio nel sangue sono stati riportati durante il trattamento con Tasigna (vedere paragrafo 4.4). I livelli di glucosio nel sangue devono essere valutati prima di iniziare la terapia con Tasigna e monitorati durante il trattamento.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tasigna nei bambini dalla nascita fino ai 18 anni non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.1). Pertanto il suo uso non è raccomandato nei pazienti pediatrici a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Modo di somministrazione

Tasigna deve essere assunto due volte al giorno a distanza di circa 12 ore e non deve essere assunto con il cibo. Le capsule rigide devono essere inghiottite intere con acqua. Non si deve assumere cibo nelle 2 ore precedenti l'assunzione della dose e non deve essere assunto cibo per almeno un'ora dopo l'assunzione della dose.

Per i pazienti che non riescono a deglutire le capsule rigide, il contenuto di ogni capsula rigida può essere disperso in un cucchiaino da tè di passata di mela (purea di mela) e deve essere assunto immediatamente. Non deve essere utilizzato più di un cucchiaino da tè di passata di mela e nessun altro cibo oltre alla passata di mela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mielosoppressione

Il trattamento con Tasigna è associato a trombocitopenia, neutropenia e anemia (di grado 3-4 secondo i Criteri Comuni di Tossicità del National Cancer Institute). La conta ematica completa deve essere effettuata ogni due settimane per i primi 2 mesi e successivamente mensilmente, o come indicato clinicamente. La mielosoppressione è risultata generalmente reversibile e di solito gestibile sospendendo temporaneamente Tasigna o riducendo la dose (vedere paragrafo 4.2).

Prolungamento del QT

Tasigna ha mostrato di prolungare in modo concentrazione-dipendente la ripolarizzazione ventricolare cardiaca misurata dall'intervallo QT all'ECG di superficie.

Nello studio di fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica trattati con 300 mg di nilotinib due volte al giorno, la variazione rispetto al basale dell'intervallo QTcF medio tempo-mediato allo steady state era di 6 msec. Nessun paziente ha avuto un QTcF >480 msec. Non sono stati osservati episodi di torsione di punta.

In uno studio su volontari sani con esposizioni paragonabili a quelle osservate nei pazienti, la variazione media del QTcF tempo-mediato dopo sottrazione del placebo era di 7 msec (CI \pm 4 msec). Nessun soggetto ha avuto un QTcF >450 msec. Inoltre, nessuna aritmia clinicamente significativa è stata osservata durante lo svolgimento dello studio. In particolare non sono stati osservati episodi di torsione di punta (transitoria o sostenuta).

Può verificarsi un prolungamento significativo dell'intervallo QT quando nilotinib è assunto in modo non appropriato con forti inibitori del CYP3A4 e/o con medicinali in grado di prolungare il QT, e/o con il cibo (vedere paragrafo 4.5). La presenza di ipokaliemia ed ipomagnesemia può potenziare ulteriormente questo effetto. Il prolungamento dell'intervallo QT può esporre i pazienti al rischio di un esito fatale.

Tasigna deve essere utilizzato con cautela in pazienti che hanno o che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento del QTc, come quelli:

- con sindrome congenita del QT lungo
- con malattia cardiaca non controllata o significativa incluso infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o bradicardia clinicamente significativa.
- in trattamento con farmaci antiaritmici o altre sostanze che possono provocare un prolungamento del QT.

E' consigliabile uno stretto monitoraggio dell'effetto sull'intervallo QTc e si raccomanda di effettuare un ECG basale prima di iniziare la terapia con Tasigna e come indicato clinicamente. L'ipokaliemia o l'ipomagnesemia devono essere corrette prima della somministrazione di Tasigna e controllate periodicamente durante la terapia.

Morte improvvisa

In pazienti con LMC in fase cronica e accelerata resistenti e intolleranti ad imatinib con storia precedente di malattia cardiaca o significativi fattori di rischio cardiaco sono stati riportati casi non comuni (0,1-1%) di morti improvvise. In aggiunta al tumore di base erano anche frequentemente presenti co-morbidità e trattamenti concomitanti. Anomalie della ripolarizzazione ventricolare possono essere state dei fattori contribuenti. Non sono stati riportati casi di morte improvvisa nello studio di fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica.

Ritenzione idrica e edema

In uno studio di Fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi sono state osservate con frequenza non comune (0,1-1%) gravi forme di ritenzione idrica come versamento pleurico, edema polmonare, e versamento pericardico. Eventi simili sono stati osservati in segnalazioni post-marketing. Un aumento di peso rapido e inatteso deve essere attentamente indagato. Se durante il trattamento con nilotinib appaiono segni di grave ritenzione idrica, l'eziologia deve essere valutata e i pazienti devono essere trattati di conseguenza (vedere il paragrafo 4.2 per le istruzioni sulla gestione delle tossicità non ematologiche).

Eventi cardiovascolari

Eventi cardiovascolari sono stati riportati in uno studio randomizzato di Fase III in pazienti con LMC di nuova diagnosi e in segnalazioni post-marketing. In questo studio clinico, con un tempo mediano di trattamento di 60,5 mesi, gli eventi cardiovascolari di grado 3-4 includevano arteriopatia periferica ostruttiva (1,4% e 1,1% rispettivamente con nilotinib 300 mg e 400 mg due volte al giorno), cardiopatia ischemica (2,2% e 6,1% rispettivamente con nilotinib 300 mg e 400 mg due volte al giorno), ed eventi ischemici cerebrovascolari (1,1% e 2,2% rispettivamente con nilotinib 300 mg e 400 mg due volte al giorno). I pazienti devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico se avvertono segni acuti o sintomi di eventi cardiovascolari. In accordo con le linee guida standard, durante la terapia con Tasigna deve essere valutata la condizione cardiovascolare dei pazienti e devono essere monitorati e attivamente gestiti i fattori di rischio cardiovascolare. Una appropriata terapia deve essere prescritta per la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare (vedere il paragrafo 4.2 per le istruzioni sulla gestione delle tossicità non ematologiche).

Riattivazione della epatite B

La riattivazione della epatite B nei pazienti che sono portatori cronici di questo virus si è verificata dopo che questi pazienti hanno ricevuto gli inibitori della tirosina-chinasi Bcr-Abl. Alcuni casi hanno portato a insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale.

I pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV prima di cominciare il trattamento con Tasigna. Gli esperti delle malattie epatiche e del trattamento dell'epatite B devono essere consultati prima che il trattamento venga iniziato in pazienti con sierologia positiva all'epatite B (inclusi quelli con malattia attiva) e per pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV durante il trattamento. I portatori di HBV che richiedono il trattamento con Tasigna devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi dell'infezione attiva da HBV per tutto il corso della terapia e per alcuni mesi dopo la fine della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio speciale dei pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile

Eleggibilità per l'interruzione del trattamento

I pazienti eleggibili per i quali è confermata l'espressione dei trascritti tipici di BCR-ABL, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, possono essere considerati per l'interruzione del trattamento. I pazienti devono avere i trascritti tipici di BCR-ABL per permettere la quantificazione di BCR-ABL, la valutazione della profondità della risposta molecolare, e la determinazione di una possibile perdita della remissione molecolare dopo interruzione del trattamento con Tasigna.

Monitoraggio dei pazienti che hanno interrotto la terapia

Nei pazienti eleggibili per l'interruzione del trattamento deve essere effettuato un monitoraggio frequente dei livelli del trascritto di BCR-ABL tramite un test diagnostico quantitativo validato per misurare livelli di risposta molecolare con una sensibilità minima pari a MR4.5 (MR4.5=BCR-ABL/ABL \leq 0,0032% IS). I livelli di trascritto di BCR-ABL devono essere valutati prima e durante l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

La perdita della risposta molecolare maggiore (MMR= $\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\%$ IS) o la perdita confermata della MR4 (due misurazioni consecutive separate da almeno 4 settimane che mostrino perdita della MR4 ($\text{MR4}=\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\%$ IS)) determineranno la ripresa del trattamento entro 4 settimane da quando si è verificata la perdita della remissione. Una recidiva molecolare può verificarsi durante la fase libera da trattamento, e non sono ancora disponibili dati sugli esiti a lungo termine. Pertanto è cruciale eseguire un monitoraggio frequente dei livelli di trascritto di BCR-ABL e dell'emocromo completo con formula in modo da rilevare una possibile perdita della remissione (vedere paragrafo 4.2). Per i pazienti che non riescono a raggiungere la MMR dopo tre mesi dalla ripresa del trattamento, deve essere eseguito un test mutazionale del dominio della chinasi BCR-ABL.

Esami di laboratorio e monitoraggio

Lipidi nel sangue

In uno studio di fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi, l'1,1% dei pazienti trattati con nilotinib 400 mg due volte al giorno ha mostrato un aumento del colesterolo totale di grado 3-4; nessun aumento di grado 3-4 è stato tuttavia osservato nel gruppo trattato con nilotinib 300 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di determinare i profili lipidici prima di iniziare il trattamento con Tasigna, valutarli al terzo e sesto mese dopo l'inizio della terapia e almeno annualmente durante la terapia cronica (vedere paragrafo 4.2). Se è necessario un inibitore dell'HMG-CoA reduttasi (un agente ipolipemizzante), prima di iniziare il trattamento, fare riferimento al paragrafo 4.5 poiché alcuni inibitori dell'HMG-CoA reduttasi sono anche metabolizzati dal CYP3A4.

Glucosio nel sangue

In uno studio di fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi, il 6,9% e il 7,2% dei pazienti trattati rispettivamente con nilotinib 400 mg due volte al giorno e nilotinib 300 mg due volte al giorno ha mostrato un aumento del glucosio nel sangue di grado 3-4. Si raccomanda di valutare i livelli di glucosio prima di iniziare il trattamento con Tasigna e di monitorarli durante il trattamento, come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2). Se i risultati delle analisi giustificano una terapia, i medici devono seguire le loro pratiche standard locali e le linee guida di trattamento.

Interazioni con altri medicinali

La somministrazione di Tasigna con farmaci che sono forti inibitori del CYP3A4 (inclusi, ma non solo, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, ritonavir) deve essere evitata. Nel caso il trattamento con qualsiasi di questi farmaci sia necessario, si raccomanda, se possibile, di interrompere la terapia con Tasigna (vedere paragrafo 4.5). Nel caso non sia possibile una transitoria interruzione del trattamento, è indicato uno stretto monitoraggio dell'individuo per il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2).

E' probabile che l'uso concomitante di Tasigna con medicinali che sono potenti induttori del CYP3A4 (ad es. fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) riduca l'esposizione a nilotinib in maniera clinicamente rilevante. Pertanto, in pazienti in trattamento con Tasigna, deve essere scelta la somministrazione concomitante di agenti terapeutici alternativi con minor potenziale di induzione del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Effetto del cibo

La biodisponibilità di nilotinib è aumentata dal cibo. Tasigna non deve essere somministrato insieme al cibo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5) e deve essere assunto 2 ore dopo un pasto. Nessun cibo deve essere assunto per almeno un'ora dopo l'assunzione della dose. Devono essere evitati succo di pompelmo e altri cibi che notoriamente inibiscono il CYP3A4. Per i pazienti che non riescono a deglutire le capsule rigide, il contenuto di ogni capsula rigida può essere disperso in un cucchiaino da tè di passata di mela e deve essere assunto immediatamente. Non deve essere utilizzato più di un cucchiaino da tè di passata di mela e nessun altro cibo oltre alla passata di mela (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

L'insufficienza epatica ha un modesto effetto sulla farmacocinetica di nilotinib. In pazienti con insufficienza epatica di natura lieve, moderata o grave, la somministrazione di una dose singola di 200 mg di nilotinib ha determinato un aumento dell'AUC rispettivamente del 35%, 35%, e 19%, in confronto al gruppo di controllo di soggetti con funzione epatica normale. Il C_{max} di nilotinib allo steady-state è previsto aumentare rispettivamente del 29%, 18% e 22%. Negli studi clinici sono stati esclusi pazienti con valori di alanina transaminasi (ALT) e/o aspartato transaminasi (AST) $>2,5$ ($o >5$, se correlati alla malattia) volte oltre il limite superiore dell'intervallo di normalità e/o valori di bilirubina totale $>1,5$ volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. Il metabolismo di nilotinib è prevalentemente epatico. Pertanto i pazienti con insufficienza epatica possono avere una maggior esposizione a nilotinib e debbono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Lipasi sierica

E' stato osservato un aumento dei valori di lipasi sierica. Si raccomanda cautela nei pazienti con storia pregressa di pancreatite. Nel caso che gli aumenti della lipasi siano accompagnati da sintomi addominali, si deve interrompere il trattamento con Tasigna e prendere in considerazione misure diagnostiche appropriate per escludere la pancreatite.

Gastrectomia totale

Nei pazienti con gastrectomia totale la biodisponibilità di nilotinib può essere ridotta (vedere paragrafo 5.2). Controlli più frequenti di questi pazienti devono essere presi in considerazione.

Sindrome da lisi tumorale

A causa del possibile verificarsi della sindrome da lisi tumorale (TLS) prima di iniziare la terapia con Tasigna si raccomanda la correzione di una disidratazione clinicamente significativa e il trattamento di alti livelli di acido urico (vedere paragrafo 4.8).

Lattosio

Tasigna capsule rigide contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Tasigna può essere somministrato in combinazione, se clinicamente indicato, con fattori di crescita ematopoietica come l'eritropoietina o il fattore di crescita granulocitario (G-CSF). Esso può essere somministrato, se clinicamente indicato, con idrossiurea o anagrelide.

Nilotinib è metabolizzato prevalentemente nel fegato ed è anche un substrato per la pompa di efflusso multifarmaco, P-glicoproteina (P-gp). Pertanto l'assorbimento e la successiva eliminazione di nilotinib assorbito per via sistemica possono essere influenzati da sostanze che interferiscono con il CYP3A4 e/o la P-gp.

Sostanze che possono aumentare le concentrazioni sieriche di nilotinib

La somministrazione concomitante di nilotinib con imatinib (substrato e modulatore della P-gp e del CYP3A4), ha avuto un leggero effetto inibitore sul CYP3A4 e/o sulla P-gp. L'AUC di imatinib è aumentata del 18%-39%, e l'AUC di nilotinib è aumentata del 18%-40%. È improbabile che questi cambiamenti siano clinicamente importanti.

L'esposizione a nilotinib in soggetti sani era aumentata di 3 volte quando il farmaco veniva somministrato insieme a ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4. Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 inclusi ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, ritonavir, claritromicina e telitromicina, deve pertanto essere evitato (vedere paragrafo 4.4). Anche con moderati inibitori del CYP3A4 è possibile avere una maggiore esposizione a nilotinib. Devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi con nessuna o minima inibizione del CYP3A4.

Sostanze che possono diminuire le concentrazioni sieriche di nilotinib

Rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, diminuisce la C_{max} di nilotinib del 64% e riduce l'AUC di nilotinib dell'80%. Rifampicina e nilotinib non devono essere usati contemporaneamente.

E' altrettanto probabile che la somministrazione contemporanea di altri medicinali che inducono il CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e erba di San Giovanni) riduca l'esposizione a nilotinib in maniera clinicamente significativa. In pazienti in cui sono indicati farmaci induttori del CYP3A4, devono essere scelti agenti alternativi con minor potenziale di induzione enzimatica.

Nilotinib ha una solubilità pH dipendente, con una più bassa solubilità a un pH più alto. In soggetti sani trattati con esomeprazolo 40 mg una volta al giorno per 5 giorni, il pH gastrico era marcatamente aumentato, ma l'assorbimento di nilotinib era diminuito solo modestamente (diminuzione della C_{max} del 27% e diminuzione dell'AUC_{0-∞} del 34%). Quando necessario, nilotinib può essere usato in concomitanza con esomeprazolo o altri inibitori della pompa protonica.

In uno studio in soggetti sani, non è stata osservata alcuna variazione significativa nella farmacocinetica di nilotinib quando una dose singola di 400 mg di Tasigna è stata somministrata 10 ore dopo e 2 ore prima di famotidina. Pertanto, quando è necessario l'uso concomitante di un bloccante H₂, questo può essere somministrato circa 10 ore prima e circa 2 ore dopo la dose di Tasigna.

Nello stesso studio citato sopra, anche la somministrazione di un antiacido (alluminio idrossido, magnesio idrossido/simeticone) 2 ore prima o dopo una dose singola di 400 mg di Tasigna non ha alterato la farmacocinetica di nilotinib. Pertanto, se necessario, un antiacido può essere somministrato circa 2 ore prima o circa 2 ore dopo la dose di Tasigna.

Sostanze le cui concentrazioni sistemiche possono essere alterate da nilotinib

In vitro, nilotinib è un inibitore relativamente potente di CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e di UGT1A1, con un valore di K_i più basso per CYP2C9 ($K_i=0,13$ microM).

Uno studio di interazione farmacologica a dose singola in soggetti sani con warfarin 25 mg, un substrato sensibile del CYP2C9, e nilotinib 800 mg non ha dato luogo ad alcun cambiamento nei parametri farmacocinetici o farmacodinamici di warfarin misurati come tempo di protrombina (PT) e rapporto normalizzato internazionale (INR). Non ci sono dati allo steady-state. Questo studio suggerisce che una interazione farmacologica clinicamente significativa tra nilotinib e warfarin sia poco probabile fino alla dose di 25 mg di warfarin. A causa della mancanza di dati allo steady-state, si raccomanda un controllo dei marcatori farmacodinamici di warfarin (INR o PT) dopo l'inizio della terapia con nilotinib (almeno durante le prime 2 settimane).

In pazienti con LMC, nilotinib somministrato alla dose di 400 mg due volte al giorno per 12 giorni ha aumentato rispettivamente di 2,6 volte e 2,0 volte l'esposizione sistemica (AUC e C_{max}) di midazolam (un substrato del CYP3A4) somministrato per via orale. Nilotinib è un moderato inibitore del CYP3A4. Di conseguenza, l'esposizione sistemica di altri farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A4 (ad esempio alcuni inibitori dell'HMG CoA reduttasi) può essere aumentata quando somministrati in concomitanza con nilotinib. Può essere necessario un appropriato monitoraggio e un aggiustamento della dose per i farmaci che sono substrati del CYP3A4 e che hanno una ristretta finestra terapeutica (compresi ma non limitati a alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, sirolimus e tacrolimus) quando somministrati in concomitanza con nilotinib.

Medicinali antiaritmici e altre sostanze che possono prolungare l'intervallo QT

Nilotinib deve essere utilizzato con cautela in pazienti che hanno o possono sviluppare prolungamento dell'intervallo QT, inclusi quei pazienti che assumono medicinali antiaritmici come amiodarone, disopiramide, procainamide, chinidina e sotalolo o altri medicinali che possono portare ad un prolungamento del QT come cloroquina, alofantrina, claritromicina, aloperidolo, metadone e moxifloxacina (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni con il cibo

L'assorbimento e la biodisponibilità di Tasigna sono aumentate se viene assunto con cibo, dando luogo a concentrazioni sieriche più alte (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2). Il succo di pompelmo e altri cibi noti per inibire il CYP3A4 devono essere evitati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive molto efficaci durante il trattamento con Tasigna e fino a due settimane dopo la fine del trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di nilotinib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tasigna non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni della donna rendano necessario il trattamento con nilotinib. Se viene utilizzato durante la gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Se una donna in trattamento con nilotinib dovesse prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza, l'interruzione del trattamento può essere valutata sulla base dei criteri di eleggibilità per l'interruzione del trattamento descritti nei paragrafi 4.2 e 4.4. I dati sulla gravidanza in pazienti durante il periodo di remissione libera da trattamento (TFR) sono limitati. Nel caso in cui sia pianificata una gravidanza durante la fase di TFR, la paziente deve essere informata della potenziale necessità di riprendere il trattamento con Tasigna durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Allattamento

Non è noto se nilotinib sia escreto nel latte materno. Dati tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di nilotinib nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Tasigna non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato un effetto sulla fertilità nei ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pazienti che accusano capogiri, astenia, alterazione della vista o altri effetti indesiderati con un potenziale impatto sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari in modo sicuro devono astenersi da queste attività fino a quando gli effetti indesiderati persistono (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati descritti di seguito riflettono l'esposizione a Tasigna in 279 pazienti da uno studio randomizzato di fase III condotto in pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) di nuova diagnosi in fase cronica trattati con 300 mg di nilotinib due volte al giorno. Informazioni di sicurezza sono fornite anche da uno studio sull'interruzione del trattamento con Tasigna in pazienti con CML che sono stati trattati con Tasigna come terapia di prima linea.

La durata mediana dell'esposizione è stata di 60,5 mesi (intervallo 0,1-70,8 mesi).

Le più frequenti ($\geq 10\%$) reazioni avverse non ematologiche sono state eruzione cutanea, prurito, cefalea, nausea, stanchezza, alopecia, mialgia e dolore addominale superiore. La maggior parte di queste reazioni avverse è stata di gravità da lieve a moderata. Stipsi, secchezza della cute, astenia, spasmi muscolari, diarrea, artralgia, dolore addominale, vomito ed edema periferico sono stati osservati meno comunemente ($< 10\%$ e $\geq 5\%$), sono stati di gravità da lieve a moderata, gestibili e generalmente non hanno richiesto una riduzione della dose.

Le tossicità ematologiche emerse con il trattamento comprendono mielosoppressione: trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) ed anemia (8%). Le reazioni avverse biochimiche includono aumento dell'alanina aminotransferasi (24%), iperbilirubinemia (16%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (12%), aumento della lipasi (11%), aumento della bilirubinemia (10%), iperglicemia (4%), ipercolesterolemia (3%) e ipertrigliceridemia ($< 1\%$). Versamenti pleurici e pericardici, indipendentemente dalla relazione di causalità, si sono verificati rispettivamente nel 2% e in $< 1\%$ dei pazienti in trattamento con Tasigna 300 mg due volte al giorno. Emorragie gastrointestinali, indipendentemente dalla relazione di causalità, sono state riportate nel 3% di questi pazienti.

La variazione media rispetto al basale dell'intervallo QTcF allo steady state era di 6 msec. Nessun paziente ha avuto un QTcF assoluto > 500 msec durante il trattamento con il farmaco in studio. Un aumento rispetto al basale del QTcF superiore a 60 msec è stato osservato in $< 1\%$ dei pazienti durante il trattamento con il farmaco in studio. Non sono state osservate morti improvvise o episodi di torsione di punta (transitoria o sostenuta). Non è stata osservata riduzione rispetto al basale della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) media durante tutto il trattamento. Nessun paziente ha avuto una LVEF $< 45\%$ durante il trattamento né una riduzione assoluta della LVEF superiore al 15%.

La sospensione della terapia dovuta a reazioni avverse al farmaco è stata osservata nel 10% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classe di frequenza utilizzando le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici di Tasigna

Le reazioni avverse non ematologiche (escluse le anomalie di laboratorio) che sono riportate in almeno il 5% dei pazienti trattati con 300 mg di nilotinib due volte al giorno nello studio randomizzato di fase III, sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2 Reazioni avverse non-ematologiche ($\geq 5\%$ di tutti i pazienti)*

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa	Tutti i gradi %	Grado 3-4 %
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea	16	2
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea	14	<1
	Molto comune	Dolore addominale superiore	10	1
	Comune	Stipsi	10	0
	Comune	Diarrea	9	<1
	Comune	Dolore addominale	6	0
	Comune	Vomito	6	0
	Comune	Dispepsia	5	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea	33	<1
	Molto comune	Prurito	18	<1
	Molto comune	Alopecia	10	0
	Comune	Secchezza della cute	10	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia	10	<1
	Comune	Spasmi muscolari	9	0
	Comune	Artralgia	8	<1
	Comune	Dolore alle estremità	5	<1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza	12	0
	Comune	Astenia	9	<1
	Comune	Edema periferico	5	<1

*Le percentuali sono arrotondate al numero intero per la presentazione in questa tabella. Tuttavia, le percentuali con una precisione di un decimale sono utilizzate per identificare i termini con una frequenza di almeno il 5% e per classificare i termini secondo le categorie di frequenza.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate nello studio di fase III con Tasigna con una frequenza inferiore al 5%. Per le anomalie di laboratorio, sono anche riportati eventi molto comuni ($\geq 1/10$) non inclusi in Tabella 2. Queste reazioni avverse sono incluse sulla base della rilevanza clinica e classificate in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna categoria utilizzando le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni:

Comune: follicolite, infezione delle vie respiratorie superiori (incluse faringite, nasofaringite, rinite).
Frequenza non nota: infezione da herpes virus, candidosi orale, ascesso sottocutaneo, ascesso anale, tigna del piede, riattivazione della epatite B.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):

Comune: papilloma della cute.

Frequenza non nota: papilloma orale, paraproteinemia.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Comune: leucopenia, eosinofilia, linfopenia.

Non comune: pancitopenia.

Frequenza non nota: neutropenia febbrile.

Disturbi del sistema immunitario:

Frequenza non nota: ipersensibilità.

Patologie endocrine:

Frequenza non nota: iperparatiroidismo secondario.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto comune: ipofosfatemia (inclusa diminuzione della fosfatemia).

Comune: diabete mellito, ipercolesterolemia, iperlipidemia, ipertrigliceridemia, iperglicemia, diminuzione dell'appetito, ipocalcemia, ipokaliemia.

Non comune: iperkaliemia, dislipidemia, gotta.

Frequenza non nota: iperuricemia, ipoglicemia, disordini dell'appetito.

Disturbi psichiatrici:

Comune: insonnia, depressione, ansia.

Frequenza non nota: amnesia, disforia.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiri, ipoestesia, neuropatia periferica.

Non comune: ictus ischemico, infarto cerebrale, emicrania, parestesia.

Frequenza non nota: ictus, stenosi dell'arteria basilare, sincope, tremori, letargia, disestesia, sindrome delle gambe senza riposo, iperestesia.

Patologie dell'occhio:

Comune: prurito oculare, congiuntivite, secchezza oculare (inclusa xerofthalmia).

Non comune: edema della palpebra, fotopsia, emorragia congiuntivale, iperemia (sclerale, congiuntivale, oculare).

Frequenza non nota: edema periorbitale, blefarite, dolore oculare, corioretinopatia, congiuntivite allergica, affezione della superficie oculare, visione offuscata.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Comune: vertigini.

Patologie cardiache*:

Comune: angina pectoris, aritmia (incluso blocco atrioventricolare, tachicardia, fibrillazione atriale, extrasistoli ventricolari, bradicardia), prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, palpitazioni, infarto miocardico.

Non comune: insufficienza cardiaca, cianosi.

Frequenza non nota: diminuzione della frazione di eiezione, versamento pericardico, pericardite, disfunzione diastolica, blocco di branca sinistro.

**riportate nello studio di fase III nei bracci di trattamento a 300 mg due volte al giorno e/o 400 mg due volte al giorno*

Patologie vascolari:

Comune: ipertensione, vampate.

Non comune: claudicatio intermittens, arteriopatia periferica ostruttiva, arteriosclerosi.

Frequenza non nota: ematoma, stenosi arteriosa periferica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: dispnea, tosse.

Non comune: versamento pleurico.

Frequenza non nota: dispnea da sforzo, pleurite, epistassi, dolore orofaringeo.

Patologie gastrointestinali:

Comune: distensione addominale, disturbi addominali, disgeusia, flatulenza.

Non comune: pancreatite, gastrite, sensibilità dei denti.

Frequenza non nota: ulcera esofagea, ulcera gastrica, dolore esofageo, stomatite, secchezza della bocca, enterocolite, emorroidi, ernia iatale, emorragia rettale, gengivite.

Patologie epatobiliari:

Molto comune: iperbilirubinemia (incluso aumento della bilirubina ematica).

Comune: funzione epatica anormale.

Non comune: ittero.

Frequenza non nota: epatite tossica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: eritema, iperidrosi, contusione, acne, dermatite (incluse allergica, esfoliativa e acneiforme), sudorazioni notturne, eczema.

Non comune: eruzione da farmaco, dolore cutaneo.

Frequenza non nota: eritema multiforme, orticaria, vescicole, cisti del derma, iperplasia sebacea, edema facciale, atrofia cutanea, ipertrofia cutanea, esfoliazione cutanea, iperpigmentazione cutanea, alterazione del colore della cute, ipercheratosi, psoriasi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: dolore osseo, dolore alla schiena, debolezza muscolare.

Non comune: dolore muscoloscheletrico, dolore al fianco.

Patologie renali e urinarie:

Frequenza non nota: disuria, pollachiuria, cromaturia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione erettile.

Frequenza non nota: ginecomastia, indurimento del seno, menorragia, gonfiore del capezzolo.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: piressia, dolore toracico (incluso dolore toracico non cardiaco), disturbo toracico.

Non comune: dolore, brividi, sensazione di variazione della temperatura corporea (incluse sensazione di calore, sensazione di freddo), malessere.

Frequenza non nota: edema facciale, edema localizzato.

Esami diagnostici:

Molto comune: aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della lipasi, aumento delle lipoproteine del colesterolo (incluse quelle a bassa densità e ad alta densità), aumento del colesterolo totale, aumento della trigliceridemia.

Comune: diminuzione dell'emoglobina, aumento dell'amilasi ematica, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento del peso, aumento dell'insulinemia, diminuzione delle globuline.

Frequenza non nota: aumento dell'ormone paratiroideo ematico, diminuzione dell'insulinemia, diminuzione del peptide C dell'insulina, diminuzione del peso.

Anomalie clinicamente rilevanti o gravi dei valori di laboratorio ematologici o biochimici sono presentate nella Tabella 3.

Tabella 3 Anomalie di laboratorio di grado 3-4*

	n=279 (%)
Parametri ematologici	
Mielosoppressione	
- Neutropenia	12
- Trombocitopenia	10
- Anemia	4
Parametri biochimici	
- Creatinina elevata	0
- Lipasi elevata	9
- SGOT (AST) elevata	1
- SGPT (ALT) elevata	4
- Ipofosfatemia	7
- Bilirubina elevata (totale)	4
- Glucosio elevato	7
- Colesterolo elevato (totale)	0
- Trigliceridi elevati	0

*Le percentuali con una precisione di un decimale sono utilizzate e arrotondate al numero intero per la presentazione in questa tabella.

Interruzione del trattamento in pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile

Successivamente all'interruzione della terapia con Tasigna nel contesto del periodo di remissione libera da trattamento (TFR), i pazienti possono presentare sintomi muscoloscheletrici più frequentemente rispetto alla fase precedente l'interruzione del trattamento, ad esempio mialgia, dolore alle estremità, artralgia, dolore osseo, dolore spinale o dolore muscoloscheletrico.

In uno studio clinico di fase II in pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica (N=190), sintomi muscoloscheletrici sono stati riportati entro un anno dall'interruzione di Tasigna nel 24,7% contro il 16,3% nel precedente anno in trattamento con Tasigna.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Riattivazione della epatite B

La riattivazione dell'epatite B è stata riportata in associazione con Bcr-Abl TKIs. Alcuni casi hanno avuto come conseguenza insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Esperienza postmarketing

Le seguenti reazioni avverse derivano dall'esperienza post-marketing con Tasigna tramite segnalazioni spontanee, casi pubblicati, programmi di accesso allargato, e studi clinici diversi dagli studi registrativi internazionali. Poiché tali reazioni sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni non note, non è sempre possibile stimarne in modo affidabile la frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione a nilotinib.

Frequenza rara: Casi di sindrome da lisi tumorale sono stati riportati in pazienti trattati con Tasigna.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono state riportate segnalazioni isolate di sovradosaggio intenzionale con nilotinib, dove un numero non specificato di capsule rigide di Tasigna è stato ingerito in concomitanza con alcol e altri medicinali. Gli eventi includevano neutropenia, vomito e sonnolenza. Non sono state riportate modificazioni dell'ECG o epatotossicità. Gli esiti sono stati riportati come risolti.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere osservato e deve essere fornito un appropriato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della protein chinasi, codice ATC: L01XE08

Nilotinib è un potente inibitore dell'attività della tirosin chinasi ABL dell'oncoproteina BCR-ABL sia nelle linee cellulari che nelle cellule leucemiche primarie positive al cromosoma Philadelphia. La sostanza si lega con alta affinità al sito di legame dell'ATP in modo tale da essere un potente inibitore della BCR-ABL wild-type e mantiene l'attività contro 32/33 forme mutanti di BCR-ABL resistenti ad imatinib. Come conseguenza di questa attività biochimica, nilotinib inibisce selettivamente la proliferazione e induce l'apoptosi nelle linee cellulari e nelle cellule leucemiche primarie positive al cromosoma Philadelphia nei pazienti con LMC. In modelli murini di LMC, nilotinib come agente singolo riduce il carico tumorale e prolunga la sopravvivenza dopo somministrazione orale.

Nilotinib ha scarso o nessun effetto contro la maggior parte delle altre protein chinasi esaminate, inclusa la Src, ad eccezione dei recettori delle chinasi PDGF, KIT ed Ephrin, che Tasigna inibisce a concentrazioni nell'ambito dell'intervallo raggiunto dopo somministrazione orale alle dosi terapeutiche raccomandate per il trattamento della LMC (vedere Tabella 4).

Tabella 4 Profilo dell'attività chinastica di nilotinib (fosforilazione IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Studi clinici nella LMC di nuova diagnosi in fase cronica

E' stato condotto uno studio in aperto, randomizzato, multicentrico di Fase III per determinare l'efficacia di nilotinib verso imatinib in 846 pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica confermata citogeneticamente. I pazienti avevano ottenuto la diagnosi della malattia entro 6 mesi dall'entrata in studio e non erano stati precedentemente trattati, ad eccezione di idrossiurea e/o anagrelide. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 per ricevere sia nilotinib 300 mg due volte al giorno (n=282), nilotinib 400 mg due volte al giorno (n=281) o imatinib 400 mg/die (n=283). I pazienti randomizzati sono stati stratificati secondo la scala di rischio Sokal al momento della diagnosi.

Le caratteristiche al basale erano ben bilanciate tra i tre bracci di trattamento. L'età mediana era 47 anni in entrambi i bracci di nilotinib e 46 anni nel braccio di imatinib, con rispettivamente il 12,8%, il 10,0% e il 12,4% dei pazienti di età ≥ 65 anni nei bracci di trattamento con nilotinib 300 mg due volte al giorno, nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib 400 mg/die. Il numero dei pazienti maschi è leggermente superiore a quello delle femmine (56,0%, 62,3% e 55,8% rispettivamente nei bracci di nilotinib 300 mg due volte al giorno, nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib 400 mg/die). Più del 60% di tutti i pazienti è di razza caucasica e il 25% di tutti i pazienti è di razza asiatica.

L'analisi primaria dei dati era prevista quando tutti gli 846 pazienti avevano completato i 12 mesi di trattamento (o lo avevano interrotto precocemente). Le analisi successive corrispondono a quando i pazienti avevano completato i 24, 36, 48, 60 e 72 mesi di trattamento (o lo avevano interrotto prematuramente). Il tempo mediano di trattamento è stato circa di 70 mesi nei gruppi di trattamento con nilotinib e di 64 mesi nel gruppo con imatinib. La mediana dell'intensità della dose effettiva è stata di 593 mg/die per nilotinib 300 mg due volte al giorno, 772 mg/die per nilotinib 400 mg due volte al giorno e 400 mg/die per imatinib 400 mg/die. Questo studio è in corso.

L'endpoint primario di efficacia era la risposta molecolare maggiore (MMR) a 12 mesi. La MMR è stata definita come percentuale di BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ secondo la scala internazionale (IS) misurata mediante RQ-PCR, che corrisponde alla riduzione ≥ 3 logaritmi del trascritto di BCR-ABL rispetto al basale standardizzato. Il tasso di MMR a 12 mesi era superiore per nilotinib 300 mg due volte al giorno rispetto a imatinib 400 mg/die in maniera statisticamente significativa (44,3% verso 22,3%, $p < 0,0001$). Il tasso di MMR a 12 mesi era superiore anche per nilotinib 400 mg due volte al giorno rispetto a imatinib 400 mg/die in maniera statisticamente significativa (42,7% verso 22,3%, $p < 0,0001$).

I tassi di MMR a 3, 6, 9 e 12 mesi erano 8,9%, 33,0%, 43,3% e 44,3% per nilotinib 300 mg due volte al giorno, 5,0%, 29,5%, 38,1% e 42,7% per nilotinib 400 mg due volte al giorno e 0,7%, 12,0%, 18,0% e 22,3% per imatinib 400 mg/die.

Il tasso di MMR a 12, 24, 36, 48, 60 e 72 mesi è presentato in Tabella 5.

Tabella 5 Tasso di MMR

	Tasigna 300 mg due volte al giorno n=282 (%)	Tasigna 400 mg due volte al giorno n=281 (%)	Imatinib 400 mg /die n=283 (%)
MMR a 12 mesi			
Risposta (95% CI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR a 24 mesi			
Risposta (95% CI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR a 36 mesi²			
Risposta (95% CI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR a 48 mesi³			
Risposta (95% CI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR a 60 mesi⁴			
Risposta (95% CI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR a 72 mesi⁵			
Risposta (95% CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test p-value per il tasso di risposta (verso imatinib 400 mg) <0,0001

² Sono inclusi come pazienti rispondenti solo i pazienti che erano in MMR in quello specifico intervallo di tempo predefinito. In totale, di tutti i pazienti 199 (35,2%) non erano valutabili per MMR a 36 mesi (87 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno e 112 nel gruppo imatinib) a causa di campioni non disponibili o non valutabili all'analisi PCR (n=17), trascritti atipici al basale (n=7), o interruzione del trattamento prima del tempo predefinito di 36 mesi (n=175).

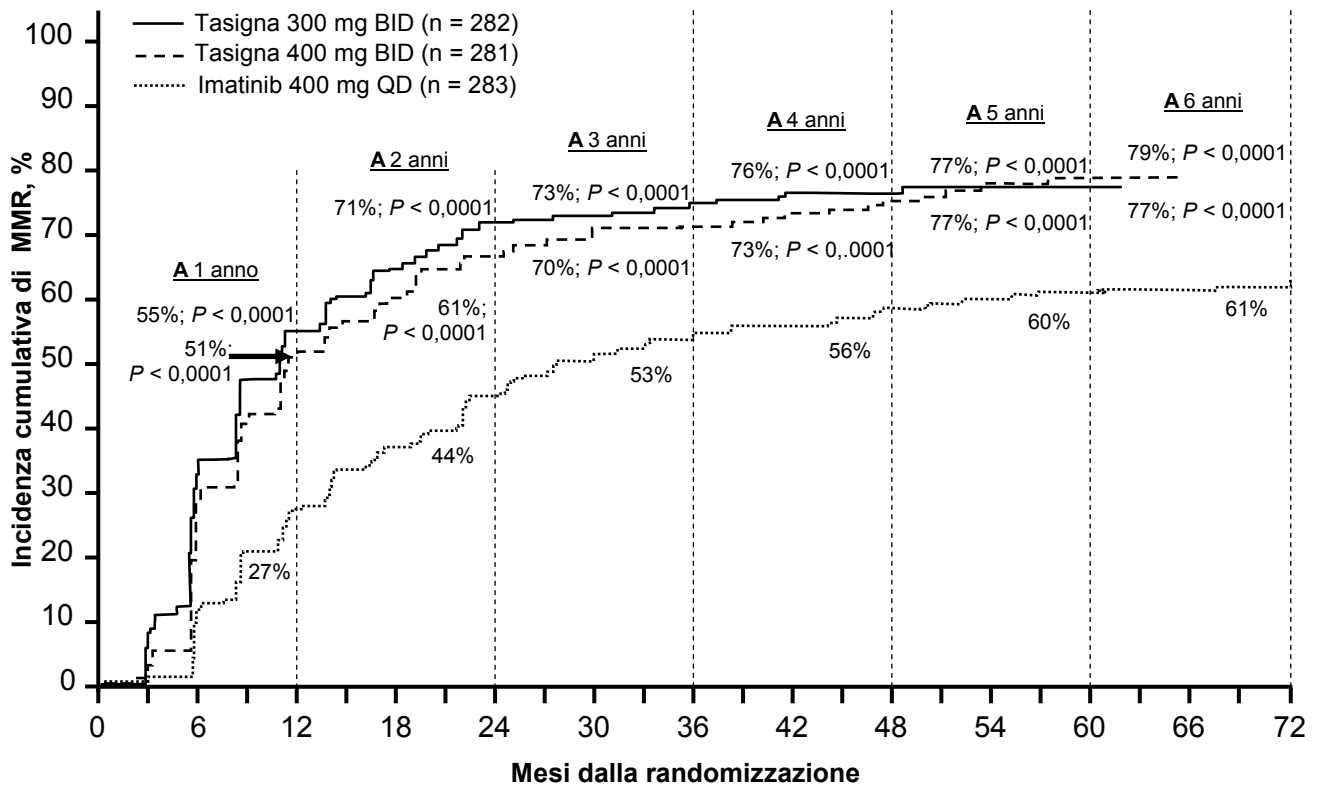
³ Sono inclusi come pazienti rispondenti solo i pazienti che erano in MMR in quello specifico intervallo di tempo predefinito. In totale, di tutti i pazienti 305 (36,1%) non erano valutabili per MMR a 48 mesi (98 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 88 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 119 nel gruppo imatinib) a causa di campioni non disponibili o non valutabili all'analisi PCR (n=18), trascritti atipici al basale (n=8), o interruzione del trattamento prima del tempo predefinito di 48 mesi (n=279).

⁴ Sono inclusi come pazienti rispondenti solo i pazienti che erano in MMR in quello specifico intervallo di tempo predefinito. In totale, di tutti i pazienti 322 (38,1%) non erano valutabili per MMR a 60 mesi (99 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 93 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 130 nel gruppo imatinib) a causa di campioni non disponibili o non valutabili all'analisi PCR (n=9), trascritti atipici al basale (n=8), o interruzione del trattamento prima del tempo predefinito di 60 mesi (n=305).

⁵ Sono inclusi come pazienti rispondenti solo i pazienti che erano in MMR in quello specifico intervallo di tempo predefinito. In totale, di tutti i pazienti 395 (46,7%) non erano valutabili per MMR a 72 mesi (130 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 110 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 155 nel gruppo imatinib) a causa di campioni non disponibili o non valutabili all'analisi PCR (n=25), trascritti atipici al basale (n=8), o interruzione del trattamento prima del tempo predefinito di 72 mesi (n=362).

I tassi di MMR dei differenti tempi predefiniti (inclusi i pazienti che avevano risposto e raggiunto una MMR al tempo predefinito o entro tale tempo) sono presentati come incidenza cumulativa di MMR (vedere Figura 1).

Figura 1 Incidenza cumulativa di MMR



Per tutti i gruppi di rischio Sokal, i tassi di MMR a tutti i tempi predefiniti sono rimasti costantemente più elevati nei due gruppi con nilotinib rispetto al gruppo con imatinib.

In una analisi retrospettiva, il 91% (234/258) dei pazienti trattati con nilotinib 300 mg due volte al giorno aveva raggiunto livelli di BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 mesi di trattamento rispetto al 67% (176/264) dei pazienti trattati con imatinib 400 mg/die. I pazienti con livelli di BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 mesi di trattamento mostrano una sopravvivenza globale a 72 mesi maggiore rispetto ai pazienti che non avevano raggiunto questo livello di risposta molecolare (rispettivamente 94,5% verso 77,1% [p=0,0005]).

Sulla base dell'analisi di Kaplan-Meier del tempo alla prima MMR, la probabilità di raggiungere la MMR a differenti tempi predefiniti era più elevata per entrambi i trattamenti con nilotinib a 300 mg e 400 mg due volte al giorno rispetto a imatinib 400 mg/die (HR=2,17 e log-rank stratificato p<0,0001 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib 400 mg/die, HR=1,88 e log-rank stratificato p<0,0001 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib 400 mg/die).

Le proporzioni dei pazienti che hanno avuto una risposta molecolare di $\leq 0,01\%$ e $\leq 0,0032\%$ secondo la IS ai differenti tempi predefiniti sono presentate nella Tabella 6 e le proporzioni dei pazienti che hanno avuto una risposta molecolare di $\leq 0,01\%$ e $\leq 0,0032\%$ secondo la IS entro i differenti tempi predefiniti sono presentate nelle Figure 2 e 3. Le risposte molecolari di $\leq 0,01\%$ e $\leq 0,0032\%$ secondo la IS corrispondono rispettivamente ad una riduzione di ≥ 4 log e ad una riduzione di $\geq 4,5$ log dei trascritti di BCR-ABL rispetto ad un basale standardizzato.

Tabella 6 Proporzioni dei pazienti che hanno avuto una risposta molecolare di $\leq 0,01\%$ (riduzione di 4 log) e $\leq 0,0032\%$ (riduzione di 4,5 log)

	Tasigna 300 mg due volte al giorno n=282 (%)		Tasigna 400 mg due volte al giorno n=281 (%)		Imatinib 400 mg/die n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
A 12 mesi	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
A 24 mesi	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
A 36 mesi	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
A 48 mesi	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
A 60 mesi	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
A 72 mesi	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Figura 2 Incidenza cumulativa della risposta molecolare di $\leq 0,01\%$ (riduzione di 4 log)

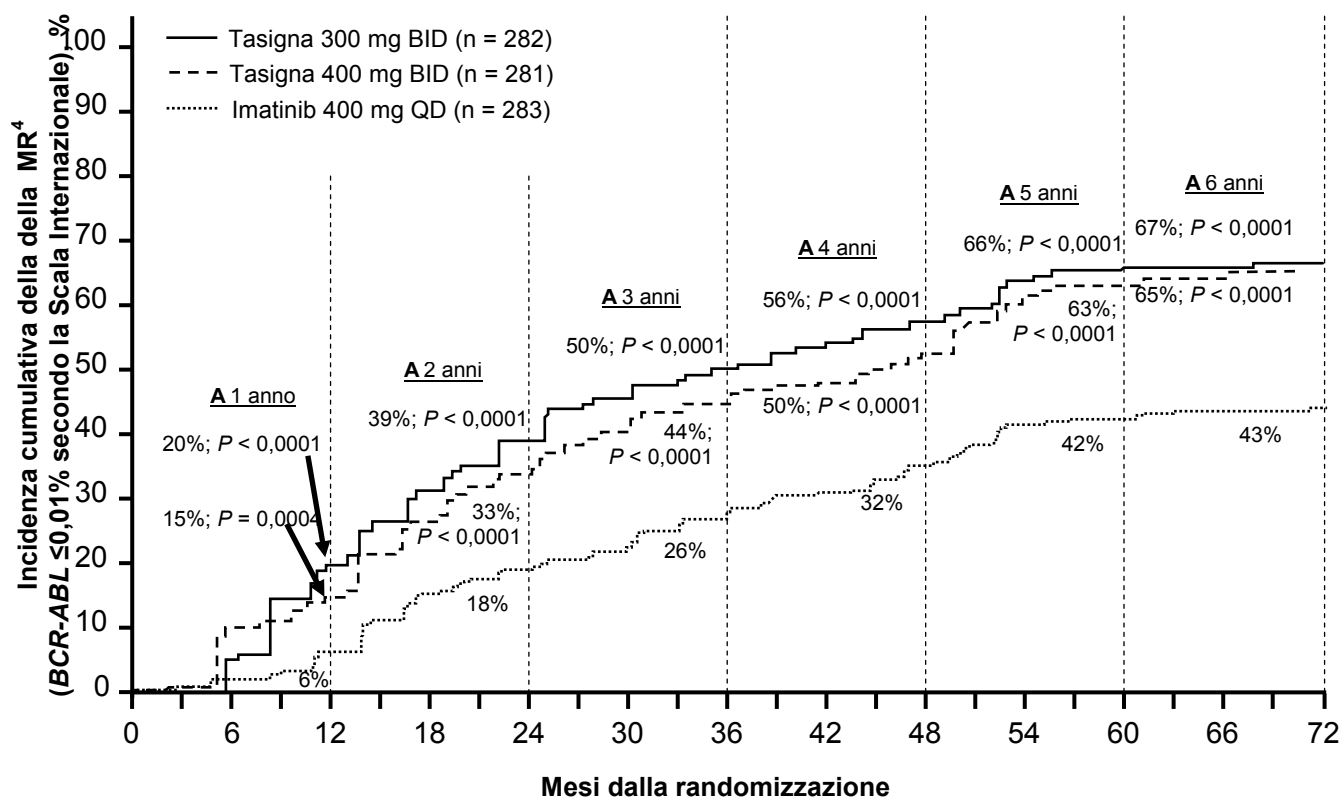
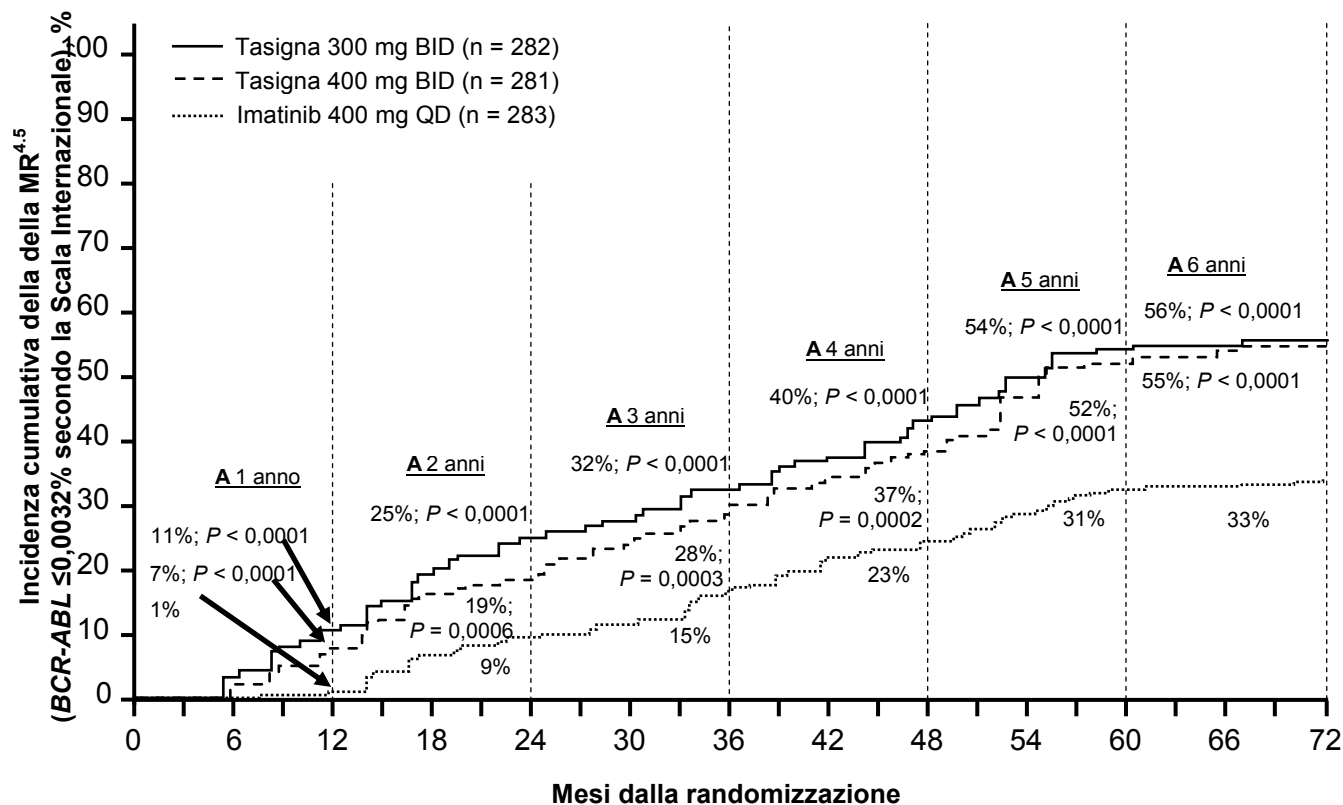


Figura 3 Incidenza cumulativa della risposta molecolare di $\leq 0,0032\%$ (riduzione di 4,5 log)



In base alle stime di Kaplan-Meier della durata della prima MMR, la proporzione di pazienti che manteneva la risposta per 72 mesi tra i pazienti che avevano raggiunto una MMR era 92,5% (95% CI: 88,6-96,4%) nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 92,2% (95% CI: 88,5-95,9%) nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 88,0% (95% CI: 83,0-93,1%) nel gruppo imatinib 400 mg/die.

La risposta citogenetica completa (CCyR) è stata definita come 0% di metafasi Ph+ a livello del midollo osseo sulla base di un minimo di 20 metafasi valutate. Il migliore tasso di CCyR entro 12 mesi (inclusi i pazienti che avevano risposto e raggiunto una CCyR al tempo definito di 12 mesi o entro i 12 mesi) era statisticamente superiore sia per nilotinib 300 mg sia per nilotinib 400 mg due volte al giorno rispetto a imatinib 400 mg/die, vedere Tabella 7.

Il tasso di CCyR entro 24 mesi (inclusi i pazienti che avevano risposto e raggiunto una CCyR al tempo definito di 24 mesi o entro i 24 mesi) era statisticamente superiore per entrambi i gruppi nilotinib 300 mg e nilotinib 400 mg due volte al giorno rispetto al gruppo imatinib 400 mg/die.

Tabella 7 Migliore tasso di risposta citogenetica completa (CCyR)

	Tasigna (nilotinib) 300 mg due volte al giorno n=282 (%)	Tasigna (nilotinib) 400 mg due volte al giorno n=281 (%)	Glivec (imatinib) 400 mg/die n=283 (%)
Entro 12 mesi			
Risposta (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Nessuna risposta	19,9	22,1	35,0
CMH test p-value per il tasso di risposta (verso imatinib 400 mg/die)	<0,0001	0,0005	
Entro 24 mesi			
Risposta (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Nessuna risposta	13,1	15,3	23,0
CMH test p-value per il tasso di risposta (verso imatinib 400 mg/die)	0,0018	0,0160	

In base alle stime di Kaplan-Meier, la proporzione di pazienti che mantenevano la risposta per 72 mesi tra i pazienti che avevano raggiunto una CCyR era 99,1% (95% CI: 97,9-100%) nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) nel gruppo imatinib 400 mg/die.

La progressione alla fase accelerata (AP) o alla crisi blastica (BC) è definita come il tempo intercorso dalla data di randomizzazione alla prima progressione documentata della malattia alla fase accelerata o alla crisi blastica o a morte correlata alla LMC. Durante il trattamento è stata osservata progressione alla fase accelerata o alla crisi blastica in un totale di 17 pazienti: 2 pazienti con nilotinib 300 mg due volte al giorno, 3 pazienti con nilotinib 400 mg due volte al giorno e 12 pazienti con imatinib 400 mg/die. I tassi stimati dei pazienti liberi da progressione alla fase accelerata o alla crisi blastica a 72 mesi erano rispettivamente 99,3%, 98,7% e 95,2% (HR=0,1599 e log-rank stratificato p=0,0059 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib una volta al giorno, HR=0,2457 e log-rank stratificato p=0,0185 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib una volta al giorno). Non sono stati segnalati nuovi eventi di progressione a AP/BC dall'analisi di due anni.

Includendo tra i criteri di progressione l'evoluzione clonale, durante il trattamento un totale di 25 pazienti è progredito alla fase accelerata o alla crisi blastica entro la data di cut-off (3 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 5 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 17 nel gruppo imatinib 400 mg/die). I tassi stimati dei pazienti liberi da progressione alla fase accelerata o alla crisi blastica compresa l'evoluzione clonale a 72 mesi erano rispettivamente 98,7%, 97,9% e 93,2% (HR=0,1626 e log-rank stratificato p=0,0009 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib una volta al giorno, HR=0,2848 e log-rank stratificato p=0,0085 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib una volta al giorno).

Complessivamente 55 pazienti sono morti durante il trattamento o durante il follow-up dopo l'interruzione del trattamento, (21 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 11 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 23 nel gruppo imatinib 400 mg/die). Ventisei (26) di queste 55 morti erano correlate a LMC (6 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 4 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 16 nel gruppo imatinib 400 mg/die). I tassi stimati di pazienti vivi a 72 mesi era rispettivamente 91,6%, 95,8% e 91,4% (HR=0,8934 e log-rank stratificato p=0,7085 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib, HR=0,4632 e log-rank stratificato p=0,0314 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib). Considerando solo le morti correlate a LMC come eventi, i tassi stimati di sopravvivenza globale a 72 mesi erano rispettivamente 97,7%, 98,5% e 93,9% (HR=0,3694 e log-rank stratificato p=0,0302 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib, HR=0,2433 e log-rank stratificato p=0,0061 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib).

Interruzione del trattamento in pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile

In uno studio in aperto, a braccio singolo, 215 pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica trattati con nilotinib in prima linea per ≥ 2 anni che avevano raggiunto la MR4.5 misurata tramite il test MolecularMD MRDx™ BCR-ABL sono stati arruolati per continuare il trattamento con nilotinib per ulteriori 52 settimane (fase di consolidamento con nilotinib). 190 dei 215 pazienti (88,4%) sono entrati nella fase di remissione libera da trattamento (TFR) in seguito al raggiungimento, durante la fase di consolidamento, di una risposta molecolare profonda stabile, definita dai seguenti criteri:

- le ultime 4 rilevazioni trimestrali (effettuate ogni 12 settimane) erano almeno pari a MR4 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), e stabili per un anno
- l'ultima rilevazione era pari a MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- non erano intercorse più di due rilevazioni tra MR4 e MR4.5 ($0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$).

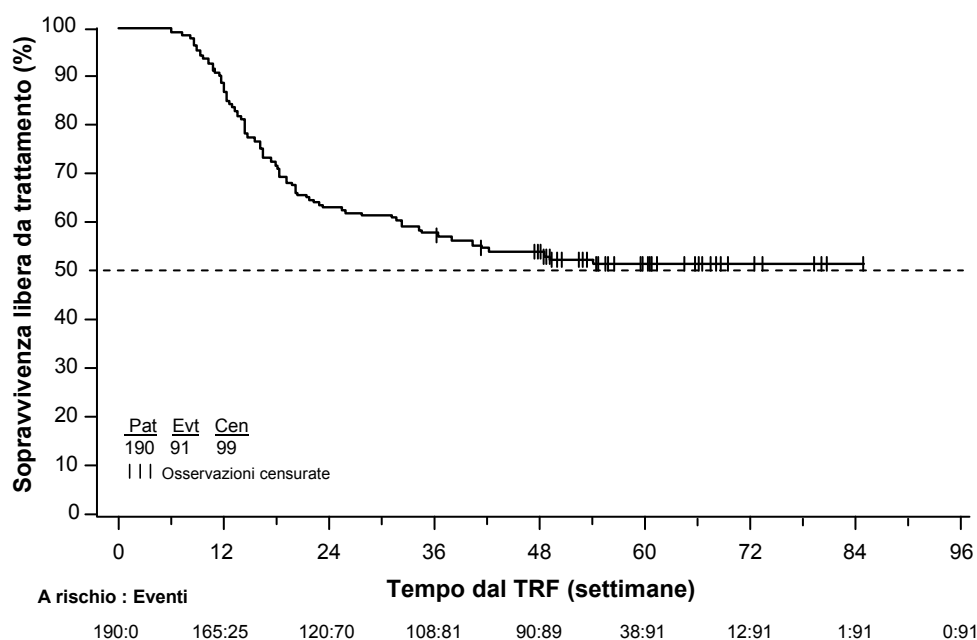
L'endpoint primario era la percentuale di pazienti in MMR a 48 settimane dopo l'inizio della fase di TFR (considerando ogni paziente che necessitava di ripresa del trattamento come non rispondente). Dei 190 pazienti che erano entrati nella fase di TFR, 98 pazienti (51,6% [95% CI: 44,2, 58,9]) erano in MMR a 48 settimane.

Ottantotto pazienti (46,3%) hanno interrotto la fase di TFR a causa della perdita della MMR, e 1 (0,5%), 1 (0,5%), e 3 pazienti (1,6%) rispettivamente a causa di morte per cause non note, per decisione del medico e per decisione del soggetto. Tra questi 88 pazienti, 86 pazienti hanno ripreso il trattamento con nilotinib e 2 pazienti hanno interrotto lo studio in modo permanente. Al tempo della data di cut-off, ottantacinque di questi 86 pazienti (98,8%) hanno ottenuto nuovamente la MMR, (un paziente ha interrotto lo studio in modo permanente per sua decisione) e 76 pazienti (88,4%) hanno ottenuto nuovamente la MR4.5.

Il tempo mediano stimato di Kaplan-Meier (KM) del trattamento con nilotinib per ottenere nuovamente la MMR e la MR4.5 è stato rispettivamente 7,9 settimane (95% CI: 5,1, 8,0) e 13,1 settimane (95% CI: 12,3, 15,7). A 24 settimane dalla ripresa del trattamento i tassi stimati di MMR e MR4.5 tramite KM sono stati rispettivamente 98,8% (95% CI: 94,2, 99,9) e 90,9% (95% CI: 83,2, 96,0).

La stima tramite KM della sopravvivenza libera da trattamento (TFS) mediana non è stata ancora raggiunta (Figura 4); 99 dei 190 pazienti (52,1%) non hanno avuto un evento di TFS.

Figura 4 Stima tramite Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da trattamento dopo inizio del TRF (Full Analysis Set)



Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tasigna nei pazienti pediatrici, dalla nascita fino a 18 anni, per il trattamento della leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni di picco di nilotinib vengono raggiunte 3 ore dopo la somministrazione orale. L'assorbimento di nilotinib dopo somministrazione orale era approssimativamente del 30%. La biodisponibilità assoluta di nilotinib non è stata determinata. Rispetto ad una soluzione orale (pH 1,2-1,3), la biodisponibilità relativa di nilotinib capsule è approssimativamente del 50%. Nei volontari sani, la C_{max} e l'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni sieriche nel tempo di nilotinib sono aumentate rispettivamente del 112% e del 82%, in confronto alle condizioni di digiuno quando Tasigna viene assunto con il cibo. La somministrazione di Tasigna 30 minuti o 2 ore dopo l'assunzione di cibo aumentava la biodisponibilità di nilotinib rispettivamente del 29% o del 15% (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Nei pazienti con gastrectomia totale e parziale, l'assorbimento di nilotinib (biodisponibilità relativa) può essere ridotto rispettivamente di circa il 48% e il 22%.

Distribuzione

Il rapporto sangue-plasma di nilotinib è 0,71. Sulla base di esperimenti *in vitro* il legame alle proteine plasmatiche è approssimativamente del 98%.

Biotrasformazione

Le vie metaboliche principali identificate nei soggetti sani sono l'ossidazione e l'idrossilazione. Nilotinib è il principale componente circolante nel siero. Nessuno dei metaboliti contribuisce in modo significativo all'attività farmacologica di nilotinib. Nilotinib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4, con un possibile contributo minore del CYP2C8.

Eliminazione

Dopo una dose singola di nilotinib radiomarcato nei soggetti sani, più del 90% della dose è stata eliminata entro 7 giorni, prevalentemente nelle feci (94% della dose). Nilotinib immodificato costituiva il 69% della dose.

L'emivita apparente di eliminazione stimata mediante farmacocinetica per dose multipla dopo somministrazione della dose giornaliera era di circa 17 ore. La variabilità tra pazienti della farmacocinetica di nilotinib era da moderata ad alta.

Linearità/Non linearità

Allo steady-state l'esposizione a nilotinib era dose-dipendente, con incrementi meno che dose-proporzionale nell'esposizione sistemica a livelli di dose più alti di 400 mg, somministrati come dose singola giornaliera. L'esposizione sistemica giornaliera a nilotinib dopo somministrazione di 400 mg due volte al giorno allo steady-state era del 35% superiore rispetto al dosaggio di 800 mg una volta al giorno. L'esposizione sistemica (AUC) di nilotinib allo steady-state al dosaggio di 400 mg due volte al giorno era più elevata approssimativamente del 13,4% rispetto al dosaggio di 300 mg due volte al giorno. Le medie delle concentrazioni plasmatiche minime e massime di nilotinib oltre i 12 mesi erano più elevate approssimativamente del 15,7% e del 14,8% con il dosaggio di 400 mg due volte al giorno rispetto a 300 mg due volte al giorno. Non c'è stato un aumento rilevante dell'esposizione a nilotinib quando la dose è stata aumentata da 400 mg due volte al giorno a 600 mg due volte al giorno.

Le condizioni allo steady-state sono state essenzialmente raggiunte entro l'8° giorno. Un aumento dell'esposizione sierica a nilotinib tra la prima dose e lo steady state era di circa 2 volte con la dose somministrata una volta al giorno e di 3,8 volte con la somministrazione due volte al giorno.

Studi di biodisponibilità/bioequivalenza

La somministrazione di una dose singola da 400 mg di nilotinib, utilizzando 2 capsule rigide da 200 mg di cui il contenuto di ogni capsula rigida era disperso in un cucchiaino da tè di passata di mela, ha mostrato di essere bioequivalente alla somministrazione di una singola dose di 2 capsule rigide intatte da 200 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nilotinib è stato valutato in studi farmacologici di sicurezza, di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva, fototossicità e carcinogenesi (nei ratti e nei topi).

Nilotinib non ha mostrato effetti sul SNC o sulle funzioni respiratorie. Gli studi sulla sicurezza cardiaca *in vitro* hanno dimostrato un segnale preclinico per quanto riguarda il prolungamento del QT, sulla base del blocco delle correnti hERG e il prolungamento della durata del potenziale d'azione nei cuori isolati di coniglio da parte di nilotinib. Non sono stati osservati effetti sulle misurazioni dell'ECG nei cani o nelle scimmie trattate fino a 39 settimane o in uno speciale studio di telemetria nei cani.

Gli studi di tossicità a dose ripetuta nei cani di durata fino a 4 settimane e nelle scimmie cynomolgus di durata fino a 9 mesi hanno messo in luce il fegato come principale organo bersaglio per la tossicità di nilotinib. Le alterazioni comprendevano aumento dell'attività dell'alanina aminotransferasi e della fosfatasi alcalina e rilievi istopatologici (principalmente iperplasia/ipertrofia delle cellule sinusoidali o delle cellule di Kupffer, iperplasia del dotto biliare e fibrosi periportale). In generale le variazioni dei parametri chimico clinici erano completamente reversibili dopo un periodo di recupero di quattro settimane e le alterazioni istologiche mostravano una reversibilità parziale. L'esposizione ai più bassi livelli di dose ai quali sono stati osservati effetti epatici era più bassa dell'esposizione nell'uomo ad una dose di 800 mg/die. Nei topi o nei ratti trattati fino a 26 settimane sono state osservate solo alterazioni epatiche minori. Aumenti principalmente reversibili dei livelli di colesterolo sono stati osservati nei ratti, cani e scimmie.

Gli studi di genotossicità in sistemi batterici *in vitro* ed in sistemi di mammiferi *in vitro* ed *in vivo* con o senza attivazione metabolica non hanno rivelato alcuna evidenza di potenziale mutageno di nilotinib.

Nello studio di carcinogenesi nei ratti della durata di 2 anni, il principale organo bersaglio per lesioni non neoplastiche è stato l'utero (dilatazione, ectasia vascolare, iperplasia delle cellule endoteliali, infiammazione e/o iperplasia epiteliale). Non c'è stata evidenza di carcinogenesi a seguito della somministrazione di nilotinib a 5, 15 e 40 mg/kg/die. Alla dose più elevata le esposizioni (in termini di AUC) rappresentavano approssimativamente 2-3 volte l'esposizione giornaliera allo steady-state nell'uomo (sulla base dell'AUC) alla dose di nilotinib di 800 mg/die.

Nello studio di carcinogenesi, della durata di 26 settimane nei topi Tg.rasH2 trattati con nilotinib a 30, 100 e 300 mg/kg/die, sono stati rilevati papillomi/carcinomi della pelle alla dose di 300 mg/kg, che rappresenta approssimativamente 30-40 volte (sulla base dell'AUC) l'esposizione nell'uomo alla massima dose approvata di 800 mg/die (somministrata come 400 mg due volte al giorno). Il livello senza nessun effetto osservato per le lesioni tumorali della pelle è stato 100 mg/kg/die, che rappresenta approssimativamente 10-20 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima approvata di 800 mg/die (somministrata come 400 mg due volte al giorno). I principali organi bersaglio per le lesioni non-tumorali sono stati la pelle (iperplasia dell'epidermide), i denti in crescita (degenerazione/atrofia dello smalto degli incisivi superiori e infiammazione dell'epitelio gengivale/odontogenico degli incisivi) e il timo (aumento dell'incidenza e/o della severità della diminuzione dei linfociti).

Nilotinib non ha indotto teratogenicità, ma ha mostrato embrio- e fetotossicità a dosi alle quali già si osservava tossicità nelle madri. Un aumento della perdita post-impianto è stata osservata sia nello studio sulla fertilità, che riguardava il trattamento sia di maschi che di femmine, sia nello studio di embriotossicità, che coinvolgeva il trattamento di femmine. Negli studi di embriotossicità è stata dimostrata embrio-letalità ed effetti sul feto (principalmente diminuzione del peso del feto, fusione prematura delle ossa facciali (fusione maxillo/zigomatica) variazioni viscerali e scheletriche) nei ratti e aumentato riassorbimento di feti e variazioni scheletriche nei conigli. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale condotto nei ratti, l'esposizione materna a nilotinib ha causato una diminuzione del peso corporeo dei neonati con associati cambiamenti dei parametri di sviluppo fisico e ridotti indici di accoppiamento e fertilità nella prole. L'esposizione a nilotinib nelle femmine a livelli NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect-Levels, livelli a cui non sono stati osservati effetti avversi) era generalmente minore o uguale a quella umana a 800 mg/die.

In uno studio sullo sviluppo giovanile, nilotinib è stato somministrato oralmente, alle dosi di 2, 6 e 20 mg/kg/die, a ratti giovani dalla prima settimana dopo il parto fino alla maturità (giorno 70 dopo il parto). Oltre ai parametri standard dello studio, sono state eseguite valutazioni degli stadi dello sviluppo, degli effetti sul SNC, sull'accoppiamento e sulla fertilità. Sulla base di una riduzione del peso corporeo e di un ritardo nella separazione del prepuzio nei maschi (che può essere associato alla riduzione del peso), il livello senza osservazione di effetto (NOEL) nei ratti giovani è stato valutato essere di 6 mg/kg/die. I ratti giovani non hanno evidenziato una aumentata sensibilità a nilotinib in relazione agli adulti. In aggiunta, il profilo di tossicità nei ratti giovani era comparabile a quello osservato nei ratti adulti.

Non è stato notato alcun effetto sulla conta/mobilità degli spermatozoi o sulla fertilità in ratti maschi e femmine fino alla dose più alta testata, circa 5 volte la dose raccomandata nell'uomo.

Nilotinib ha dimostrato di assorbire la luce nel range UV-B e UV-A, si distribuisce nella pelle ed ha mostrato un potenziale fototossico *in vitro*, ma non sono stati osservati effetti *in vivo*. Pertanto il rischio che nilotinib causi fotosensibilizzazione nei pazienti è considerato molto basso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula rigida

Lattosio monoidrato

Crospovidone

Poloxamer 188

Silice, colloidale anidra

Magnesio stearato

Involucro della capsula rigida

Gelatina

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

Inchiostro dell'impressione

Gommalacca

Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters PVC/PVDC/Alluminio

Tasigna è disponibile nelle seguenti confezioni:

- Confezioni unitarie contenenti 28 capsule rigide (7 blisters giornalieri, ciascuno contenente 4 capsule rigide) o 40 capsule rigide (5 blisters, ciascuno contenente 8 capsule rigide).
- Confezioni multiple contenenti 112 (4 confezioni da 28) capsule rigide, 120 (3 confezioni da 40) capsule rigide o 392 (14 confezioni da 28) capsule rigide.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente..

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/422/005-006
EU/1/07/422/009-010
EU/1/07/422/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2007
Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasigna 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida contiene 200 mg di nilotinib (come cloridrato monoidrato).

Eccipiente(i) con effetti noti

Una capsula rigida contiene 156,11 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Polvere da bianca a giallina in capsule rigide di gelatina opache di colore giallo chiaro, dimensione 0 con scritta rossa assiale "NVR/TKI".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tasigna è indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

- leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica,
- LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib. Non sono disponibili dati di efficacia in pazienti con LMC in crisi blastica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con LMC.

Posologia

La dose raccomandata di Tasigna è:

- 300 mg due volte al giorno nei pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica,
- 400 mg due volte al giorno nei pazienti con LMC in fase cronica o accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia.

Il trattamento deve essere continuato fino a quando il paziente continua a trarne beneficio.

Per la dose di 300 mg due volte al giorno, sono disponibili capsule rigide da 150 mg.

Se una dose viene omessa, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma assumere la successiva dose abituale prescritta.

Pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che sono stati trattati con Tasigna come terapia di prima linea e che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile (MR4.5)

L'interruzione del trattamento può essere valutata in pazienti eleggibili con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che sono stati trattati con Tasigna 300 mg due volte al giorno per un minimo di 3 anni nel caso in cui sia confermata una risposta molecolare profonda che si sia

mantenuta stabile per un minimo di un anno immediatamente prima dell'interruzione della terapia. L'interruzione della terapia con Tasigna deve essere valutata da un medico esperto nel trattamento di pazienti con LMC (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

I pazienti eleggibili che interrompono la terapia con Tasigna devono essere monitorati tramite valutazione dei livelli del trascritto di BCR-ABL ed esame emocromocitometrico completo con formula con cadenza mensile per un anno, poi ogni 6 settimane per il secondo anno, e successivamente ogni 12 settimane. Il monitoraggio dei livelli del trascritto di BCR-ABL deve essere eseguito con un test diagnostico quantitativo validato per misurare i livelli di risposta molecolare secondo la Scala Internazionale (IS) con una sensibilità minima pari a MR4.5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ IS).

Per i pazienti che, durante la fase libera da trattamento, perdono la MR4 ($MR4=BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$ IS) ma non la MMR ($MMR=BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$ IS), i livelli del trascritto di BCR-ABL devono essere monitorati ogni 2 settimane fino a quando i livelli di BCR-ABL tornino a valori compresi tra MR4 e MR4.5. I pazienti che mantengono i livelli di BCR-ABL tra MMR e MR4 per un minimo di 4 misurazioni consecutive possono tornare allo schema di monitoraggio originale.

I pazienti che perdono la MMR devono riprendere il trattamento entro 4 settimane da quando si è verificata la perdita della remissione. La terapia con Tasigna deve essere ripresa alla dose di 300 mg due volte al giorno, o al livello di dose ridotto di 400 mg una volta al giorno nel caso in cui il paziente abbia avuto una riduzione della dose prima dell'interruzione della terapia. I pazienti che riprendono la terapia con Tasigna devono essere monitorati tramite valutazione dei livelli del trascritto di BCR-ABL con cadenza mensile fino a quando la MMR viene riconfermata e successivamente ogni 12 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile (MR4.5) con Tasigna dopo precedente terapia con imatinib
L'interruzione del trattamento può essere valutata in pazienti eleggibili con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che sono stati trattati con Tasigna per un minimo di 3 anni nel caso in cui sia confermata una risposta molecolare profonda che si sia mantenuta stabile per un minimo di un anno immediatamente prima dell'interruzione della terapia. L'interruzione della terapia con Tasigna deve essere valutata da un medico esperto nel trattamento di pazienti con LMC (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

I pazienti eleggibili che interrompono la terapia con Tasigna devono essere monitorati tramite valutazione dei livelli del trascritto di BCR-ABL ed esame emocromocitometrico completo con formula a cadenza mensile per un anno, poi ogni 6 settimane per il secondo anno, e successivamente ogni 12 settimane. Il monitoraggio dei livelli del trascritto di BCR-ABL deve essere eseguito con un test diagnostico quantitativo validato per misurare i livelli di risposta molecolare secondo la Scala Internazionale (IS) con una sensibilità minima pari a MR4.5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ IS).

I pazienti con perdita confermata della MR4 ($MR4=BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$ IS) durante la fase libera da trattamento (due misurazioni consecutive separate da almeno 4 settimane che mostrano perdita della MR4) o perdita della risposta molecolare maggiore ($MMR=BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$ IS) devono riprendere il trattamento entro 4 settimane da quando si è verificata la perdita della remissione. La terapia con Tasigna deve essere ripresa alla dose di 300 mg o 400 mg due volte al giorno. I pazienti che riprendono la terapia con Tasigna devono essere monitorati tramite valutazione dei livelli del trascritto di BCR-ABL con cadenza mensile fino a quando non si sia ristabilito il precedente livello di risposta molecolare maggiore o un livello pari a MR4, e successivamente ogni 12 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Aggiustamenti o modifiche della dose

Il trattamento con Tasigna può essere temporaneamente interrotto e/o la dose può essere ridotta per tossicità ematologiche (neutropenia, trombocitopenia) che non sono correlate alla leucemia di base (vedere Tabella 1).

Tabella 1 Aggiustamenti della dose per neutropenia e per trombocitopenia

LMC di nuova diagnosi in fase cronica alla dose di 300 mg due volte al giorno e LMC in fase cronica con resistenza o intolleranza a imatinib alla dose di 400 mg due volte al giorno	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ e/o conta piastrinica $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Il trattamento con Tasigna deve essere interrotto e la conta ematica monitorata.2. Il trattamento deve essere ripreso entro 2 settimane alla dose precedente se la ANC $>1,0 \times 10^9/l$ e/o la conta piastrinica $>50 \times 10^9/l$.3. Se i valori della conta ematica rimangono bassi, può essere necessaria una riduzione della dose a 400 mg una volta al giorno.
LMC in fase accelerata con resistenza o intolleranza a imatinib alla dose di 400 mg due volte al giorno	ANC* $<0,5 \times 10^9/l$ e/o conta piastrinica $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Il trattamento con Tasigna deve essere interrotto e la conta ematica monitorata.2. Il trattamento deve essere ripreso entro 2 settimane alla dose precedente se la ANC $>1,0 \times 10^9/l$ e/o la conta piastrinica $>20 \times 10^9/l$.3. Se i valori della conta ematica rimangono bassi, può essere necessaria una riduzione della dose a 400 mg una volta al giorno.

*ANC = conta assoluta dei neutrofili

Se si sviluppa una tossicità non ematologica moderata o grave clinicamente significativa, la terapia deve essere interrotta e può essere ripresa, una volta che la tossicità sia stata risolta, alla dose di 400 mg una volta al giorno. Se clinicamente appropriato, si deve considerare l'aumento della dose fino alla dose iniziale di 300 mg due volte al giorno nei pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica o di 400 mg due volte al giorno nei pazienti con LMC in fase cronica o accelerata resistenti o intolleranti a imatinib.

Aumento della lipasi sierica: Per aumenti della lipasi sierica di grado 3-4, le dosi devono essere ridotte a 400 mg una volta al giorno o si deve interrompere la terapia. I livelli della lipasi sierica devono essere controllati mensilmente o come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Aumento della bilirubina e delle transaminasi epatiche: Per aumenti della bilirubina e delle transaminasi epatiche di grado 3-4, le dosi devono essere ridotte a 400 mg una volta al giorno o si deve interrompere la terapia. I livelli di bilirubina e delle transaminasi epatiche devono essere controllati mensilmente o come clinicamente indicato.

Popolazioni speciali

Anziani

Approssimativamente il 12% dei soggetti nello studio di fase III in pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica e il 30% dei soggetti nello studio di fase II in pazienti con LMC in fase cronica o accelerata resistenti o intolleranti a imatinib avevano 65 anni od oltre. Non è stata osservata nessuna importante differenza per ciò che riguarda la sicurezza e l'efficacia in pazienti di età ≥ 65 anni rispetto agli adulti di età compresa tra 18 e 65 anni.

Insufficienza renale

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con funzione renale compromessa. Poiché nilotinib ed i suoi metaboliti non sono escreti per via renale, non è attesa una diminuzione della clearance corporea totale in pazienti con insufficienza renale.

Insufficienza epatica

L'insufficienza epatica ha un modesto effetto sulla farmacocinetica di nilotinib. L'aggiustamento della dose non è considerato necessario in pazienti con insufficienza epatica. Tuttavia, i pazienti con insufficienza epatica devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi cardiaci

Negli studi clinici sono stati esclusi i pazienti con malattia cardiaca non controllata o significativa (ad es. infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o bradicardia clinicamente significativa). Si deve prestare cautela in pazienti con disturbi cardiaci significativi (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti dei livelli totali di colesterolo sierico sono stati riportati durante il trattamento con Tasigna (vedere paragrafo 4.4). I profili lipidici devono essere determinati prima di iniziare la terapia con Tasigna, valutati al terzo e al sesto mese dopo l'inizio della terapia e almeno annualmente durante la terapia cronica.

Aumenti dei livelli di glucosio nel sangue sono stati riportati durante il trattamento con Tasigna (vedere paragrafo 4.4). I livelli di glucosio nel sangue devono essere valutati prima di iniziare la terapia con Tasigna e monitorati durante il trattamento.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tasigna nei bambini dalla nascita fino ai 18 anni non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.1). Pertanto il suo uso non è raccomandato nei pazienti pediatrici a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Modo di somministrazione

Tasigna deve essere assunto due volte al giorno a distanza di circa 12 ore e non deve essere assunto con il cibo. Le capsule rigide devono essere inghiottite intere con acqua. Non si deve assumere cibo nelle 2 ore precedenti l'assunzione della dose e non deve essere assunto cibo per almeno un'ora dopo l'assunzione della dose.

Per i pazienti che non riescono a deglutire le capsule rigide, il contenuto di ogni capsula rigida può essere disperso in un cucchiaino da tè di passata di mela (purea di mela) e deve essere assunto immediatamente. Non deve essere utilizzato più di un cucchiaino da tè di passata di mela e nessun altro cibo oltre alla passata di mela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mielosoppressione

Il trattamento con Tasigna è associato a trombocitopenia, neutropenia e anemia (di grado 3-4 secondo i Criteri Comuni di Tossicità del National Cancer Institute). L'insorgenza è più frequente in pazienti con LMC resistenti o intolleranti a imatinib, in particolare in pazienti con LMC in fase accelerata. La conta ematica completa deve essere effettuata ogni due settimane per i primi 2 mesi e successivamente mensilmente, o come indicato clinicamente. La mielosoppressione è risultata generalmente reversibile e di solito gestibile sospendendo temporaneamente Tasigna o riducendo la dose (vedere paragrafo 4.2).

Prolungamento del QT

Tasigna ha mostrato di prolungare in modo concentrazione-dipendente la ripolarizzazione ventricolare cardiaca misurata dall'intervallo QT all'ECG di superficie.

Nello studio di fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica trattati con 300 mg di nilotinib due volte al giorno, la variazione rispetto al basale dell'intervallo QTcF medio tempo-mediato allo steady state era di 6 msec. Nessun paziente ha avuto un QTcF >480 msec. Non sono stati osservati episodi di torsione di punta.

Nello studio di fase II condotto in pazienti con LMC in fase cronica e accelerata resistenti e intolleranti ad imatinib trattati con 400 mg di nilotinib due volte al giorno, la variazione rispetto al basale dell'intervallo QTcF medio tempo-mediato allo steady state era rispettivamente di 5 e 8 msec. Un QTcF >500 msec è stato osservato nel <1% di questi pazienti. Non sono stati osservati episodi di torsione di punta negli studi clinici.

In uno studio su volontari sani con esposizioni paragonabili a quelle osservate nei pazienti, la variazione media del QTcF tempo-mediato dopo sottrazione del placebo era di 7 msec (CI ± 4 msec). Nessun soggetto ha avuto un QTcF >450 msec. Inoltre, nessuna aritmia clinicamente significativa è stata osservata durante lo svolgimento dello studio. In particolare non sono stati osservati episodi di torsione di punta (transitoria o sostenuta).

Può verificarsi un prolungamento significativo dell'intervallo QT quando nilotinib è assunto in modo non appropriato con forti inibitori del CYP3A4 e/o con medicinali in grado di prolungare il QT, e/o con il cibo (vedere paragrafo 4.5). La presenza di ipokaliemia ed ipomagnesemia può potenziare ulteriormente questo effetto. Il prolungamento dell'intervallo QT può esporre i pazienti al rischio di un esito fatale.

Tasigna deve essere utilizzato con cautela in pazienti che hanno o che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento del QTc, come quelli:

- con sindrome congenita del QT lungo
- con malattia cardiaca non controllata o significativa incluso infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o bradicardia clinicamente significativa.
- in trattamento con farmaci antiaritmici o altre sostanze che possono provocare un prolungamento del QT.

E' consigliabile uno stretto monitoraggio dell'effetto sull'intervallo QTc e si raccomanda di effettuare un ECG basale prima di iniziare la terapia con Tasigna e come indicato clinicamente. L'ipokaliemia o l'ipomagnesemia devono essere corrette prima della somministrazione di Tasigna e controllate periodicamente durante la terapia.

Morte improvvisa

In pazienti con LMC in fase cronica e accelerata resistenti e intolleranti ad imatinib con storia precedente di malattia cardiaca o significativi fattori di rischio cardiaco sono stati riportati casi non comuni (0,1-1%) di morti improvvise. In aggiunta al tumore di base erano anche frequentemente presenti co-morbidità e trattamenti concomitanti. Anomalie della ripolarizzazione ventricolare possono essere state dei fattori contribuenti. Non sono stati riportati casi di morte improvvisa nello studio di fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica.

Ritenzione idrica e edema

In uno studio di Fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi sono state osservate con frequenza non comune (0,1-1%) gravi forme di ritenzione idrica come versamento pleurico, edema polmonare, e versamento pericardico. Eventi simili sono stati osservati in segnalazioni post-marketing. Un aumento di peso rapido e inatteso deve essere attentamente indagato. Se durante il trattamento con nilotinib appaiono segni di grave ritenzione idrica, l'eziologia deve essere valutata e i pazienti devono essere trattati di conseguenza (vedere il paragrafo 4.2 per le istruzioni sulla gestione delle tossicità non ematologiche).

Eventi cardiovascolari

Eventi cardiovascolari sono stati riportati in uno studio randomizzato di Fase III in pazienti con LMC di nuova diagnosi e in segnalazioni post-marketing. In questo studio clinico, con un tempo mediano di trattamento di 60,5 mesi, gli eventi cardiovascolari di grado 3-4 includevano arteriopatia periferica ostruttiva (1,4% e 1,1% rispettivamente con nilotinib 300 mg e 400 mg due volte al giorno), cardiopatia ischemica (2,2% e 6,1% rispettivamente con nilotinib 300 mg e 400 mg due volte al giorno), ed eventi ischemici cerebrovascolari (1,1% e 2,2% rispettivamente con nilotinib 300 mg e 400 mg due volte al giorno). I pazienti devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico se avvertono segni acuti o sintomi di eventi cardiovascolari. In accordo con le linee guida standard, durante la terapia con Tasigna deve essere valutata la condizione cardiovascolare dei pazienti e devono essere monitorati e attivamente gestiti i fattori di rischio cardiovascolare. Una appropriata terapia deve essere prescritta per la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare (vedere il paragrafo 4.2 per le istruzioni sulla gestione delle tossicità non ematologiche).

Riattivazione della epatite B

La riattivazione della epatite B nei pazienti che sono portatori cronici di questo virus si è verificata dopo che questi pazienti hanno ricevuto gli inibitori della tirosina-chinasi Bcr-Abl. Alcuni casi hanno portato a insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale.

I pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV prima di cominciare il trattamento con Tasigna. Gli esperti delle malattie epatiche e del trattamento dell'epatite B devono essere consultati prima che il trattamento venga iniziato in pazienti con sierologia positiva all'epatite B (inclusi quelli con malattia attiva) e per pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV durante il trattamento. I portatori di HBV che richiedono il trattamento con Tasigna devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi dell'infezione attiva da HBV per tutto il corso della terapia e per alcuni mesi dopo la fine della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio speciale dei pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile

Eleggibilità per l'interruzione del trattamento

I pazienti eleggibili per i quali è confermata l'espressione dei trascritti tipici di BCR-ABL, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, possono essere considerati per l'interruzione del trattamento. I pazienti devono avere i trascritti tipici di BCR-ABL per permettere la quantificazione di BCR-ABL, la valutazione della profondità della risposta molecolare, e la determinazione di una possibile perdita della remissione molecolare dopo interruzione del trattamento con Tasigna.

Monitoraggio dei pazienti che hanno interrotto la terapia

Nei pazienti eleggibili per l'interruzione del trattamento deve essere effettuato un monitoraggio frequente dei livelli del trascritto di BCR-ABL tramite un test diagnostico quantitativo validato per misurare livelli di risposta molecolare con una sensibilità minima pari a MR4.5 ($MR4.5 = BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ IS). I livelli di trascritto di BCR-ABL devono essere valutati prima e durante l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

La perdita della risposta molecolare maggiore ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$ IS) o la perdita confermata della MR4 (due misurazioni consecutive separate da almeno 4 settimane che mostrino perdita della MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$ IS)) determineranno la ripresa del trattamento entro 4 settimane da quando si è verificata la perdita della remissione. Una recidiva molecolare può verificarsi durante la fase libera da trattamento, e non sono ancora disponibili dati sugli esiti a lungo termine. Pertanto è cruciale eseguire un monitoraggio frequente dei livelli di trascritto di BCR-ABL e dell'emocromo completo con formula in modo da rilevare una possibile perdita della remissione (vedere paragrafo 4.2). Per i pazienti che non riescono a raggiungere la MMR dopo tre mesi dalla ripresa del trattamento, deve essere eseguito un test mutazionale del dominio della chinasi BCR-ABL.

Esami di laboratorio e monitoraggio

Lipidi nel sangue

In uno studio di fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi, l'1,1% dei pazienti trattati con nilotinib 400 mg due volte al giorno ha mostrato un aumento del colesterolo totale di grado 3-4; nessun aumento di grado 3-4 è stato tuttavia osservato nel gruppo trattato con nilotinib 300 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di determinare i profili lipidici prima di iniziare il trattamento con Tasigna, valutarli al terzo e sesto mese dopo l'inizio della terapia e almeno annualmente durante la terapia cronica (vedere paragrafo 4.2). Se è necessario un inibitore dell'HMG-CoA reduttasi (un agente ipolipemizzante), prima di iniziare il trattamento, fare riferimento al paragrafo 4.5 poiché alcuni inibitori dell'HMG-CoA reduttasi sono anche metabolizzati dal CYP3A4.

Glucosio nel sangue

In uno studio di fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi, il 6,9% e il 7,2% dei pazienti trattati rispettivamente con nilotinib 400 mg due volte al giorno e nilotinib 300 mg due volte al giorno ha mostrato un aumento del glucosio nel sangue di grado 3-4. Si raccomanda di valutare i livelli di glucosio prima di iniziare il trattamento con Tasigna e di monitorarli durante il trattamento, come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2). Se i risultati delle analisi giustificano una terapia, i medici devono seguire le loro pratiche standard locali e le linee guida di trattamento.

Interazioni con altri medicinali

La somministrazione di Tasigna con farmaci che sono forti inibitori del CYP3A4 (inclusi, ma non solo, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, ritonavir) deve essere evitata. Nel caso il trattamento con qualsiasi di questi farmaci sia necessario, si raccomanda, se possibile, di interrompere la terapia con Tasigna (vedere paragrafo 4.5). Nel caso non sia possibile una transitoria interruzione del trattamento, è indicato uno stretto monitoraggio dell'individuo per il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2).

E' probabile che l'uso concomitante di Tasigna con medicinali che sono potenti induttori del CYP3A4 (ad es. fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) riduca l'esposizione a nilotinib in maniera clinicamente rilevante. Pertanto, in pazienti in trattamento con Tasigna, deve essere scelta la somministrazione concomitante di agenti terapeutici alternativi con minor potenziale di induzione del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Effetto del cibo

La biodisponibilità di nilotinib è aumentata dal cibo. Tasigna non deve essere somministrato insieme al cibo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5) e deve essere assunto 2 ore dopo un pasto. Nessun cibo deve essere assunto per almeno un'ora dopo l'assunzione della dose. Devono essere evitati succo di pompelmo e altri cibi che notoriamente inibiscono il CYP3A4. Per i pazienti che non riescono a deglutire le capsule rigide, il contenuto di ogni capsula rigida può essere disperso in un cucchiaino da tè di passata di mela e deve essere assunto immediatamente. Non deve essere utilizzato più di un cucchiaino da tè di passata di mela e nessun altro cibo oltre alla passata di mela (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

L'insufficienza epatica ha un modesto effetto sulla farmacocinetica di nilotinib. In pazienti con insufficienza epatica di natura lieve, moderata o grave, la somministrazione di una dose singola di 200 mg di nilotinib ha determinato un aumento dell'AUC rispettivamente del 35%, 35%, e 19%, in confronto al gruppo di controllo di soggetti con funzione epatica normale. Il C_{max} di nilotinib allo steady-state è previsto aumentare rispettivamente del 29%, 18% e 22%. Negli studi clinici sono stati esclusi pazienti con valori di alanina transaminasi (ALT) e/o aspartato transaminasi (AST) $>2,5$ ($o >5$, se correlati alla malattia) volte oltre il limite superiore dell'intervallo di normalità e/o valori di bilirubina totale $>1,5$ volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. Il metabolismo di nilotinib è prevalentemente epatico. Pertanto i pazienti con insufficienza epatica possono avere una maggior esposizione a nilotinib e debbono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Lipasi sierica

E' stato osservato un aumento dei valori di lipasi sierica. Si raccomanda cautela nei pazienti con storia pregressa di pancreatite. Nel caso che gli aumenti della lipasi siano accompagnati da sintomi addominali, si deve interrompere il trattamento con Tasigna e prendere in considerazione misure diagnostiche appropriate per escludere la pancreatite.

Gastrectomia totale

Nei pazienti con gastrectomia totale la biodisponibilità di nilotinib può essere ridotta (vedere paragrafo 5.2). Controlli più frequenti di questi pazienti devono essere presi in considerazione.

Sindrome da lisi tumorale

A causa del possibile verificarsi della sindrome da lisi tumorale (TLS) prima di iniziare la terapia con Tasigna si raccomanda la correzione di una disidratazione clinicamente significativa e il trattamento di alti livelli di acido urico (vedere paragrafo 4.8).

Lattosio

Tasigna capsule rigide contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Tasigna può essere somministrato in combinazione, se clinicamente indicato, con fattori di crescita ematopoietica come l'eritropoietina o il fattore di crescita granulocitario (G-CSF). Esso può essere somministrato, se clinicamente indicato, con idrossiurea o anagrelide.

Nilotinib è metabolizzato prevalentemente nel fegato ed è anche un substrato per la pompa di efflusso multifarmaco, P-glicoproteina (P-gp). Pertanto l'assorbimento e la successiva eliminazione di nilotinib assorbito per via sistemica possono essere influenzati da sostanze che interferiscono con il CYP3A4 e/o la P-gp.

Sostanze che possono aumentare le concentrazioni sieriche di nilotinib

La somministrazione concomitante di nilotinib con imatinib (substrato e modulatore della P-gp e del CYP3A4), ha avuto un leggero effetto inibitore sul CYP3A4 e/o sulla P-gp. L'AUC di imatinib è aumentata del 18%-39%, e l'AUC di nilotinib è aumentata del 18%-40%. È improbabile che questi cambiamenti siano clinicamente importanti.

L'esposizione a nilotinib in soggetti sani era aumentata di 3 volte quando il farmaco veniva somministrato insieme a ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4. Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 inclusi ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, ritonavir, claritromicina e telitromicina, deve pertanto essere evitato (vedere paragrafo 4.4). Anche con moderati inibitori del CYP3A4 è possibile avere una maggiore esposizione a nilotinib. Devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi con nessuna o minima inibizione del CYP3A4.

Sostanze che possono diminuire le concentrazioni sieriche di nilotinib

Rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, diminuisce la C_{max} di nilotinib del 64% e riduce l'AUC di nilotinib dell'80%. Rifampicina e nilotinib non devono essere usati contemporaneamente.

E' altrettanto probabile che la somministrazione contemporanea di altri medicinali che inducono il CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e erba di San Giovanni) riduca l'esposizione a nilotinib in maniera clinicamente significativa. In pazienti in cui sono indicati farmaci induttori del CYP3A4, devono essere scelti agenti alternativi con minor potenziale di induzione enzimatica.

Nilotinib ha una solubilità pH dipendente, con una più bassa solubilità a un pH più alto. In soggetti sani trattati con esomeprazolo 40 mg una volta al giorno per 5 giorni, il pH gastrico era marcatamente aumentato, ma l'assorbimento di nilotinib era diminuito solo modestamente (diminuzione della C_{max} del 27% e diminuzione dell'AUC_{0-∞} del 34%). Quando necessario, nilotinib può essere usato in concomitanza con esomeprazolo o altri inibitori della pompa protonica.

In uno studio in soggetti sani, non è stata osservata alcuna variazione significativa nella farmacocinetica di nilotinib quando una dose singola di 400 mg di Tasigna è stata somministrata 10 ore dopo e 2 ore prima di famotidina. Pertanto, quando è necessario l'uso concomitante di un bloccante H₂, questo può essere somministrato circa 10 ore prima e circa 2 ore dopo la dose di Tasigna.

Nello stesso studio citato sopra, anche la somministrazione di un antiacido (alluminio idrossido, magnesio idrossido/simeticone) 2 ore prima o dopo una dose singola di 400 mg di Tasigna non ha alterato la farmacocinetica di nilotinib. Pertanto, se necessario, un antiacido può essere somministrato circa 2 ore prima o circa 2 ore dopo la dose di Tasigna.

Sostanze le cui concentrazioni sistemiche possono essere alterate da nilotinib

In vitro, nilotinib è un inibitore relativamente potente di CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e di UGT1A1, con un valore di K_i più basso per CYP2C9 ($K_i=0,13$ microM).

Uno studio di interazione farmacologica a dose singola in soggetti sani con warfarin 25 mg, un substrato sensibile del CYP2C9, e nilotinib 800 mg non ha dato luogo ad alcun cambiamento nei parametri farmacocinetici o farmacodinamici di warfarin misurati come tempo di protrombina (PT) e rapporto normalizzato internazionale (INR). Non ci sono dati allo steady-state. Questo studio suggerisce che una interazione farmacologica clinicamente significativa tra nilotinib e warfarin sia poco probabile fino alla dose di 25 mg di warfarin. A causa della mancanza di dati allo steady-state, si raccomanda un controllo dei marcatori farmacodinamici di warfarin (INR o PT) dopo l'inizio della terapia con nilotinib (almeno durante le prime 2 settimane).

In pazienti con LMC, nilotinib somministrato alla dose di 400 mg due volte al giorno per 12 giorni ha aumentato rispettivamente di 2,6 volte e 2,0 volte l'esposizione sistemica (AUC e C_{max}) di midazolam (un substrato del CYP3A4) somministrato per via orale. Nilotinib è un moderato inibitore del CYP3A4. Di conseguenza, l'esposizione sistemica di altri farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A4 (ad esempio alcuni inibitori dell'HMG CoA reduttasi) può essere aumentata quando somministrati in concomitanza con nilotinib. Può essere necessario un appropriato monitoraggio e un aggiustamento della dose per i farmaci che sono substrati del CYP3A4 e che hanno una ristretta finestra terapeutica (compresi ma non limitati a alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, sirolimus e tacrolimus) quando somministrati in concomitanza con nilotinib.

Medicinali antiaritmici e altre sostanze che possono prolungare l'intervallo QT

Nilotinib deve essere utilizzato con cautela in pazienti che hanno o possono sviluppare prolungamento dell'intervallo QT, inclusi quei pazienti che assumono medicinali antiaritmici come amiodarone, disopiramide, procainamide, chinidina e sotalolo o altri medicinali che possono portare ad un prolungamento del QT come cloroquina, alofantrina, claritromicina, aloperidolo, metadone e moxifloxacina (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni con il cibo

L'assorbimento e la biodisponibilità di Tasigna sono aumentate se viene assunto con cibo, dando luogo a concentrazioni sieriche più alte (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2). Il succo di pompelmo e altri cibi noti per inibire il CYP3A4 devono essere evitati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive molto efficaci durante il trattamento con Tasigna e fino a due settimane dopo la fine del trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di nilotinib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tasigna non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni della donna rendano necessario il trattamento con nilotinib. Se viene utilizzato durante la gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Se una donna in trattamento con nilotinib dovesse prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza, l'interruzione del trattamento può essere valutata sulla base dei criteri di eleggibilità per l'interruzione del trattamento descritti nei paragrafi 4.2 e 4.4. I dati sulla gravidanza in pazienti durante il periodo di remissione libera da trattamento (TFR) sono limitati. Nel caso in cui sia pianificata una gravidanza durante la fase di TFR, la paziente deve essere informata della potenziale necessità di riprendere il trattamento con Tasigna durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Allattamento

Non è noto se nilotinib sia escreto nel latte materno. Dati tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di nilotinib nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Tasigna non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato un effetto sulla fertilità nei ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pazienti che accusano capogiri, astenia, alterazione della vista o altri effetti indesiderati con un potenziale impatto sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari in modo sicuro devono astenersi da queste attività fino a quando gli effetti indesiderati persistono (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati descritti di seguito riflettono l'esposizione a Tasigna in un totale di 717 pazienti da uno studio randomizzato di fase III condotto in pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) di nuova diagnosi in fase cronica trattati con la dose raccomandata di 300 mg due volte al giorno (n=279) e da uno studio multicentrico in aperto di fase II in pazienti con LMC in fase cronica (n=321) e in fase accelerata (n=137) resistenti o intolleranti ad imatinib trattati con la dose raccomandata di 400 mg due volte al giorno. Informazioni di sicurezza sono fornite anche da due studi sull'interruzione del trattamento con Tasigna.

Nei pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica

La durata mediana dell'esposizione è stata di 60,5 mesi (intervallo 0,1-70,8 mesi).

Le più frequenti ($\geq 10\%$) reazioni avverse non ematologiche sono state eruzione cutanea, prurito, cefalea, nausea, stanchezza, alopecia, mialgia e dolore addominale superiore. La maggior parte di queste reazioni avverse è stata di gravità da lieve a moderata. Stipsi, secchezza della cute, astenia, spasmi muscolari, diarrea, artralgia, dolore addominale, vomito ed edema periferico sono stati osservati meno comunemente ($< 10\%$ e $\geq 5\%$), sono stati di gravità da lieve a moderata, gestibili e generalmente non hanno richiesto una riduzione della dose.

Le tossicità ematologiche emerse con il trattamento comprendono mielosoppressione: trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) ed anemia (8%). Le reazioni avverse biochimiche includono aumento dell'alanina aminotransferasi (24%), iperbilirubinemia (16%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (12%), aumento della lipasi (11%), aumento della bilirubinemia (10%), iperglicemia (4%), ipercolesterolemia (3%) e ipertrigliceridemia ($< 1\%$). Versamenti pleurici e pericardici, indipendentemente dalla relazione di causalità, si sono verificati rispettivamente nel 2% e in $< 1\%$ dei pazienti in trattamento con Tasigna 300 mg due volte al giorno. Emorragie gastrointestinali, indipendentemente dalla relazione di causalità, sono state riportate nel 3% di questi pazienti.

La variazione media rispetto al basale dell'intervallo QTcF allo steady state era di 6 msec. Nessun paziente ha avuto un QTcF assoluto > 500 msec durante il trattamento con il farmaco in studio. Un aumento rispetto al basale del QTcF superiore a 60 msec è stato osservato in $< 1\%$ dei pazienti durante il trattamento con il farmaco in studio. Non sono state osservate morti improvvise o episodi di torsione di punta (transitoria o sostenuta). Non è stata osservata riduzione rispetto al basale della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) media durante tutto il trattamento. Nessun paziente ha avuto una LVEF $< 45\%$ durante il trattamento nè una riduzione assoluta della LVEF superiore al 15%.

La sospensione della terapia dovuta a reazioni avverse al farmaco è stata osservata nel 10% dei pazienti.

Nei pazienti resistenti o intolleranti ad imatinib con LMC in fase cronica e in fase accelerata

I dati descritti di seguito riflettono l'esposizione a Tasigna in 458 pazienti in uno studio multicentrico in aperto di Fase II in pazienti resistenti o intolleranti ad imatinib con LMC in fase cronica (n=321) e in fase accelerata (n=137) trattati alla dose raccomandata di 400 mg due volte al giorno.

I più frequenti ($\geq 10\%$) eventi avversi non ematologici correlati al farmaco sono stati eruzione cutanea, prurito, nausea, stanchezza, mal di testa, vomito, mialgia, stipsi e diarrea. La maggior parte di questi eventi avversi è stato di gravità da lieve a moderata. Alopecia, spasmi muscolari, diminuzione dell'appetito, artralgia, dolore addominale, dolore alle ossa, edema periferico, astenia, dolore addominale superiore, secchezza della cute, eritema e dolore alle estremità sono stati osservati meno comunemente ($< 10\%$ e $\geq 5\%$) e sono stati di gravità da lieve a moderata (Grado 1 o 2). La sospensione della terapia dovuta a reazioni avverse al farmaco è stata osservata nel 16% dei pazienti in fase cronica e nel 10% dei pazienti in fase accelerata.

Le tossicità ematologiche emerse con il trattamento comprendono mielosoppressione: trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) ed anemia (14%). Versamenti pleurici e pericardici così come complicanze da ritenzione idrica si sono verificate in $< 1\%$ di pazienti in trattamento con Tasigna. Insufficienza cardiaca è stata osservata in $< 1\%$ dei pazienti. Emorragie gastrointestinali e del SNC sono state riportate rispettivamente nell'1% e in $< 1\%$ dei pazienti.

Un QTcF superiore a 500 msec è stato osservato in $< 1\%$ di pazienti. Non sono stati osservati episodi di torsione di punta (transitoria o sostenuta).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classe di frequenza utilizzando le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici di Tasigna

Le reazioni avverse non ematologiche (escluse le anomalie di laboratorio) che sono riportate in almeno il 5% dei pazienti negli studi clinici con Tasigna, che sono alla base delle indicazioni approvate, sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2 Reazioni avverse non-ematologiche ($\geq 5\%$ di tutti i pazienti)*

	LMC-CP di nuova diagnosi 300 mg due volte al giorno n=279			LMC-CP e LMC-AP resistente o intollerante ad imatinib 400 mg due volte al giorno n=458				
	Analisi a 60 mesi			Analisi a 24 mesi				
Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Frequenza	Tutti i gradi	Grado 3-4	Frequenza	Tutti i gradi	Grado 3-4	LMC- CP n=321 Grado 3-4	LMC- AP n=137 Grado 3-4
		%	%		%	%	%	%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione								
Diminuzione dell'appetito **	Comune	4	0	Comune	8	< 1	< 1	0
Patologie del sistema nervoso								
Cefalea	Molto comune	16	2	Molto comune	15	1	2	< 1

Patologie gastrointestinali								
Nausea	Molto comune	14	<1	Molto comune	20	<1	<1	<1
Stipsi	Comune	10	0	Molto comune	12	<1	<1	0
Diarrea	Comune	9	<1	Molto comune	11	2	2	<1
Vomito	Comune	6	0	Molto comune	10	<1	<1	0
Dolore addominale superiore	Molto comune	10	1	Comune	5	<1	<1	0
Dolore addominale	Comune	6	0	Comune	6	<1	<1	<1
Dispepsia	Comune	5	0	Comune	3	0	0	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo								
Eruzione cutanea	Molto comune	33	<1	Molto comune	28	1	2	0
Prurito	Molto comune	18	<1	Molto comune	24	<1	<1	0
Alopecia	Molto comune	10	0	Comune	9	0	0	0
Secchezza della cute	Comune	10	0	Comune	5	0	0	0
Eritema	Comune	3	0	Comune	5	<1	<1	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo								
Mialgia	Molto comune	10	<1	Molto comune	10	<1	<1	<1
Spasmi muscolari	Comune	9	0	Comune	8	<1	<1	0
Artralgia	Comune	8	<1	Comune	7	<1	1	0
Dolore osseo	Comune	4	0	Comune	6	<1	<1	0
Dolore alle estremità	Comune	5	<1	Comune	5	<1	<1	<1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione								
Stanchezza	Molto comune	12	0	Molto comune	17	1	1	<1
Astenia	Comune	9	<1	Comune	6	<1	0	<1
Edema periferico	Comune	5	<1	Comune	6	0	0	0

* Le percentuali sono arrotondate al numero intero per la presentazione in questa tabella. Tuttavia, le percentuali con una precisione di un decimale sono utilizzate per identificare i termini con una frequenza di almeno il 5% e per classificare i termini secondo le categorie di frequenza.

**Include anche il termine preferito anoressia

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate nei pazienti negli studi clinici con Tasigna, che sono alla base delle indicazioni approvate, con una frequenza inferiore al 5%. Per le anomalie di laboratorio, sono anche riportate le reazioni avverse molto comuni non incluse in Tabella 2. Queste reazioni avverse sono incluse sulla base della rilevanza clinica.

Infezioni ed infestazioni:

Comune: follicolite, infezione delle vie respiratorie superiori (incluse faringite, nasofaringite, rinite).
Non comune: polmonite, infezione del tratto urinario, gastroenterite, bronchite, infezione da herpes virus, candidosi (inclusa candidosi orale).
Frequenza non nota: sepsi, ascesso sottocutaneo, ascesso anale, foruncolo, tigna del piede, riattivazione della epatite B.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):

Comune: papilloma della cute.
Frequenza non nota: papilloma orale, paraproteinemia.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Comune: leucopenia, eosinofilia, neutropenia febbrile, pancitopenia, linfopenia.
Non comune: trombocitemia, leucocitosi.

Disturbi del sistema immunitario:

Frequenza non nota: ipersensibilità.

Patologie endocrine:

Non comune: ipertiroidismo, ipotiroidismo.
Frequenza non nota: iperparatiroidismo secondario, tiroidite.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto comune: ipofosfatemia (inclusa diminuzione della fosfatemia).
Comune: sbilancio elettrolitico (incluso ipomagnesemia, iperkaliemia, ipokaliemia, iponatremia, ipocalcemia, ipercalcemia, iperfosfatemia), diabete mellito, iperglicemia, ipercolesterolemia, iperlipidemia, ipertrigliceridemia.
Non comune: disidratazione, aumento dell'appetito, gotta, dislipidemia.
Frequenza non nota: iperuricemia, ipoglicemia.

Disturbi psichiatrici:

Comune: depressione, insonnia, ansia.
Frequenza non nota: disorientamento, stato confusionale, amnesia, disforia.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiri, neuropatia periferica, ipoestesia, parestesia.
Non comune: emorragia intracranica, ictus ischemico, attacco ischemico transitorio, infarto cerebrale, emicrania, perdita di coscienza (incluso sincope), tremori, disturbi dell'attenzione, iperestesia.
Frequenza non nota: ictus, edema cerebrale, neurite ottica, letargia, disestesia, sindrome delle gambe senza riposo.

Patologie dell'occhio:

Comune: emorragia oculare, edema periorbitale, prurito oculare, congiuntivite, secchezza oculare (inclusa xeroftalmia).
Non comune: compromissione della vista, visione offuscata, emorragia congiuntivale, riduzione dell'acuità visiva, edema della palpebra, fotopsia, iperemia (sclerale, congiuntivale, oculare), irritazione oculare.
Frequenza non nota: papilledema, corioretinopatia, diplopia, fotofobia, edema oculare, blefarite, dolore oculare, congiuntivite allergica, affezione della superficie oculare.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Comune: vertigini.
Frequenza non nota: compromissione dell'udito, dolore alle orecchie, acufeni.

Patologie cardiache:

Comune: angina pectoris, aritmia (incluso blocco atrioventricolare, flutter cardiaco, extrasistoli, tachicardia, fibrillazione atriale, bradicardia), palpitazioni, prolungamento del QT all'elettrocardiogramma.

Non comune: insufficienza cardiaca, infarto miocardico, malattia coronarica, soffio cardiaco, versamento pericardico, cianosi.

Frequenza non nota: disfunzione ventricolare, pericardite, diminuzione della frazione di eiezione.

Patologie vascolari:

Comune: ipertensione, vampate, stenosi arteriosa periferica.

Non comune: crisi ipertensive, arteriopatía periferica ostruttiva, claudicatio intermittens, stenosi arteriosa periferica, ematoma, arteriosclerosi.

Frequenza non nota: shock emorragico, ipotensione, trombosi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: dispnea, dispnea da sforzo, epistassi, tosse, disfonia.

Non comune: edema polmonare, versamento pleurico, sindrome interstiziale polmonare, dolore pleurítico, pleurite, dolore faringolaringeo, irritazione della gola.

Frequenza non nota: ipertensione polmonare, respiro affannoso, dolore orofaringeo.

Patologie gastrointestinali:

Comune: pancreatite, disturbi addominali, distensione addominale, disgeusia, flatulenza.

Non comune: emorragia gastrointestinale, melena, ulcerazioni alla bocca, reflusso gastroesofageo, stomatite, dolore esofageo, secchezza della bocca, gastrite, sensibilità dei denti.

Frequenza non nota: ulcera gastrointestinale perforata, emorragia retroperitoneale, ematemesi, ulcera gastrica, esofagite ulcerativa, subileo, enterocolite, emorroidi, ernia iatale, emorragia rettale, gengivite.

Patologie epatobiliari:

Molto comune: iperbilirubinemia (incluso aumento della bilirubina ematica).

Comune: funzione epatica anormale.

Non comune: epatotossicità, epatite tossica, ittero.

Frequenza non nota: colestasi, epatomegalia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: sudorazioni notturne, eczema, orticaria, iperidrosi, contusione, acne, dermatite (incluse allergica, esfoliativa e acneiforme).

Non comune: eruzione cutanea esfoliativa, eruzione da farmaco, dolore cutaneo, ecchimosi, edema facciale.

Frequenza non nota: eritema multiforme, eritema nodoso, ulcerazione cutanea, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, petecchia, fotosensibilità, vescicole, cisti del derma, iperplasia sebacea, atrofia cutanea, alterazione del colore della cute, esfoliazione cutanea, iperpigmentazione cutanea, ipertrofia cutanea, ipercheratosi, psoriasi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: dolore toracico muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico, dolore alla schiena, dolore al fianco, dolore al collo, debolezza muscolare.

Non comune: rigidità muscoloscheletrica, gonfiore articolare.

Frequenza non nota: artrite.

Patologie renali e urinarie:

Comune: pollachiuria.

Non comune: disuria, urgenza della minzione, nicturia.

Frequenza non nota: insufficienza renale, ematuria, incontinenza urinaria, cromaturia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: dolore al seno, ginecomastia, disfunzione erettile.

Frequenza non nota: indurimento del seno, menorragia, gonfiore del capezzolo.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: dolore toracico (incluso dolore toracico non cardiaco), dolore, piresia, disturbo toracico, malessere.

Non comune: edema facciale, edema gravitazionale, malattia simil-influenzale, brividi, sensazione di variazione della temperatura corporea (incluse sensazione di calore, sensazione di freddo).

Frequenza non nota: edema localizzato.

Esami diagnostici:

Molto comune: aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della lipasi, aumento delle lipoproteine del colesterolo (incluse quelle a bassa densità e ad alta densità), aumento del colesterolo totale, aumento della trigliceridemia.

Comune: diminuzione dell'emoglobina, aumento dell'amilasi ematica, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento della creatinina fosfochinasi ematica, diminuzione del peso, aumento del peso, aumento dell'insulinemia, diminuzione delle globuline.

Non comune: aumento della lattato deidrogenasi ematica, diminuzione della glicemia, aumento dell'azotemia.

Frequenza non nota: aumento della troponina, aumento della bilirubina ematica non coniugata, diminuzione dell'insulinemia, diminuzione del peptide C dell'insulina, aumento dell'ormone paratiroideo ematico.

Anomalie clinicamente rilevanti o gravi dei valori di laboratorio ematologici o biochimici sono presentate nella Tabella 3.

Tabella 3 Anomalie di laboratorio di grado 3-4*

	LMC-CP di nuova diagnosi 300 mg due volte al giorno	LMC-CP e LMC-AP resistente o intollerante ad imatinib 400 mg due volte al giorno	
	n=279 (%)	LMC-CP n=321 (%)	LMC-AP n=137 (%)
Parametri ematologici			
Mielosoppressione			
- Neutropenia	12	31	42
- Trombocitopenia	10	30	42
- Anemia	4	11	27
Parametri biochimici			
- Creatinina elevata	0	1	<1
- Lipasi elevata	9	18	18
- SGOT (AST) elevata	1	3	2
- SGPT (ALT) elevata	4	4	4
- Ipofosfemia	7	17	15
- Bilirubina elevata (totale)	4	7	9
- Glucosio elevato	7	12	6
- Colesterolo elevato (totale)	0	**	**
- Trigliceridi elevati	0	**	**

*Le percentuali con una precisione di un decimale sono utilizzate e arrotondate al numero intero per la presentazione in questa tabella.

**Parametri non raccolti.

Interruzione del trattamento in pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile

Successivamente all'interruzione della terapia con Tasigna nel contesto del periodo di remissione libera da trattamento (TFR), i pazienti possono presentare sintomi muscoloscheletrici più frequentemente rispetto alla fase precedente l'interruzione del trattamento, ad esempio mialgia, dolore alle estremità, artralgia, dolore osseo, dolore spinale o dolore muscoloscheletrico.

In uno studio clinico di fase II in pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica (N=190), sintomi muscoloscheletrici sono stati riportati entro un anno dall'interruzione di Tasigna nel 24,7% contro il 16,3% nel precedente anno in trattamento con Tasigna.

In uno studio clinico di fase II in pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica in trattamento con Tasigna e precedentemente trattati con imatinib (N=126), i sintomi muscoloscheletrici sono stati riportati entro un anno dall'interruzione nel 42,1% contro il 14,3% nel precedente anno in trattamento con Tasigna.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Morte improvvisa

Casi non comuni (0,1-1%) di morti improvvise sono stati riportati in studi clinici con Tasigna e/o in programmi di uso compassionevole in pazienti con LMC in fase cronica o fase accelerata resistenti o intolleranti ad imatinib con una storia precedente di malattia cardiaca o significativi fattori di rischio cardiaco (vedere paragrafo 4.4).

Riattivazione della epatite B

La riattivazione dell'epatite B è stata riportata in associazione con Bcr-Abl TKIs. Alcuni casi hanno avuto come conseguenza insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Esperienza postmarketing

Le seguenti reazioni avverse derivano dall'esperienza post-marketing con Tasigna tramite segnalazioni spontanee, casi pubblicati, programmi di accesso allargato, e studi clinici diversi dagli studi registrativi internazionali. Poiché tali reazioni sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni non note, non è sempre possibile stimarne in modo affidabile la frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione a nilotinib.

Frequenza rara: Casi di sindrome da lisi tumorale sono stati riportati in pazienti trattati con Tasigna.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono state riportate segnalazioni isolate di sovradosaggio intenzionale con nilotinib, dove un numero non specificato di capsule rigide di Tasigna è stato ingerito in concomitanza con alcol e altri medicinali. Gli eventi includevano neutropenia, vomito e sonnolenza. Non sono state riportate modificazioni dell'ECG o epatotossicità. Gli esiti sono stati riportati come risolti.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere osservato e deve essere fornito un appropriato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della protein chinasi, codice ATC: L01XE08

Nilotinib è un potente inibitore dell'attività della tirosin chinasi ABL dell'oncoproteina BCR-ABL sia nelle linee cellulari che nelle cellule leucemiche primarie positive al cromosoma Philadelphia. La sostanza si lega con alta affinità al sito di legame dell'ATP in modo tale da essere un potente inibitore della BCR-ABL wild-type e mantiene l'attività contro 32/33 forme mutanti di BCR-ABL resistenti ad imatinib. Come conseguenza di questa attività biochimica, nilotinib inibisce selettivamente la proliferazione e induce l'apoptosi nelle linee cellulari e nelle cellule leucemiche primarie positive al cromosoma Philadelphia nei pazienti con LMC. In modelli murini di LMC, nilotinib come agente singolo riduce il carico tumorale e prolunga la sopravvivenza dopo somministrazione orale.

Nilotinib ha scarso o nessun effetto contro la maggior parte delle altre protein chinasi esaminate, inclusa la Src, ad eccezione dei recettori delle chinasi PDGF, KIT ed Ephrin, che Tasigna inibisce a concentrazioni nell'ambito dell'intervallo raggiunto dopo somministrazione orale alle dosi terapeutiche raccomandate per il trattamento della LMC (vedere Tabella 4).

Tabella 4 Profilo dell'attività chinastica di nilotinib (fosforilazione IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Studi clinici nella LMC di nuova diagnosi in fase cronica

E' stato condotto uno studio in aperto, randomizzato, multicentrico di Fase III per determinare l'efficacia di nilotinib verso imatinib in 846 pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica confermata citogeneticamente. I pazienti avevano ottenuto la diagnosi della malattia entro 6 mesi dall'entrata in studio e non erano stati precedentemente trattati, ad eccezione di idrossiurea e/o anagrelide. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 per ricevere sia nilotinib 300 mg due volte al giorno (n=282), nilotinib 400 mg due volte al giorno (n=281) o imatinib 400 mg/die (n=283). I pazienti randomizzati sono stati stratificati secondo la scala di rischio Sokal al momento della diagnosi.

Le caratteristiche al basale erano ben bilanciate tra i tre bracci di trattamento. L'età mediana era 47 anni in entrambi i bracci di nilotinib e 46 anni nel braccio di imatinib, con rispettivamente il 12,8%, il 10,0% e il 12,4% dei pazienti di età ≥65 anni nei bracci di trattamento con nilotinib 300 mg due volte al giorno, nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib 400 mg/die. Il numero dei pazienti maschi è leggermente superiore a quello delle femmine (56,0%, 62,3% e 55,8% rispettivamente nei bracci di nilotinib 300 mg due volte al giorno, nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib 400 mg/die). Più del 60% di tutti i pazienti è di razza caucasica e il 25% di tutti i pazienti è di razza asiatica.

L'analisi primaria dei dati era prevista quando tutti gli 846 pazienti avevano completato i 12 mesi di trattamento (o lo avevano interrotto precocemente). Le analisi successive corrispondono a quando i pazienti avevano completato i 24, 36, 48, 60 e 72 mesi di trattamento (o lo avevano interrotto prematuramente). Il tempo mediano di trattamento è stato circa di 70 mesi nei gruppi di trattamento con nilotinib e di 64 mesi nel gruppo con imatinib. La mediana dell'intensità della dose effettiva è stata di 593 mg/die per nilotinib 300 mg due volte al giorno, 772 mg/die per nilotinib 400 mg due volte al giorno e 400 mg/die per imatinib 400 mg/die. Questo studio è in corso.

L'endpoint primario di efficacia era la risposta molecolare maggiore (MMR) a 12 mesi. La MMR è stata definita come percentuale di BCR-ABL/ABL ≤0,1% secondo la scala internazionale (IS) misurata mediante RQ-PCR, che corrisponde alla riduzione ≥3 logaritmi del trascritto di BCR-ABL rispetto al basale standardizzato. Il tasso di MMR a 12 mesi era superiore per nilotinib 300 mg due volte al giorno rispetto a imatinib 400 mg/die in maniera statisticamente significativa (44,3% verso 22,3%, p<0,0001). Il tasso di MMR a 12 mesi era superiore anche per nilotinib 400 mg due volte al giorno rispetto a imatinib 400 mg/die in maniera statisticamente significativa (42,7% verso 22,3%, p<0,0001).

I tassi di MMR a 3, 6, 9 e 12 mesi erano 8,9%, 33,0%, 43,3% e 44,3% per nilotinib 300 mg due volte al giorno, 5,0%, 29,5%, 38,1% e 42,7% per nilotinib 400 mg due volte al giorno e 0,7%, 12,0%, 18,0% e 22,3% per imatinib 400 mg/die.

Il tasso di MMR a 12, 24, 36, 48, 60 e 72 mesi è presentato in Tabella 5.

Tabella 5 Tasso di MMR

	Tasigna 300 mg due volte al giorno n=282 (%)	Tasigna 400 mg due volte al giorno n=281 (%)	Imatinib 400 mg /die n=283 (%)
MMR a 12 mesi			
Risposta (95% CI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR a 24 mesi			
Risposta (95% CI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR a 36 mesi²			
Risposta (95% CI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR a 48 mesi³			
Risposta (95% CI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR a 60 mesi⁴			
Risposta (95% CI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR a 72 mesi⁵			
Risposta (95% CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test p-value per il tasso di risposta (verso imatinib 400 mg) <0,0001

² Sono inclusi come pazienti rispondenti solo i pazienti che erano in MMR in quello specifico intervallo di tempo predefinito. In totale, di tutti i pazienti 199 (35,2%) non erano valutabili per MMR a 36 mesi (87 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno e 112 nel gruppo imatinib) a causa di campioni non disponibili o non valutabili all'analisi PCR (n=17), trascritti atipici al basale (n=7), o interruzione del trattamento prima del tempo predefinito di 36 mesi (n=175).

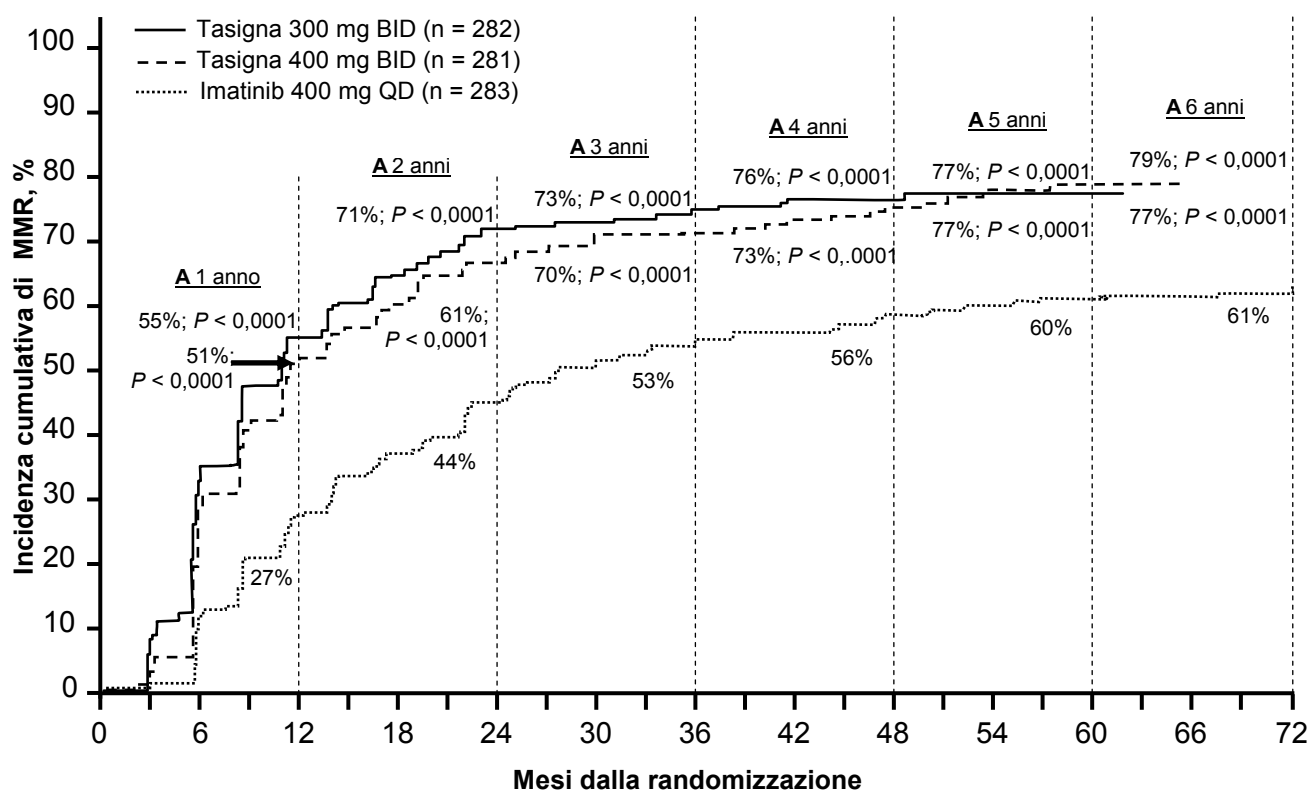
³ Sono inclusi come pazienti rispondenti solo i pazienti che erano in MMR in quello specifico intervallo di tempo predefinito. In totale, di tutti i pazienti 305 (36,1%) non erano valutabili per MMR a 48 mesi (98 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 88 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 119 nel gruppo imatinib) a causa di campioni non disponibili o non valutabili all'analisi PCR (n=18), trascritti atipici al basale (n=8), o interruzione del trattamento prima del tempo predefinito di 48 mesi (n=279).

⁴ Sono inclusi come pazienti rispondenti solo i pazienti che erano in MMR in quello specifico intervallo di tempo predefinito. In totale, di tutti i pazienti 322 (38,1%) non erano valutabili per MMR a 60 mesi (99 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 93 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 130 nel gruppo imatinib) a causa di campioni non disponibili o non valutabili all'analisi PCR (n=9), trascritti atipici al basale (n=8), o interruzione del trattamento prima del tempo predefinito di 60 mesi (n=305).

⁵ Sono inclusi come pazienti rispondenti solo i pazienti che erano in MMR in quello specifico intervallo di tempo predefinito. In totale, di tutti i pazienti 395 (46,7%) non erano valutabili per MMR a 72 mesi (130 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 110 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 155 nel gruppo imatinib) a causa di campioni non disponibili o non valutabili all'analisi PCR (n=25), trascritti atipici al basale (n=8), o interruzione del trattamento prima del tempo predefinito di 72 mesi (n=362).

I tassi di MMR dei differenti tempi predefiniti (inclusi i pazienti che avevano risposto e raggiunto una MMR al tempo predefinito o entro tale tempo) sono presentati come incidenza cumulativa di MMR (vedere Figura 1).

Figura 1 Incidenza cumulativa di MMR



Per tutti i gruppi di rischio Sokal, i tassi di MMR a tutti i tempi predefiniti sono rimasti costantemente più elevati nei due gruppi con nilotinib rispetto al gruppo con imatinib.

In una analisi retrospettiva, il 91% (234/258) dei pazienti trattati con nilotinib 300 mg due volte al giorno aveva raggiunto livelli di BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 mesi di trattamento rispetto al 67% (176/264) dei pazienti trattati con imatinib 400 mg/die. I pazienti con livelli di BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 mesi di trattamento mostrano una sopravvivenza globale a 72 mesi maggiore rispetto ai pazienti che non avevano raggiunto questo livello di risposta molecolare (rispettivamente 94,5% verso 77,1% [p=0,0005]).

Sulla base dell'analisi di Kaplan-Meier del tempo alla prima MMR, la probabilità di raggiungere la MMR a differenti tempi predefiniti era più elevata per entrambi i trattamenti con nilotinib a 300 mg e 400 mg due volte al giorno rispetto a imatinib 400 mg/die (HR=2,17 e log-rank stratificato p<0,0001 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib 400 mg/die, HR=1,88 e log-rank stratificato p<0,0001 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib 400 mg/die).

Le proporzioni dei pazienti che hanno avuto una risposta molecolare di $\leq 0,01\%$ e $\leq 0,0032\%$ secondo la IS ai differenti tempi predefiniti sono presentate nella Tabella 6 e le proporzioni dei pazienti che hanno avuto una risposta molecolare di $\leq 0,01\%$ e $\leq 0,0032\%$ secondo la IS entro i differenti tempi predefiniti sono presentate nelle Figure 2 e 3. Le risposte molecolari di $\leq 0,01\%$ e $\leq 0,0032\%$ secondo la IS corrispondono rispettivamente ad una riduzione di ≥ 4 log e ad una riduzione di $\geq 4,5$ log dei trascritti di BCR-ABL rispetto ad un basale standardizzato.

Tabella 6 Proporzioni dei pazienti che hanno avuto una risposta molecolare di $\leq 0,01\%$ (riduzione di 4 log) e $\leq 0,0032\%$ (riduzione di 4,5 log)

	Tasigna 300 mg due volte al giorno n=282 (%)		Tasigna 400 mg due volte al giorno n=281 (%)		Imatinib 400 mg/die n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
A 12 mesi	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
A 24 mesi	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
A 36 mesi	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
A 48 mesi	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
A 60 mesi	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
A 72 mesi	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Figura 2 Incidenza cumulativa della risposta molecolare di $\leq 0,01\%$ (riduzione di 4 log)

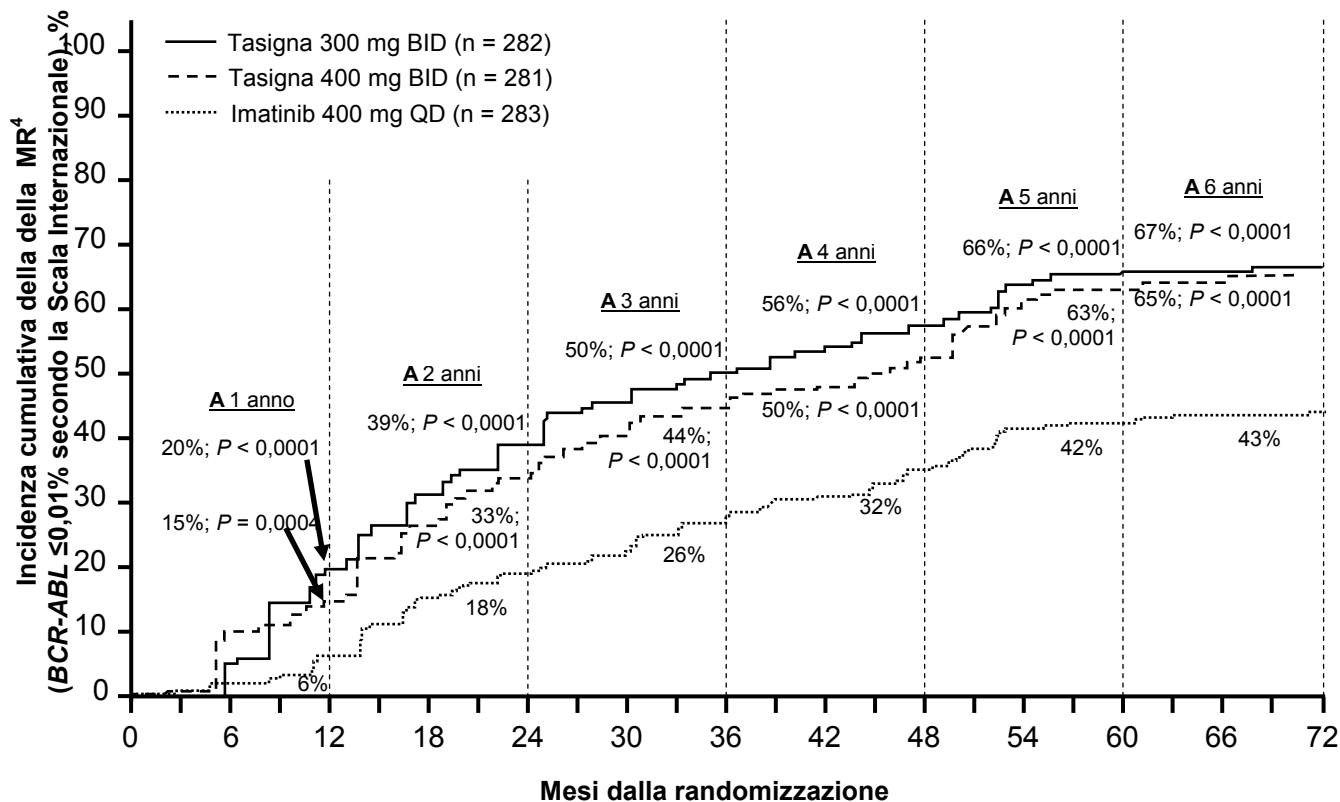
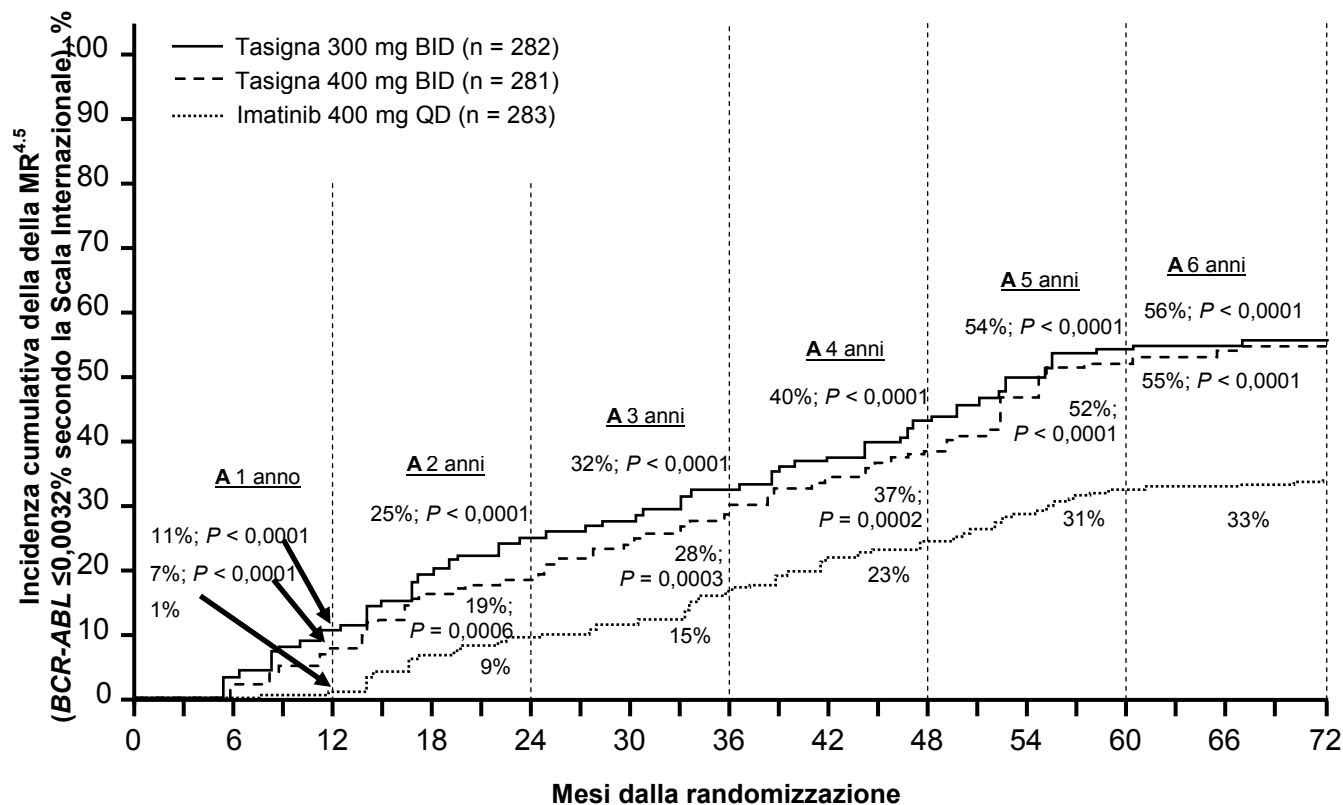


Figura 3 Incidenza cumulativa della risposta molecolare di $\leq 0,0032\%$ (riduzione di 4,5 log)



In base alle stime di Kaplan-Meier della durata della prima MMR, la proporzione di pazienti che manteneva la risposta per 72 mesi tra i pazienti che avevano raggiunto una MMR era 92,5% (95% CI: 88,6-96,4%) nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 92,2% (95% CI: 88,5-95,9%) nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 88,0% (95% CI: 83,0-93,1%) nel gruppo imatinib 400 mg/die.

La risposta citogenetica completa (CCyR) è stata definita come 0% di metafasi Ph+ a livello del midollo osseo sulla base di un minimo di 20 metafasi valutate. Il migliore tasso di CCyR entro 12 mesi (inclusi i pazienti che avevano risposto e raggiunto una CCyR al tempo definito di 12 mesi o entro i 12 mesi) era statisticamente superiore sia per nilotinib 300 mg sia per nilotinib 400 mg due volte al giorno rispetto a imatinib 400 mg/die, vedere Tabella 7.

Il tasso di CCyR entro 24 mesi (inclusi i pazienti che avevano risposto e raggiunto una CCyR al tempo definito di 24 mesi o entro i 24 mesi) era statisticamente superiore per entrambi i gruppi nilotinib 300 mg e nilotinib 400 mg due volte al giorno rispetto al gruppo imatinib 400 mg/die.

Tabella 7 Migliore tasso di risposta citogenetica completa (CCyR)

	Tasigna (nilotinib) 300 mg due volte al giorno n=282 (%)	Tasigna (nilotinib) 400 mg due volte al giorno n=281 (%)	Glivec (imatinib) 400 mg/die n=283 (%)
Entro 12 mesi			
Risposta (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Nessuna risposta	19,9	22,1	35,0
CMH test p-value per il tasso di risposta (verso imatinib 400 mg/die)	<0,0001	0,0005	
Entro 24 mesi			
Risposta (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Nessuna risposta	13,1	15,3	23,0
CMH test p-value per il tasso di risposta (verso imatinib 400 mg/die)	0,0018	0,0160	

In base alle stime di Kaplan-Meier, la proporzione di pazienti che mantenevano la risposta per 72 mesi tra i pazienti che avevano raggiunto una CCyR era 99,1% (95% CI: 97,9-100%) nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) nel gruppo imatinib 400 mg/die.

La progressione alla fase accelerata (AP) o alla crisi blastica (BC) è definita come il tempo intercorso dalla data di randomizzazione alla prima progressione documentata della malattia alla fase accelerata o alla crisi blastica o a morte correlata alla LMC. Durante il trattamento è stata osservata progressione alla fase accelerata o alla crisi blastica in un totale di 17 pazienti: 2 pazienti con nilotinib 300 mg due volte al giorno, 3 pazienti con nilotinib 400 mg due volte al giorno e 12 pazienti con imatinib 400 mg/die. I tassi stimati dei pazienti liberi da progressione alla fase accelerata o alla crisi blastica a 72 mesi erano rispettivamente 99,3%, 98,7% e 95,2% (HR=0,1599 e log-rank stratificato p=0,0059 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib una volta al giorno, HR=0,2457 e log-rank stratificato p=0,0185 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib una volta al giorno). Non sono stati segnalati nuovi eventi di progressione a AP/BC dall'analisi di due anni.

Includendo tra i criteri di progressione l'evoluzione clonale, durante il trattamento un totale di 25 pazienti è progredito alla fase accelerata o alla crisi blastica entro la data di cut-off (3 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 5 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 17 nel gruppo imatinib 400 mg/die). I tassi stimati dei pazienti liberi da progressione alla fase accelerata o alla crisi blastica compresa l'evoluzione clonale a 72 mesi erano rispettivamente 98,7%, 97,9% e 93,2% (HR=0,1626 e log-rank stratificato p=0,0009 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib una volta al giorno, HR=0,2848 e log-rank stratificato p=0,0085 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib una volta al giorno).

Complessivamente 55 pazienti sono morti durante il trattamento o durante il follow-up dopo l'interruzione del trattamento, (21 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 11 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 23 nel gruppo imatinib 400 mg/die). Ventisei (26) di queste 55 morti erano correlate a LMC (6 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 4 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 16 nel gruppo imatinib 400 mg/die). I tassi stimati di pazienti vivi a 72 mesi erano rispettivamente 91,6%, 95,8% e 91,4% (HR=0,8934 e log-rank stratificato p=0,7085 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib, HR=0,4632 e log-rank stratificato p=0,0314 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib). Considerando solo le morti correlate a LMC come eventi, i tassi stimati di sopravvivenza globale a 72 mesi erano rispettivamente 97,7%, 98,5% e 93,9% (HR=0,3694 e log-rank stratificato p=0,0302 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib, HR=0,2433 e log-rank stratificato p=0,0061 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib).

Studi clinici nella LMC in fase cronica e in fase accelerata resistente o intollerante a imatinib

E' stato condotto uno studio in aperto, non controllato, multicentrico di Fase II per determinare l'efficacia di Tasigna in pazienti con LMC resistenti o intolleranti ad imatinib, con bracci di trattamento separati per la fase cronica e la fase accelerata della malattia. L'efficacia si basava su 321 pazienti in CP e 137 pazienti in AP arruolati nello studio. La durata mediana del trattamento è stata di 561 giorni per i pazienti in CP e 264 giorni per i pazienti in AP (vedere Tabella 8). Tasigna è stato somministrato su base continua (due volte al giorno 2 ore dopo un pasto e senza assumere cibo per almeno un'ora dopo la somministrazione) a meno di evidenza di una risposta inadeguata o una progressione della malattia. La dose era di 400 mg due volte al giorno ed era permesso l'incremento della dose a 600 mg due volte al giorno.

Tabella 8 Durata dell'esposizione a Tasigna

	Fase cronica n=321	Fase accelerata n=137
Durata mediana della terapia in giorni (25°-75° percentile)	561 (196-852)	264 (115-595)

La resistenza ad imatinib includeva l'insuccesso nel raggiungere una risposta ematologica completa (entro 3 mesi), una risposta citogenetica (entro 6 mesi) o una risposta citogenetica maggiore (entro 12 mesi) o progressione della malattia dopo una precedente risposta citogenetica o ematologica. L'intolleranza a imatinib includeva pazienti che avevano interrotto imatinib a causa della tossicità e non erano in risposta citogenetica maggiore al momento dell'ingresso nello studio.

Nel complesso, il 73% dei pazienti era resistente ad imatinib, mentre il 27% era intollerante ad imatinib. La maggioranza dei pazienti aveva avuto una lunga storia di LMC che comprendeva un estensivo trattamento precedente con altri agenti antineoplastici, incluso imatinib, idrossiurea, interferone, e alcuni avevano anche avuto un trapianto d'organo non riuscito (Tabella 9). La dose mediana precedente più alta di imatinib è stata 600 mg/die. La dose precedente più alta di imatinib è stata ≥ 600 mg/die nel 74% di tutti i pazienti, con un 40% di pazienti che ricevevano dosi di imatinib ≥ 800 mg/die.

Tabella 9 Caratteristiche della storia della LMC

	Fase cronica (n=321)	Fase accelerata (n=137)*
Tempo mediano dalla diagnosi in mesi (intervallo)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Resistenti	226 (70%)	109 (80%)
Intolleranti senza MCyR	95 (30%)	27 (20%)
Tempo mediano di trattamento con imatinib in giorni (25°-75° percentile)	975 (519-1.488)	857 (424-1.497)
Precedente terapia con idrossiurea	83%	91%
Precedente terapia con interferone	58%	50%
Precedente trapianto di midollo osseo	7%	8%

* Per un paziente mancano le informazioni relative allo stato di resistenza/intolleranza ad imatinib.

L'endpoint primario nei pazienti in CP era la risposta citogenetica maggiore (MCyR), definita come l'eliminazione (risposta citogenetica completa, CCyR) o significativa riduzione fino $<35\%$ delle metafasi Ph⁺ (risposta citogenetica parziale) delle cellule ematopoietiche Ph⁺. La risposta ematologica completa (CHR) nei pazienti in CP è stata valutata come endpoint secondario. L'endpoint primario nei pazienti in AP era, nell'insieme, la risposta ematologica (HR) confermata, definita sia come una risposta ematologica completa, nessuna evidenza di leucemia o ritorno alla fase cronica.

Fase cronica

Il tasso di MCyR in 321 pazienti in CP era del 51%. La maggior parte dei pazienti che rispondevano alla terapia raggiungevano la MCyR rapidamente entro 3 mesi (mediana 2,8 mesi) dall'inizio del trattamento con Tasigna e in questi la risposta è stata mantenuta. Il tempo mediano per raggiungere la CCyR è stato di poco oltre i 3 mesi (mediana 3,4 mesi). Dei pazienti che avevano raggiunto la MCyR, il 77% (95% CI: 70% - 84%) stava mantenendo la risposta a 24 mesi. La durata mediana della MCyR non è stata raggiunta. Dei pazienti che avevano raggiunto la CCyR, l'85% (95% CI: 78% - 93%) stava mantenendo la risposta a 24 mesi. La durata mediana della CCyR non è stata raggiunta. I pazienti con una CHR al basale avevano raggiunto una MCyR più velocemente (1,9 verso 2,8 mesi). Dei pazienti in CP senza una CHR al basale, il 70% aveva ottenuto una CHR, il tempo mediano alla CHR è stato di 1 mese e la durata mediana della CHR è stata di 32,8 mesi. Il tasso stimato di sopravvivenza globale a 24 mesi nei pazienti con LMC-CP è stato dell'87%.

Fase accelerata

Il tasso complessivo di HR confermata in 137 pazienti in AP era del 50%. La maggior parte dei pazienti che rispondevano avevano raggiunto una HR più velocemente con il trattamento con Tasigna (mediana 1,0 mesi) ed un risultato durevole (la durata mediana della HR confermata è stata di 24,2 mesi). Dei pazienti che avevano raggiunto la HR, il 53% (95% CI: 39% - 67%) stava mantenendo la risposta a 24 mesi. La percentuale di MCyR è stata del 30% con un tempo mediano alla risposta di 2,8 mesi. Dei pazienti che avevano raggiunto la MCyR, il 63% (95% CI: 45% - 80%) stava mantenendo la risposta a 24 mesi. La durata mediana della MCyR è stata di 32,7 mesi. Il tasso stimato di sopravvivenza globale a 24 mesi nei pazienti con LMC-AP è stato del 70%.

Le percentuali di risposta per i due trattamenti sono riportate nella Tabella 10.

Tabella 10 Risposta alla LMC

(Miglior percentuale di risposta)	Fase cronica			Fase accelerata		
	Intolleranti (n=95)	Resistenti (n=226)	Totale (n=321)	Intolleranti (n=27)	Resistenti (n=109)	Totale* (n=137)
Risposta ematologica (%)						
Complessiva (95%CI)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Completa	87 (74-94)	65 (56-72)	70 ¹ (63-76)	37	28	30
NEL	-	-	-	7	10	9
Ritorno alla CP	-	-	-	4	13	11
Risposta citogenetica (%)						
Maggiore (95%CI)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Completa	41	35	37	22	19	20
Parziale	16	14	15	11	10	10

NEL = nessuna evidenza di leucemia/risposta midollare

¹ 114 pazienti in CP avevano avuto una CHR al basale e pertanto non erano valutabili per la risposta ematologica completa.

* Per un paziente mancano le informazioni relative allo stato di resistenza/intolleranza ad imatinib.

Non sono ancora disponibili dati di efficacia in pazienti con LMC-BC. Nello studio di Fase II sono stati anche inclusi bracci di trattamento separati per studiare Tasigna in un gruppo di pazienti in CP e in AP, che erano stati ampiamente pre-trattati con terapie multiple, incluso un agente inibitore della tirosin chinasi in aggiunta ad imatinib. Di questi pazienti 30/36 (83%) erano resistenti ma non intolleranti. In 22 pazienti in CP valutati per l'efficacia, Tasigna ha indotto un 32% di MCyR e un 50% di CHR. In 11 pazienti in AP, valutati per l'efficacia, il trattamento ha indotto complessivamente un 36% di HR.

Dopo fallimento della terapia con imatinib, sono state notate 24 differenti mutazioni BCR-ABL nel 42% dei pazienti con LMC in fase cronica e nel 54% dei pazienti con LMC in fase accelerata che erano stati valutati per le mutazioni. Tasigna ha dimostrato efficacia in pazienti portatori di una varietà di mutazioni BCR-ABL associate alla resistenza ad imatinib, ad eccezione della T315I.

Interruzione del trattamento in pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che sono stati trattati con Tasigna come terapia di prima linea e che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile

In uno studio in aperto, a braccio singolo, 215 pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica trattati con nilotinib in prima linea per ≥ 2 anni che avevano raggiunto la MR4.5 misurata tramite il test MolecularMD MRDx™ BCR-ABL sono stati arruolati per continuare il trattamento con nilotinib per ulteriori 52 settimane (fase di consolidamento con nilotinib). 190 dei 215 pazienti (88,4%) sono entrati nella fase di remissione libera da trattamento (TFR) in seguito al raggiungimento, durante la fase di consolidamento, di una risposta molecolare profonda stabile, definita dai seguenti criteri:

- le ultime 4 rilevazioni trimestrali (effettuate ogni 12 settimane) erano almeno pari a MR4 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), e stabili per un anno
- l'ultima rilevazione era pari a MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- non erano intercorse più di due rilevazioni tra MR4 e MR4.5 ($0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$).

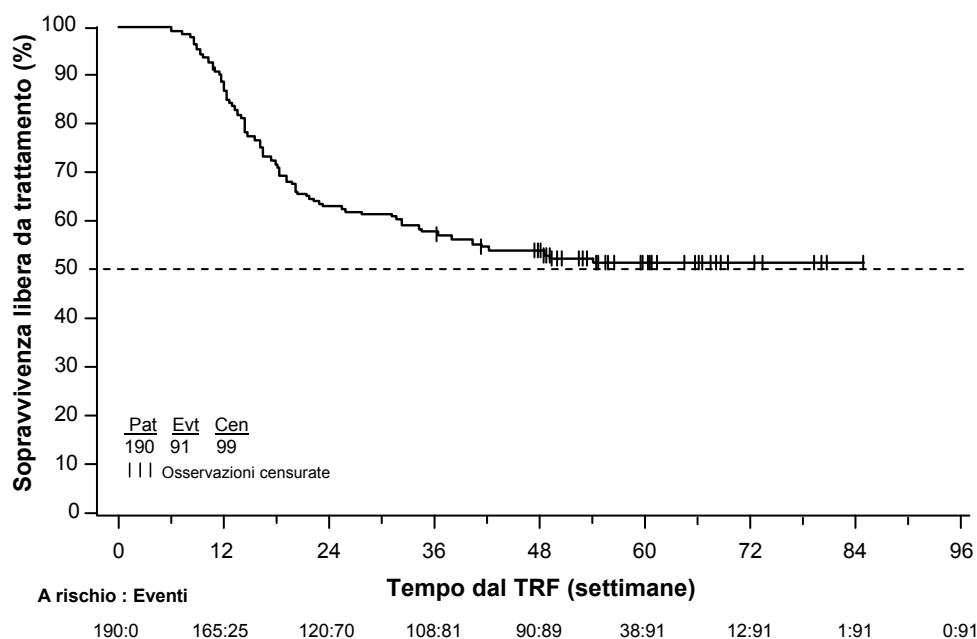
L'endpoint primario era la percentuale di pazienti in MMR a 48 settimane dopo l'inizio della fase di TFR (considerando ogni paziente che necessitava di ripresa del trattamento come non rispondente). Dei 190 pazienti che erano entrati nella fase di TFR, 98 pazienti (51,6% [95% CI: 44,2, 58,9]) erano in MMR a 48 settimane.

Ottantotto pazienti (46,3%) hanno interrotto la fase di TFR a causa della perdita della MMR, e 1 (0,5%), 1 (0,5%), e 3 pazienti (1,6%) rispettivamente a causa di morte per cause non note, per decisione del medico e per decisione del soggetto. Tra questi 88 pazienti, 86 pazienti hanno ripreso il trattamento con nilotinib e 2 pazienti hanno interrotto lo studio in modo permanente. Al tempo della data di cut-off, ottantacinque di questi 86 pazienti (98,8%) hanno ottenuto nuovamente la MMR, (un paziente ha interrotto lo studio in modo permanente per sua decisione) e 76 pazienti (88,4%) hanno ottenuto nuovamente la MR4.5.

Il tempo mediano stimato di Kaplan-Meier (KM) del trattamento con nilotinib per ottenere nuovamente la MMR e la MR4.5 è stato rispettivamente 7,9 settimane (95% CI: 5,1, 8,0) e 13,1 settimane (95% CI: 12,3, 15,7). A 24 settimane dalla ripresa del trattamento i tassi stimati di MMR e MR4.5 tramite KM sono stati rispettivamente 98,8% (95% CI: 94,2, 99,9) e 90,9% (95% CI: 83,2, 96,0).

La stima tramite KM della sopravvivenza libera da trattamento (TFS) mediana non è stata ancora raggiunta (Figura 4); 99 dei 190 pazienti (52,1%) non hanno avuto un evento di TFS.

Figura 4 Stima tramite Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da trattamento dopo inizio del TFR (Full Analysis Set)



Interruzione del trattamento in pazienti con LMC in fase cronica che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile (MR4.5) con il trattamento con nilotinib dopo precedente terapia con imatinib

In uno studio in aperto, a braccio singolo, 163 pazienti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che avevano assunto inibitori della tirosin chinasi (TKIs) per ≥ 3 anni (imatinib come terapia iniziale per più di 4 settimane, senza MR4.5 documentata con imatinib al tempo del passaggio a nilotinib, poi passati a nilotinib per almeno due anni) e che avevano raggiunto la MR4.5 misurata con il test MolecularMD MRDx™ BCR-ABL in seguito a trattamento con nilotinib sono stati arruolati per continuare il trattamento con nilotinib per ulteriori 52 settimane (fase di consolidamento con nilotinib). 126 dei 163 pazienti (77,3%) sono entrati nella fase di TFR dopo raggiungimento di una risposta molecolare profonda stabile durante la fase di consolidamento, definita dal seguente criterio:

- Le ultime 4 rilevazioni trimestrali (effettuate ogni 12 settimane) non mostravano alcuna perdita confermata di MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS) in un anno.

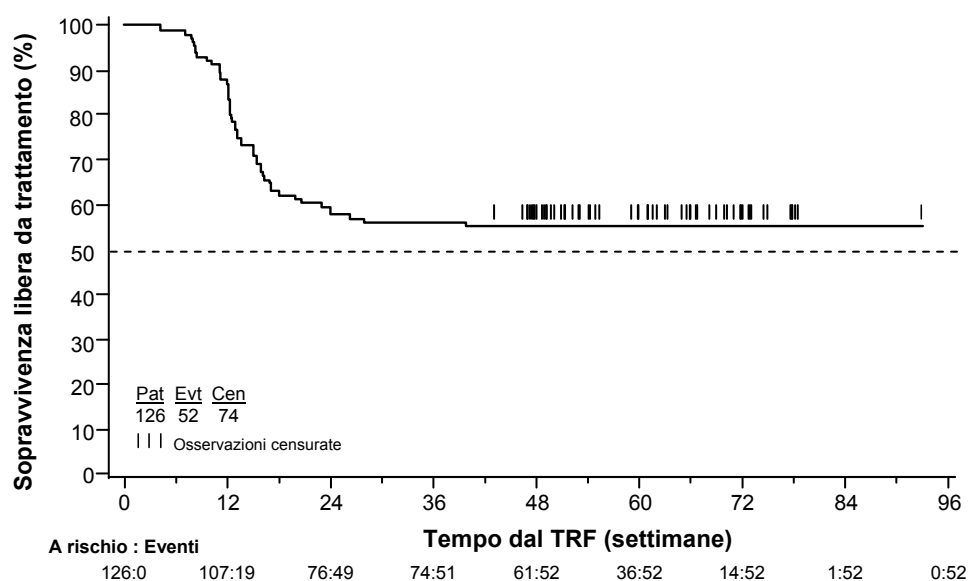
L'endpoint primario era la percentuale di pazienti senza perdita confermata della MR4.0 o perdita della MMR entro le 48 settimane dopo l'interruzione del trattamento. Dei 126 pazienti che erano entrati nella fase di TFR, 73 pazienti (57,9% [95% CI: 48,8, 66,7]) non hanno avuto una perdita della MMR, una perdita confermata della MR4.0, e non hanno ripreso nilotinib entro le 48 settimane.

Tra i 53 pazienti che hanno interrotto la fase di TFR a causa di perdita confermata della MR4.0 o perdita della MMR, 51 pazienti hanno ripreso nilotinib e 2 pazienti hanno interrotto lo studio. Al tempo della data di cut-off, 48 di questi 51 pazienti (94,1%) hanno ottenuto nuovamente la MR4.0 e 47 pazienti (92,2%) hanno ottenuto nuovamente la MR4.5.

Il tempo mediano di trattamento con nilotinib per ottenere nuovamente la MR4.0 e la MR4.5, stimato tramite Kaplan-Meier (KM), è stato rispettivamente di 12,0 settimane (95% CI: 8,3, 12,7) e di 13,1 settimane (95% CI: 12,4, 16,1). A 48 settimane dalla ripresa del trattamento i tassi stimati tramite KM di MR4.0 e MR4.5 sono stati rispettivamente 100,0% (95% CI: non stimato) e 94,8% (95% CI: 85,1, 99,0).

La TFS mediana non è stata ancora raggiunta (Figura 5); 74 dei 126 pazienti (58,7%) non hanno avuto un evento di TFS.

Figura 5 Stima tramite Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da trattamento dopo inizio del TFR (Full Analysis Set)



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tasigna nei pazienti pediatrici, dalla nascita fino a 18 anni, per il trattamento della leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni di picco di nilotinib vengono raggiunte 3 ore dopo la somministrazione orale. L'assorbimento di nilotinib dopo somministrazione orale era approssimativamente del 30%. La biodisponibilità assoluta di nilotinib non è stata determinata. Rispetto ad una soluzione orale (pH 1,2-1,3), la biodisponibilità relativa di nilotinib capsule è approssimativamente del 50%. Nei volontari sani, la C_{max} e l'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni sieriche nel tempo di nilotinib sono aumentate rispettivamente del 112% e del 82%, in confronto alle condizioni di digiuno quando Tasigna viene assunto con il cibo. La somministrazione di Tasigna 30 minuti o 2 ore dopo l'assunzione di cibo aumentava la biodisponibilità di nilotinib rispettivamente del 29% o del 15% (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Nei pazienti con gastrectomia totale e parziale, l'assorbimento di nilotinib (biodisponibilità relativa) può essere ridotto rispettivamente di circa il 48% e il 22%.

Distribuzione

Il rapporto sangue-plasma di nilotinib è 0,71. Sulla base di esperimenti *in vitro* il legame alle proteine plasmatiche è approssimativamente del 98%.

Biotrasformazione

Le vie metaboliche principali identificate nei soggetti sani sono l'ossidazione e l'idrossilazione. Nilotinib è il principale componente circolante nel siero. Nessuno dei metaboliti contribuisce in modo significativo all'attività farmacologica di nilotinib. Nilotinib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4, con un possibile contributo minore del CYP2C8.

Eliminazione

Dopo una dose singola di nilotinib radiomarcato nei soggetti sani, più del 90% della dose è stata eliminata entro 7 giorni, prevalentemente nelle feci (94% della dose). Nilotinib immodificato costituiva il 69% della dose.

L'emivita apparente di eliminazione stimata mediante farmacocinetica per dose multipla dopo somministrazione della dose giornaliera era di circa 17 ore. La variabilità tra pazienti della farmacocinetica di nilotinib era da moderata ad alta.

Linearità/Non linearità

Allo steady-state l'esposizione a nilotinib era dose-dipendente, con incrementi meno che dose-proporzionale nell'esposizione sistemica a livelli di dose più alti di 400 mg, somministrati come dose singola giornaliera. L'esposizione sistemica giornaliera a nilotinib dopo somministrazione di 400 mg due volte al giorno allo steady-state era del 35% superiore rispetto al dosaggio di 800 mg una volta al giorno. L'esposizione sistemica (AUC) di nilotinib allo steady-state al dosaggio di 400 mg due volte al giorno era più elevata approssimativamente del 13,4% rispetto al dosaggio di 300 mg due volte al giorno. Le medie delle concentrazioni plasmatiche minime e massime di nilotinib oltre i 12 mesi erano più elevate approssimativamente del 15,7% e del 14,8% con il dosaggio di 400 mg due volte al giorno rispetto a 300 mg due volte al giorno. Non c'è stato un aumento rilevante dell'esposizione a nilotinib quando la dose è stata aumentata da 400 mg due volte al giorno a 600 mg due volte al giorno.

Le condizioni allo steady-state sono state essenzialmente raggiunte entro l'8° giorno. Un aumento dell'esposizione sierica a nilotinib tra la prima dose e lo steady state era di circa 2 volte con la dose somministrata una volta al giorno e di 3,8 volte con la somministrazione due volte al giorno.

Studi di biodisponibilità/bioequivalenza

La somministrazione di una dose singola da 400 mg di nilotinib, utilizzando 2 capsule rigide da 200 mg di cui il contenuto di ogni capsula rigida era disperso in un cucchiaino da tè di passata di mela, ha mostrato di essere bioequivalente alla somministrazione di una singola dose di 2 capsule rigide intatte da 200 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nilotinib è stato valutato in studi farmacologici di sicurezza, di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva, fototossicità e carcinogenesi (nei ratti e nei topi).

Nilotinib non ha mostrato effetti sul SNC o sulle funzioni respiratorie. Gli studi sulla sicurezza cardiaca *in vitro* hanno dimostrato un segnale preclinico per quanto riguarda il prolungamento del QT, sulla base del blocco delle correnti hERG e il prolungamento della durata del potenziale d'azione nei cuori isolati di coniglio da parte di nilotinib. Non sono stati osservati effetti sulle misurazioni dell'ECG nei cani o nelle scimmie trattate fino a 39 settimane o in uno speciale studio di telemetria nei cani.

Gli studi di tossicità a dose ripetuta nei cani di durata fino a 4 settimane e nelle scimmie cynomolgus di durata fino a 9 mesi hanno messo in luce il fegato come principale organo bersaglio per la tossicità di nilotinib. Le alterazioni comprendevano aumento dell'attività dell'alanina aminotransferasi e della fosfatasi alcalina e rilievi istopatologici (principalmente iperplasia/ipertrofia delle cellule sinusoidali o delle cellule di Kupffer, iperplasia del dotto biliare e fibrosi periportale). In generale le variazioni dei parametri chimico clinici erano completamente reversibili dopo un periodo di recupero di quattro settimane e le alterazioni istologiche mostravano una reversibilità parziale. L'esposizione ai più bassi livelli di dose ai quali sono stati osservati effetti epatici era più bassa dell'esposizione nell'uomo ad una dose di 800 mg/die. Nei topi o nei ratti trattati fino a 26 settimane sono state osservate solo alterazioni epatiche minori. Aumenti principalmente reversibili dei livelli di colesterolo sono stati osservati nei ratti, cani e scimmie.

Gli studi di genotossicità in sistemi batterici *in vitro* ed in sistemi di mammiferi *in vitro* ed *in vivo* con o senza attivazione metabolica non hanno rivelato alcuna evidenza di potenziale mutageno di nilotinib.

Nello studio di carcinogenesi nei ratti della durata di 2 anni, il principale organo bersaglio per lesioni non neoplastiche è stato l'utero (dilatazione, ectasia vascolare, iperplasia delle cellule endoteliali, infiammazione e/o iperplasia epiteliale). Non c'è stata evidenza di carcinogenesi a seguito della somministrazione di nilotinib a 5, 15 e 40 mg/kg/die. Alla dose più elevata le esposizioni (in termini di AUC) rappresentavano approssimativamente 2-3 volte l'esposizione giornaliera allo steady-state nell'uomo (sulla base dell'AUC) alla dose di nilotinib di 800 mg/die.

Nello studio di carcinogenesi, della durata di 26 settimane nei topi Tg.rasH2 trattati con nilotinib a 30, 100 e 300 mg/kg/die, sono stati rilevati papillomi/carcinomi della pelle alla dose di 300 mg/kg, che rappresenta approssimativamente 30-40 volte (sulla base dell'AUC) l'esposizione nell'uomo alla massima dose approvata di 800 mg/die (somministrata come 400 mg due volte al giorno). Il livello senza nessun effetto osservato per le lesioni tumorali della pelle è stato 100 mg/kg/die, che rappresenta approssimativamente 10-20 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima approvata di 800 mg/die (somministrata come 400 mg due volte al giorno). I principali organi bersaglio per le lesioni non-tumorali sono stati la pelle (iperplasia dell'epidermide), i denti in crescita (degenerazione/atrofia dello smalto degli incisivi superiori e infiammazione dell'epitelio gengivale/odontogenico degli incisivi) e il timo (aumento dell'incidenza e/o della severità della diminuzione dei linfociti).

Nilotinib non ha indotto teratogenicità, ma ha mostrato embrio- e fetotossicità a dosi alle quali già si osservava tossicità nelle madri. Un aumento della perdita post-impianto è stata osservata sia nello studio sulla fertilità, che riguardava il trattamento sia di maschi che di femmine, sia nello studio di

embriotossicità, che coinvolgeva il trattamento di femmine. Negli studi di embriotossicità è stata dimostrata embrio-letalità ed effetti sul feto (principalmente diminuzione del peso del feto, fusione prematura delle ossa facciali (fusione maxillo/zigomatica) variazioni viscerali e scheletriche) nei ratti e aumentato riassorbimento di feti e variazioni scheletriche nei conigli. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale condotto nei ratti, l'esposizione materna a nilotinib ha causato una diminuzione del peso corporeo dei neonati con associati cambiamenti dei parametri di sviluppo fisico e ridotti indici di accoppiamento e fertilità nella prole. L'esposizione a nilotinib nelle femmine a livelli NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect-Levels, livelli a cui non sono stati osservati effetti avversi) era generalmente minore o uguale a quella umana a 800 mg/die.

In uno studio sullo sviluppo giovanile, nilotinib è stato somministrato oralmente, alle dosi di 2, 6 e 20 mg/kg/die, a ratti giovani dalla prima settimana dopo il parto fino alla maturità (giorno 70 dopo il parto). Oltre ai parametri standard dello studio, sono state eseguite valutazioni degli stadi dello sviluppo, degli effetti sul SNC, sull'accoppiamento e sulla fertilità. Sulla base di una riduzione del peso corporeo e di un ritardo nella separazione del prepuzio nei maschi (che può essere associato alla riduzione del peso), il livello senza osservazione di effetto (NOEL) nei ratti giovani è stato valutato essere di 6 mg/kg/die. I ratti giovani non hanno evidenziato una aumentata sensibilità a nilotinib in relazione agli adulti. In aggiunta, il profilo di tossicità nei ratti giovani era comparabile a quello osservato nei ratti adulti.

Non è stato notato alcun effetto sulla conta/mobilità degli spermatozoi o sulla fertilità in ratti maschi e femmine fino alla dose più alta testata, circa 5 volte la dose raccomandata nell'uomo.

Nilotinib ha dimostrato di assorbire la luce nel range UV-B e UV-A, si distribuisce nella pelle ed ha mostrato un potenziale fototossico *in vitro*, ma non sono stati osservati effetti *in vivo*. Pertanto il rischio che nilotinib causi fotosensibilizzazione nei pazienti è considerato molto basso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula rigida

Lattosio monoidrato

Crospovidone

Poloxamer 188

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Involucro della capsula rigida

Gelatina

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Inchiostro dell'impressione

Gommalacca (E904)

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters PVC/PVDC/Alluminio e PA/Alluminio/PVC/Alluminio.

Tasigna è disponibile nelle seguenti confezioni:

- Confezioni unitarie contenenti 28 capsule rigide in un contenitore a portafoglio.
- Confezioni unitarie contenenti 28 capsule rigide (7 blister giornalieri, ciascuno contenente 4 capsule rigide) o 40 capsule rigide (5 blister, ciascuno contenente 8 capsule rigide).
- Confezioni multiple contenenti 112 (4 contenitori a portafoglio, da 28) capsule rigide.
- Confezioni multiple contenenti 112 (4 confezioni da 28) capsule rigide, 120 (3 confezioni da 40) capsule rigide o 392 (14 confezioni da 28) capsule rigide.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/422/001-004
EU/1/07/422/007-008
EU/1/07/422/011-012
EU/1/07/422/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2007
Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che prima del lancio, tutti i medici che intendono prescrivere il medicinale e tutti i farmacisti che possono dispensare il medicinale siano dotati di un pacchetto informativo per l'operatore sanitario contenente quanto segue:

- Materiale educativo
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e Foglio Illustrativo ed Etichettatura

Elementi chiave da includere nel materiale educativo

- Breve profilo su Tasigna, indicazione e posologia autorizzate
- Informazioni sui rischi cardiaci associati all'uso di Tasigna
 - Che Tasigna può causare il prolungamento dell'intervallo QT e che Tasigna deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno o che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento del QTc. L'uso concomitante di Tasigna con antiaritmici o altri medicinali che possono prolungare l'intervallo QT deve essere effettuato con cautela.
 - Cautela nella prescrizione a pazienti con anamnesi di o fattori di rischio per malattia coronarica
 - Che Tasigna può causare ritenzione idrica, insufficienza cardiaca ed edema polmonare
- Che Tasigna è metabolizzato dal CYP3A4 e che potenti inibitori o induttori di questo enzima possono influenzare in modo significativo l'esposizione a Tasigna.
 - Che gli inibitori possono aumentare il potenziale di reazioni avverse al farmaco in particolare il prolungamento dell'intervallo QT.
 - Avvertire i pazienti in merito ai medicinali di automedicazione in particolare l'erba di San Giovanni
- Necessità di informare i pazienti in merito agli effetti del cibo su Tasigna
 - Non mangiare entro due ore prima ed un'ora dopo l'assunzione di Tasigna
 - Necessità di evitare cibi come il succo di pompelmo che inibiscono gli enzimi CYP3A4

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DELLA CONFEZIONE UNITARIA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tasigna 150 mg capsule rigide
Nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 150 mg di nilotinib (come cloridrato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

28 capsule rigide

40 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/422/005	28 capsule rigide
EU/1/07/422/009	40 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tasigna 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasigna 150 mg capsule rigide
Nilotinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (BLU BOX COMPRESA)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tasigna 150 mg capsule rigide
Nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 150 mg di nilotinib (come cloridrato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

Confezione multipla: 112 (4 confezioni da 28) capsule rigide.
Confezione multipla: 120 (3 confezioni da 40) capsule rigide.
Confezione multipla: 392 (14 confezioni da 28) capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/422/006	112 capsule rigide
EU/1/07/422/010	120 capsule rigide
EU/1/07/422/013	392 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Tasigna 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLU BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasigna 150 mg capsule rigide
Nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 150 mg di nilotinib (come cloridrato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

28 capsule rigide. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.

40 capsule rigide. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/422/006	112 capsule rigide
EU/1/07/422/010	120 capsule rigide
EU/1/07/422/013	392 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Tasigna 150 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DELLA CONFEZIONE UNITARIA (PORTAFOGLIO)**
ASTUCCIO DELLA CONFEZIONE UNITARIA (ASTUCCIO)**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tasigna 200 mg capsule rigide
Nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 200 mg di nilotinib (come cloridrato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

28 capsule rigide
40 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/422/001	PVC/PVDC/Alluminio [a portafoglio] 28 capsule rigide
EU/1/07/422/002	PA/Alluminio/PVC/Alluminio [a portafoglio] 28 capsule rigide
EU/1/07/422/007	PVC/PVDC/Alluminio [in astuccio] 28 capsule rigide
EU/1/07/422/011	PVC/PVDC/Alluminio [in astuccio] 40 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Tasigna 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasigna 200 mg capsule rigide
Nilotinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (PORTAFOGLIO) (BLU BOX COMPRESA)

ASTUCCIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (ASTUCCIO) (BLU BOX COMPRESA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasigna 200 mg capsule rigide
Nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 200 mg di nilotinib (come cloridrato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

Confezione multipla: 112 (4 contenitori a portafoglio da 28) capsule rigide.

Confezione multipla: 112 (4 confezioni da 28) capsule rigide.

Confezione multipla: 120 (3 confezioni da 40) capsule rigide.

Confezione multipla: 392 (14 confezioni da 28) capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alluminio [a portafoglio] 112 capsule rigide
EU/1/07/422/004	PA/Alluminio/PVC/Alluminio [a portafoglio] 112 capsule rigide
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alluminio [in astuccio] 112 capsule rigide
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alluminio [in astuccio] 120 capsule rigide
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alluminio [in astuccio] 392 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Tasigna 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE A PORTAFOGLIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLU BOX)

ASTUCCIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLU BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tasigna 200 mg capsule rigide
Nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 200 mg di nilotinib (come cloridrato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

28 capsule rigide. Componente di una confezione multipla contenente 4 contenitori a portafoglio. Da non vendersi separatamente.

28 capsule rigide. Componente di una confezione multipla contenente 4 astucci. Da non vendersi separatamente.

40 capsule rigide. Componente di una confezione multipla contenente 3 astucci. Da non vendersi separatamente.

28 capsule rigide. Componente di una confezione multipla contenente 14 astucci. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alluminio [a portafoglio] 112 capsule rigide
EU/1/07/422/004	PA/Alluminio/PVC/Alluminio [a portafoglio] 112 capsule rigide
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alluminio [in astuccio] 112 capsule rigide
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alluminio [in astuccio] 120 capsule rigide
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alluminio [in astuccio] 392 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Tasigna 200 mg

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Tasigna 150 mg capsule rigide

Nilotinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tasigna e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tasigna
3. Come prendere Tasigna
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tasigna
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Tasigna e a cosa serve

Cos'è Tasigna

Tasigna è un medicinale contenente un principio attivo chiamato nilotinib.

A cosa serve Tasigna

Tasigna è utilizzato per il trattamento di un tipo di leucemia chiamata leucemia mieloide cronica cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph-positivo). La LMC è un tumore del sangue che fa produrre al corpo troppi globuli bianchi anormali.

Tasigna è utilizzato in pazienti con LMC di nuova diagnosi.

Come funziona Tasigna

Nei pazienti con LMC, un cambiamento del DNA (materiale genetico) innesca un segnale che dice al corpo di produrre globuli bianchi anormali. Tasigna blocca questo segnale, e quindi interrompe la produzione di queste cellule.

Monitoraggio del trattamento con Tasigna

Durante il trattamento farà regolari controlli, inclusi esami del sangue. Questi esami permetteranno di controllare:

- la quantità di cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine) per vedere come viene tollerato Tasigna.
- la funzione di pancreas e fegato per verificare come viene tollerato Tasigna
- gli elettroliti nel corpo (potassio, magnesio). Questi elettroliti sono importanti per il funzionamento del cuore.
- il livello dello zucchero e dei grassi nel sangue.

La frequenza cardiaca sarà anche controllata usando uno strumento che misura l'attività elettrica del cuore (un esame chiamato "ECG").

Il medico valuterà regolarmente il trattamento e deciderà se lei dovrà continuare a prendere Tasigna. Se le viene detto di interrompere Tasigna, il medico continuerà a monitorare la LMC e potrà dirle di riprendere Tasigna se la sua condizione indica che ciò è necessario.

Se ha domande su come funziona Tasigna o perché le è stato prescritto, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tasigna

Segua attentamente tutte le istruzioni del medico. Queste istruzioni possono essere differenti dalle informazioni generali contenute in questo foglio illustrativo.

Non prenda Tasigna

- se è allergico a nilotinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico, informi il medico **prima di prendere Tasigna**.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Tasigna:

- se ha avuto precedenti eventi cardiovascolari come per esempio un attacco di cuore, dolore al petto (angina), problemi di afflusso di sangue al cervello (ictus) o problemi con il flusso di sangue alla gamba (claudicatio) oppure se presenta fattori di rischio per malattie cardiovascolari come pressione alta (ipertensione), diabete o problemi con il livello dei grassi nel sangue (dislipidemie).
- se ha **disturbi cardiaci**, come per esempio un segnale elettrico anormale chiamato “prolungamento dell’intervallo QT”.
- se è in **trattamento con medicinali** che influiscono sul ritmo cardiaco (antiaritmici) o sul fegato (vedere **Altri medicinali e Tasigna**).
- se soffre di mancanza di potassio o di magnesio.
- se ha disturbi al fegato o al pancreas.
- se ha sintomi quali predisposizione ai lividi, sensazione di stanchezza o respiro corto o ha manifestato ripetute infezioni.
- se ha avuto un intervento chirurgico che ha comportato la rimozione dell’intero stomaco (gastrectomia totale).
- se lei ha mai avuto o potrebbe avere in corso un’infezione da epatite B. Questo perché Tasigna potrebbe causare la riattivazione dell’epatite B, che in alcuni casi può essere fatale. I pazienti verranno esaminati attentamente dal medico per i segni di questa infezione prima di iniziare il trattamento.

Se qualcuna di queste condizioni la riguarda, informi il medico.

Durante il trattamento con Tasigna

- se le capita di svenire (perdita di coscienza) o ha un battito cardiaco irregolare durante il trattamento con Tasigna, **informi immediatamente il medico** perché questo può essere un segno di una grave condizione cardiaca. Il prolungamento dell’intervallo QT o un battito cardiaco irregolare può portare a morte improvvisa. Casi non comuni di morte improvvisa sono stati riportati in pazienti in trattamento con Tasigna.
- se ha improvvise palpitazioni cardiache, debolezza muscolare grave o paralisi, convulsioni o improvvise alterazioni del pensiero o del livello di vigilanza, **informi immediatamente il medico** in quanto ciò può essere un segno di una veloce rottura delle cellule tumorali chiamato sindrome da lisi tumorale. Rari casi di sindrome da lisi tumorale sono stati riportati nei pazienti in trattamento con Tasigna.

- se presenta dolore o fastidio al petto, sensazione di intorpidimento o debolezza, problemi nel camminare o nel parlare, dolore, alterazione del colore o sensazione di freddo in un arto, **informi immediatamente il medico** poiché questo può essere un segno di un evento cardiovascolare. Eventi cardiovascolari gravi, tra cui problemi con il flusso di sangue alla gamba (arteriopatia periferica ostruttiva), cardiopatia ischemica e problemi di afflusso di sangue al cervello (malattia cerebrovascolare ischemica) sono stati riportati nei pazienti trattati con Tasigna. Il medico deve valutare il livello dei grassi (lipidi) e dello zucchero nel sangue prima di iniziare il trattamento con Tasigna e durante il trattamento con Tasigna.
- se presenta gonfiore dei piedi o delle mani, gonfiore generalizzato o un rapido aumento di peso informi il medico in quanto questi possono essere segni di una grave ritenzione di liquidi. Casi non comuni di grave ritenzione di liquidi sono stati riportati in pazienti trattati con Tasigna.

Altri medicinali e Tasigna

Tasigna può interferire con altri medicinali.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo comprende in particolare:

- anti-aritmici – utilizzati per il trattamento del battito cardiaco irregolare;
- cloroquina, alofantrina, claritromicina, aloperidolo, metadone, moxifloxacina - medicinali che possono avere un effetto indesiderato sulla funzione del cuore;
- ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina – utilizzati per il trattamento di infezioni;
- ritonavir – un medicinale della classe “antiproteasi” utilizzato per il trattamento dell’HIV;
- carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina – utilizzati per il trattamento dell’epilessia;
- rifampicina – utilizzata per il trattamento della tubercolosi;
- erba di San Giovanni – un prodotto vegetale utilizzato per il trattamento della depressione e di altre condizioni (anche noto come *Hypericum perforatum*);
- midazolam – utilizzato per il sollievo dall’ansia prima di un intervento chirurgico;
- alfentanil e fentanil – utilizzati per il trattamento del dolore e come sedativi prima o durante intervento chirurgico o procedure mediche;
- ciclosporina, sirolimus e tacrolimus – farmaci che sopprimono le capacità di “autodifesa” dell’organismo e di combattere le infezioni e sono comunemente usati per prevenire il rigetto di organi trapiantati, come fegato, cuore e reni;
- diidroergotamina e ergotamina – utilizzati per il trattamento della demenza;
- lovastatina, simvastatina – utilizzati per il trattamento di alti livelli di grassi nel sangue;
- warfarin – utilizzato per il trattamento dei disturbi della coagulazione del sangue (come per esempio coaguli del sangue o trombosi);
- astemizolo, terfenafina, cisapride, pimizide, chinidina, bepridil o alcaloidi dell’ergot (ergotamina, diidroergotamina).

Questi medicinali devono essere evitati durante il trattamento con Tasigna. Se sta prendendo qualcuno di questi medicinali, il medico può prescriberle altri medicinali in alternativa.

Inoltre, informi il medico o il farmacista prima di prendere Tasigna se sta assumendo un qualunque antiacido, cioè un medicinale contro il bruciore di stomaco. Questi medicinali devono essere assunti separatamente da Tasigna:

- bloccanti H2, che diminuiscono la produzione di acido nello stomaco. I bloccanti H2 devono essere assunti circa 10 ore prima e circa 2 ore dopo aver assunto Tasigna;
- antiacidi come quelli contenenti alluminio idrossido, magnesio idrossido e simeticone, che neutralizzano l’elevata acidità nello stomaco. Questi antiacidi devono essere assunti circa 2 ore prima o circa 2 ore dopo aver assunto Tasigna.

Deve informare anche il medico **se sta già assumendo Tasigna** e le è stato prescritto un nuovo medicinale che non aveva assunto in precedenza durante il trattamento con Tasigna.

Tasigna con cibi e bevande

Non assuma Tasigna con il cibo. Il cibo può aumentare l'assorbimento di Tasigna e quindi aumentare la quantità di Tasigna nel sangue, fino ad un livello pericoloso. Non beva succo di pompelmo o mangi pompelmo. Può aumentare la quantità di Tasigna nel sangue, fino ad un livello pericoloso.

Persone anziane (65 anni e oltre)

Tasigna può essere utilizzato da persone di età pari o superiore a 65 anni alla stessa dose come per gli altri adulti.

Gravidanza, allattamento e fertilità

- **Tasigna non è raccomandato in gravidanza** se non strettamente necessario. Se è in gravidanza o pensa di esserlo, informi il medico che discuterà con lei se può assumere Tasigna durante la gravidanza.
- **Alle donne in cui potrebbe verificarsi una gravidanza** si consiglia di utilizzare un metodo di contraccezione molto efficace durante il trattamento e fino a due settimane dopo la fine del trattamento.
- **L'allattamento al seno non è raccomandato** durante il trattamento con Tasigna. Informi il medico se sta allattando al seno.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se manifesta effetti indesiderati (quali capogiri o problemi della vista) con un potenziale impatto sulla capacità di guidare in modo sicuro veicoli o utilizzare strumenti o macchinari dopo aver assunto Tasigna, deve interrompere tali attività fino a scomparsa dell'effetto.

Tasigna contiene lattosio

Questo medicinale contiene lattosio (noto anche come zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Tasigna

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto Tasigna prendere

- La dose raccomandata è 600 mg al giorno. Questa dose è raggiunta prendendo due capsule rigide da 150 mg due volte al giorno.

Il medico potrà prescrivere un dosaggio più basso a seconda di come risponderà al trattamento.

Quando prendere Tasigna

Prenda le capsule rigide:

- due volte al giorno (circa ogni 12 ore);
- almeno 2 ore dopo qualsiasi cibo;
- quindi attendere 1 ora prima di mangiare ancora.

Se ha domande su quando prendere Tasigna, ne parli con il medico o il farmacista. Prendere Tasigna alla stessa ora ogni giorno la aiuterà a ricordare quando prendere le capsule rigide.

Come prendere Tasigna

- Ingoi le capsule rigide intere con acqua.
- Non prenda cibo insieme alle capsule rigide.
- Non apra le capsule rigide a meno che non sia in grado di deglutirle. In tal caso, può spargere il contenuto di ogni capsula rigida in **un** cucchiaino da tè di passata di mela e prenderlo immediatamente. Non usare più di un cucchiaino da tè di passata di mela per ogni capsula rigida e non usare nessun altro cibo oltre alla passata di mela.

Per quanto tempo prendere Tasigna

Continui a prendere Tasigna ogni giorno per tutto il tempo per il quale le è stato prescritto dal medico. Questo è un trattamento a lungo termine. Il medico controllerà regolarmente le sue condizioni per verificare che il trattamento stia avendo l'effetto desiderato.

Il medico potrà considerare l'interruzione del trattamento con Tasigna in base a criteri specifici.

Se ha domande su quanto a lungo prendere Tasigna, ne parli con il medico.

Se prende più Tasigna di quanto deve

Se ha preso più Tasigna di quanto deve, o se qualcun'altro ha accidentalmente preso le sue capsule rigide, contatti immediatamente un medico o l'ospedale per consiglio. Mostri loro la confezione delle capsule rigide e questo foglio illustrativo. Potrebbe essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere Tasigna

Se dimentica di prendere una dose, prenda la dose successiva come programmato. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della capsule rigida.

Se interrompe il trattamento con Tasigna

Non interrompa il trattamento con Tasigna a meno che il medico non le dica di farlo. L'interruzione di Tasigna senza la raccomandazione del medico la pone a rischio di peggioramento della malattia che potrebbe avere conseguenze pericolose per la vita. Si assicuri di discutere con il medico, l'infermiere, e/o il farmacista se sta prendendo in considerazione l'interruzione di Tasigna.

Se il medico raccomanda di interrompere il trattamento con Tasigna

Il medico valuterà regolarmente il trattamento con un test diagnostico specifico e deciderà se lei dovrà continuare a prendere Tasigna. Se le viene detto di interrompere Tasigna, il medico continuerà a monitorare con attenzione la LMC prima, durante e dopo aver interrotto Tasigna e potrà dirle di riprendere Tasigna se la sua condizione indica che ciò è necessario.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati è da lieve a moderato e di solito scompare dopo un periodo di trattamento compreso tra pochi giorni e poche settimane.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi.

Questi effetti indesiderati sono comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10), non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100) o sono stati riportati in pochissimi pazienti.

- aumento rapido del peso, gonfiore alle mani, caviglie, piedi o al volto (segni di ritenzione idrica)
- dolore al torace, pressione sanguigna alta, ritmo cardiaco irregolare, colorazione blu delle labbra, della lingua o della pelle (segni di disturbi cardiaci)
- difficoltà a respirare, tosse, respiro affannoso con o senza febbre, gonfiore ai piedi o alle gambe (segni di disturbi polmonari)
- febbre, predisposizione ai lividi, infezioni frequenti (segni di disturbi del sangue)
- visione confusa, perdita della vista, sangue nell'occhio (segni di disturbi agli occhi)
- gonfiore e dolore in una parte del corpo (segni di coagulazione venosa)
- dolore addominale, nausea, stipsi, addome gonfio (segni di disturbi gastrointestinali)
- forte dolore addominale superiore (segno di pancreatite)
- pelle e occhi gialli, nausea, perdita dell'appetito, urina di colore scuro (segni di disturbi al fegato)
- eruzione cutanea, noduli rossi dolorosi, dolore alle articolazioni e ai muscoli (segni di disturbi cutanei)
- sete eccessiva, aumento della quantità di urina, aumento dell'appetito con diminuzione del peso, stanchezza (segni di un alto livello di zucchero nel sangue)
- nausea, respiro corto, battito cardiaco irregolare, intorbidimento delle urine, stanchezza e/o disturbi alle articolazioni associati a risultati anomali degli esami del sangue (come alti livelli di potassio, acido urico e fosforo e bassi livelli di calcio)
- dolore, fastidio, debolezza o crampi ai muscoli delle gambe, che possono essere dovuti a un diminuito afflusso di sangue, ulcere sulle gambe o sulle braccia che non guariscono o guariscono lentamente e evidenti cambiamenti di colore (bluastro o pallore) o della temperatura (freddezza) delle gambe o delle braccia, in quanto questi sintomi possono essere segni di ostruzione di una arteria nell'arto interessato (gamba o braccio) e nelle estremità (dita dei piedi e delle mani)
- la ricorrenza (riattivazione) della infezione da epatite B se si è avuta l'epatite B in passato (una infezione del fegato).

Se riporta uno di questi effetti, **informi immediatamente il medico.**

Alcuni effetti indesiderati sono molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- stanchezza
- dolore muscolare
- prurito, eruzione cutanea, orticaria
- nausea
- caduta dei capelli
- livello elevato di bilirubina nel sangue (funzionalità epatica)
- livello elevato di lipasi nel sangue (funzionalità del pancreas)
- dolore muscoloscheletrico, dolore muscolare, dolore alle estremità, dolore alle articolazioni, dolore alle ossa e dolore spinale dopo l'interruzione del trattamento con Tasigna

Se manifesta in modo grave uno di questi effetti, informi il medico.

Alcuni effetti indesiderati sono comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- diarrea, vomito, disturbi addominali, disturbi di stomaco dopo i pasti, gas intestinali, gonfiore o dilatazione addominale
- dolori alle ossa, dolori articolari, spasmi muscolari, dolore alle estremità, mal di schiena, dolore o fastidio al fianco
- irritazione agli occhi, gonfiore, secrezione, prurito o arrossamento, secchezza oculare (segni di disturbi agli occhi)
- arrossamento della pelle, pelle secca, acne, verruca, diminuzione della sensibilità cutanea
- perdita di appetito, disturbo del gusto, aumento del peso
- insonnia, ansia
- sudorazione notturna, sudorazione eccessiva, vampate
- capogiri, sensazione vertiginosa
- palpitazioni (sensazione di battito cardiaco rapido)

Se manifesta in modo grave uno di questi effetti, informi il medico.

Alcuni effetti indesiderati sono non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- dolore cutaneo
- gonfiore delle palpebre
- sanguinamento dal naso
- sintomi simili a quelli influenzali
- formicolio o intorpidimento
- disturbi della visione
- sensazione di variazione della temperatura corporea (includere sensazione di calore, sensazione di freddo)
- zone ispessite di pelle rossa/argentata (segni di psoriasi)
- denti sensibili

Se manifesta in modo grave uno di questi effetti, informi il medico.

I seguenti altri effetti indesiderati sono stati segnalati in pochissimi pazienti trattati con Tasigna:

- perdita della memoria, disturbi dell'umore o umore depresso, mancanza di energia, sensazione generale di malessere
- candidosi orale, infezione batterica della pelle
- vescicole, cisti cutanee, pelle grassa, assottigliamento della pelle, macchie scure della pelle, alterazione del colore della pelle
- aumento della sensibilità cutanea
- sanguinamento, gengive sensibili o rigonfie
- rinite o naso chiuso, starnuti
- secchezza della bocca, mal di gola, afte
- tremori
- dolore o arrossamento agli occhi, dolore, prurito alle palpebre
- articolazioni doloranti e gonfie (gota), debolezza muscolare
- incoscienza
- difficoltà e dolore a urinare, sensazione di bisogno impellente di urinare
- stimolo urinario frequente, colore delle urine anomalo
- emorroidi
- sensazione di indurimento del seno, mestruazioni intense, gonfiore del capezzolo
- disturbi dell'appetito, diminuzione del peso
- forte mal di testa spesso accompagnato da nausea, vomito e sensibilità alla luce
- bruciore di stomaco
- ingrossamento della ghiandola mammaria negli uomini
- sintomi della sindrome delle gambe senza riposo (una irresistibile urgenza di muovere una parte del corpo, di solito le gambe, associata a sensazioni di fastidio)

Se manifesta in modo grave uno di questi effetti, informi il medico.

Durante il trattamento con Tasigna si possono avere anche dei risultati anomali degli esami del sangue come basso livello di cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi, piastrine), livelli ematici elevati di lipasi o amilasi (funzionalità del pancreas), livello elevato di bilirubina nel sangue (funzionalità epatica) o livello elevato di creatinina nel sangue (funzionalità renale), basso o alto livello di insulina nel sangue (un ormone che regola il livello di zucchero nel sangue), basso o alto livello di zucchero, o alto livello di grassi nel sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tasigna

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
- Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o risulta manomessa.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tasigna

- Il principio attivo è nilotinib. Ogni capsula rigida contiene 150 mg di nilotinib (come cloridrato monoidrato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, crospovidone, poloxamer 188, silice colloidale anidra, magnesio stearato. L'involucro della capsula rigida è composto da gelatina, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo e rosso (E172) e, gommalacca e ferro ossido nero (E172) per la stampa della stampigliatura.

Descrizione dell'aspetto di Tasigna e contenuto della confezione

Tasigna è fornito come capsule rigide. Le capsule rigide sono di colore rosso. Una scritta nera è stampata su ogni capsula rigida ("NVR/BCR").

Tasigna è disponibile in confezioni contenenti 28 o 40 capsule rigide e in confezioni multiple di 112 capsule rigide (che comprendono 4 astucci, ciascuno contenente 28 capsule rigide), 120 capsule rigide (che comprendono 3 astucci, ciascuno contenente 40 capsule rigide) o 392 capsule rigide (che comprendono 14 astucci, ciascuno contenente 28 capsule rigide).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Tasigna 200 mg capsule rigide

Nilotinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tasigna e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tasigna
3. Come prendere Tasigna
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tasigna
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Tasigna e a cosa serve

Cos'è Tasigna

Tasigna è un medicinale contenente un principio attivo chiamato nilotinib.

A cosa serve Tasigna

Tasigna è utilizzato per il trattamento di un tipo di leucemia chiamata leucemia mieloide cronica cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph-positivo). La LMC è un tumore del sangue che fa produrre al corpo troppi globuli bianchi anormali.

Tasigna è utilizzato in pazienti con LMC di nuova diagnosi o in pazienti con LMC che non hanno più alcun beneficio da precedenti trattamenti incluso imatinib. E' usato anche in pazienti che hanno manifestato gravi effetti indesiderati a seguito di precedenti trattamenti e che non sono più in grado di continuare ad assumerli.

Come funziona Tasigna

Nei pazienti con LMC, un cambiamento del DNA (materiale genetico) innesca un segnale che dice al corpo di produrre globuli bianchi anormali. Tasigna blocca questo segnale, e quindi interrompe la produzione di queste cellule.

Monitoraggio del trattamento con Tasigna

Durante il trattamento farà regolari controlli, inclusi esami del sangue. Questi esami permetteranno di controllare:

- la quantità di cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine) per vedere come viene tollerato Tasigna.
- la funzione di pancreas e fegato per verificare come viene tollerato Tasigna
- gli elettroliti nel corpo (potassio, magnesio). Questi elettroliti sono importanti per il funzionamento del cuore.
- il livello dello zucchero e dei grassi nel sangue.

La frequenza cardiaca sarà anche controllata usando uno strumento che misura l'attività elettrica del cuore (un esame chiamato "ECG").

Il medico valuterà regolarmente il trattamento e deciderà se lei dovrà continuare a prendere Tasigna. Se le viene detto di interrompere Tasigna, il medico continuerà a monitorare la LMC e potrà dirle di riprendere Tasigna se la sua condizione indica che ciò è necessario.

Se ha domande su come funziona Tasigna o perché le è stato prescritto, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tasigna

Segua attentamente tutte le istruzioni del medico. Queste istruzioni possono essere differenti dalle informazioni generali contenute in questo foglio illustrativo.

Non prenda Tasigna

- se è allergico a nilotinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico, informi il medico **prima di prendere Tasigna**.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Tasigna:

- se ha avuto precedenti eventi cardiovascolari come per esempio un attacco di cuore, dolore al petto (angina), problemi di afflusso di sangue al cervello (ictus) o problemi con il flusso di sangue alla gamba (claudicatio) oppure se presenta fattori di rischio per malattie cardiovascolari come pressione alta (ipertensione), diabete o problemi con il livello dei grassi nel sangue (dislipidemie).
- se ha **disturbi cardiaci**, come per esempio un segnale elettrico anormale chiamato “prolungamento dell’intervallo QT”.
- se è in **trattamento con medicinali** che influiscono sul ritmo cardiaco (antiaritmici) o sul fegato (vedere **Altri medicinali e Tasigna**).
- se soffre di mancanza di potassio o di magnesio.
- se ha disturbi al fegato o al pancreas.
- se ha sintomi quali predisposizione ai lividi, sensazione di stanchezza o respiro corto o ha manifestato ripetute infezioni.
- se ha avuto un intervento chirurgico che ha comportato la rimozione dell’intero stomaco (gastrectomia totale).
- se lei ha mai avuto o potrebbe avere in corso un’infezione da epatite B. Questo perché Tasigna potrebbe causare la riattivazione dell’epatite B, che in alcuni casi può essere fatale. I pazienti verranno esaminati attentamente dal medico per i segni di questa infezione prima di iniziare il trattamento.

Se qualcuna di queste condizioni la riguarda, informi il medico.

Durante il trattamento con Tasigna

- se le capita di svenire (perdita di coscienza) o ha un battito cardiaco irregolare durante il trattamento con Tasigna, **informi immediatamente il medico** perché questo può essere un segno di una grave condizione cardiaca. Il prolungamento dell'intervallo QT o un battito cardiaco irregolare può portare a morte improvvisa. Casi non comuni di morte improvvisa sono stati riportati in pazienti in trattamento con Tasigna.
- se ha improvvise palpitazioni cardiache, debolezza muscolare grave o paralisi, convulsioni o improvvise alterazioni del pensiero o del livello di vigilanza, **informi immediatamente il medico** in quanto ciò può essere un segno di una veloce rottura delle cellule tumorali chiamato sindrome da lisi tumorale. Rari casi di sindrome da lisi tumorale sono stati riportati nei pazienti in trattamento con Tasigna.
- se presenta dolore o fastidio al petto, sensazione di intorpidimento o debolezza, problemi nel camminare o nel parlare, dolore, alterazione del colore o sensazione di freddo in un arto, **informi immediatamente il medico** poiché questo può essere un segno di un evento cardiovascolare. Eventi cardiovascolari gravi, tra cui problemi con il flusso di sangue alla gamba (arteriopatia periferica ostruttiva), cardiopatia ischemica e problemi di afflusso di sangue al cervello (malattia cerebrovascolare ischemica) sono stati riportati nei pazienti trattati con Tasigna. Il medico deve valutare il livello dei grassi (lipidi) e dello zucchero nel sangue prima di iniziare il trattamento con Tasigna e durante il trattamento con Tasigna.
- se presenta gonfiore dei piedi o delle mani, gonfiore generalizzato o un rapido aumento di peso informi il medico in quanto questi possono essere segni di una grave ritenzione di liquidi. Casi non comuni di grave ritenzione di liquidi sono stati riportati in pazienti trattati con Tasigna.

Altri medicinali e Tasigna

Tasigna può interferire con altri medicinali.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo comprende in particolare:

- anti-aritmici – utilizzati per il trattamento del battito cardiaco irregolare;
- cloroquina, alofantrina, claritromicina, aloperidolo, metadone, moxifloxacina - medicinali che possono avere un effetto indesiderato sulla funzione del cuore;
- ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina – utilizzati per il trattamento di infezioni;
- ritonavir – un medicinale della classe “antiproteasi” utilizzato per il trattamento dell’HIV;
- carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina – utilizzati per il trattamento dell’epilessia;
- rifampicina – utilizzata per il trattamento della tubercolosi;
- erba di San Giovanni – un prodotto vegetale utilizzato per il trattamento della depressione e di altre condizioni (anche noto come *Hypericum perforatum*);
- midazolam – utilizzato per il sollievo dall’ansia prima di un intervento chirurgico;
- alfentanil e fentanil – utilizzati per il trattamento del dolore e come sedativi prima o durante intervento chirurgico o procedure mediche;
- ciclosporina, sirolimus e tacrolimus – farmaci che sopprimono le capacità di “autodifesa” dell’organismo e di combattere le infezioni e sono comunemente usati per prevenire il rigetto di organi trapiantati, come fegato, cuore e reni;
- diidroergotamina e ergotamina – utilizzati per il trattamento della demenza;
- lovastatina, simvastatina – utilizzati per il trattamento di alti livelli di grassi nel sangue;
- warfarin – utilizzato per il trattamento dei disturbi della coagulazione del sangue (come per esempio coaguli del sangue o trombosi);
- astemizolo, terfenadina, cisapride, pimozide, chinidina, bepridil o alcaloidi dell’ergot (ergotamina, diidroergotamina).

Questi medicinali devono essere evitati durante il trattamento con Tasigna. Se sta prendendo qualcuno di questi medicinali, il medico può prescriberle altri medicinali in alternativa.

Inoltre, informi il medico o il farmacista prima di prendere Tasigna se sta assumendo un qualunque antiacido, cioè un medicinale contro il bruciore di stomaco. Questi medicinali devono essere assunti separatamente da Tasigna:

- bloccanti H2, che diminuiscono la produzione di acido nello stomaco. I bloccanti H2 devono essere assunti circa 10 ore prima e circa 2 ore dopo aver assunto Tasigna;
- antiacidi come quelli contenenti alluminio idrossido, magnesio idrossido e simeticone, che neutralizzano l'elevata acidità nello stomaco. Questi antiacidi devono essere assunti circa 2 ore prima o circa 2 ore dopo aver assunto Tasigna.

Deve informare anche il medico **se sta già assumendo Tasigna** e le è stato prescritto un nuovo medicinale che non aveva assunto in precedenza durante il trattamento con Tasigna.

Tasigna con cibi e bevande

Non assuma Tasigna con il cibo. Il cibo può aumentare l'assorbimento di Tasigna e quindi aumentare la quantità di Tasigna nel sangue, fino ad un livello pericoloso. Non beva succo di pompelmo o mangi pompelmo. Può aumentare la quantità di Tasigna nel sangue, fino ad un livello pericoloso.

Persone anziane (65 anni e oltre)

Tasigna può essere utilizzato da persone di età pari o superiore a 65 anni alla stessa dose come per gli altri adulti.

Gravidanza, allattamento e fertilità

- **Tasigna non è raccomandato in gravidanza** se non strettamente necessario. Se è in gravidanza o pensa di esserlo, informi il medico che discuterà con lei se può assumere Tasigna durante la gravidanza.
- **Alle donne in cui potrebbe verificarsi una gravidanza** si consiglia di utilizzare un metodo di contraccezione molto efficace durante il trattamento e fino a due settimane dopo la fine del trattamento.
- **L'allattamento al seno non è raccomandato** durante il trattamento con Tasigna. Informi il medico se sta allattando al seno.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se manifesta effetti indesiderati (quali capogiri o problemi della vista) con un potenziale impatto sulla capacità di guidare in modo sicuro veicoli o utilizzare strumenti o macchinari dopo aver assunto Tasigna, deve interrompere tali attività fino a scomparsa dell'effetto.

Tasigna contiene lattosio

Questo medicinale contiene lattosio (noto anche come zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Tasigna

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto Tasigna prendere

- La dose raccomandata è 800 mg al giorno. Questa dose è raggiunta prendendo due capsule rigide da 200 mg due volte al giorno.

Il medico potrà prescrivere un dosaggio più basso a seconda di come risponderà al trattamento.

Quando prendere Tasigna

Prenda le capsule rigide:

- due volte al giorno (circa ogni 12 ore);
- almeno 2 ore dopo qualsiasi cibo;
- quindi attendere 1 ora prima di mangiare ancora.

Se ha domande su quando prendere Tasigna, ne parli con il medico o il farmacista. Prendere Tasigna alla stessa ora ogni giorno la aiuterà a ricordare quando prendere le capsule rigide.

Come prendere Tasigna

- Inghiottire le capsule rigide intere con acqua.
- Non prendere cibo insieme alle capsule rigide.
- Non aprire le capsule rigide a meno che non sia in grado di deglutirle. In tal caso, può spargere il contenuto di ogni capsula rigida in **un** cucchiaino da tè di passata di mela e prenderlo immediatamente. Non usare più di un cucchiaino da tè di passata di mela per ogni capsula rigida e non usare nessun altro cibo oltre alla passata di mela.

Per quanto tempo prendere Tasigna

Continui a prendere Tasigna ogni giorno per tutto il tempo per il quale le è stato prescritto dal medico. Questo è un trattamento a lungo termine. Il medico controllerà regolarmente le sue condizioni per verificare che il trattamento stia avendo l'effetto desiderato.

Il medico potrà considerare l'interruzione del trattamento con Tasigna in base a criteri specifici.

Se ha domande su quanto a lungo prendere Tasigna, ne parli con il medico.

Se prende più Tasigna di quanto deve

Se ha preso più Tasigna di quanto deve, o se qualcun'altro ha accidentalmente preso le sue capsule rigide, contatti immediatamente un medico o l'ospedale per consiglio. Mostri loro la confezione delle capsule rigide e questo foglio illustrativo. Potrebbe essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere Tasigna

Se dimentica di prendere una dose, prenda la dose successiva come programmato. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della capsula rigida.

Se interrompe il trattamento con Tasigna

Non interrompa il trattamento con Tasigna a meno che il medico non le dica di farlo. L'interruzione di Tasigna senza la raccomandazione del medico la pone a rischio di peggioramento della malattia che potrebbe avere conseguenze pericolose per la vita. Si assicuri di discutere con il medico, l'infermiere, e/o il farmacista se sta prendendo in considerazione l'interruzione di Tasigna.

Se il medico raccomanda di interrompere il trattamento con Tasigna

Il medico valuterà regolarmente il trattamento con un test diagnostico specifico e deciderà se lei dovrà continuare a prendere Tasigna. Se le viene detto di interrompere Tasigna, il medico continuerà a monitorare con attenzione la LMC prima, durante e dopo aver interrotto Tasigna e potrà dirle di riprendere Tasigna se la sua condizione indica che ciò è necessario.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati è da lieve a moderato e di solito scompare dopo un periodo di trattamento compreso tra pochi giorni e poche settimane.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi.

Questi effetti indesiderati sono comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10), non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100) o sono stati riportati in pochissimi pazienti.

- aumento rapido del peso, gonfiore alle mani, caviglie, piedi o al volto (segni di ritenzione idrica)
- dolore al torace, pressione sanguigna alta, ritmo cardiaco irregolare, colorazione blu delle labbra, della lingua o della pelle (segni di disturbi cardiaci)
- difficoltà a respirare, tosse, respiro affannoso con o senza febbre, gonfiore ai piedi o alle gambe (segni di disturbi polmonari)
- febbre, predisposizione ai lividi, infezioni frequenti (segni di disturbi del sangue)
- debolezza o paralisi degli arti o del volto, difficoltà a parlare, forte mal di testa, vedere, sentire, o udire cose che non ci sono (segni di disturbi al sistema nervoso)
- sete, pelle secca, irritabilità, urine scure, diminuzione della quantità di urine (segni di disturbi renali)
- visione confusa, perdita della vista, sangue nell'occhio (segni di disturbi agli occhi)
- gonfiore e dolore in una parte del corpo (segni di coagulazione venosa)
- dolore addominale, nausea, vomito di sangue, feci nere, stipsi, addome gonfio (segni di disturbi gastrointestinali)
- forte dolore addominale superiore (segno di pancreatite)
- pelle e occhi gialli, nausea, perdita dell'appetito, urina di colore scuro (segni di disturbi al fegato)
- eruzione cutanea, noduli rossi dolorosi, dolore alle articolazioni e ai muscoli (segni di disturbi cutanei)
- sete eccessiva, aumento della quantità di urina, aumento dell'appetito con diminuzione del peso, stanchezza (segni di un alto livello di zucchero nel sangue)
- battito cardiaco veloce, occhi sporgenti, perdita di peso, gonfiore nella parte anteriore del collo (segni di iperattività della ghiandola tiroide)
- nausea, respiro corto, battito cardiaco irregolare, intorbidimento delle urine, stanchezza e/o disturbi alle articolazioni associati a risultati anomali degli esami del sangue (come alti livelli di potassio, acido urico e fosforo e bassi livelli di calcio)
- dolore, fastidio, debolezza o crampi ai muscoli delle gambe, che possono essere dovuti a un diminuito afflusso di sangue, ulcere sulle gambe o sulle braccia che non guariscono o guariscono lentamente e evidenti cambiamenti di colore (bluastro o pallore) o della temperatura (freddezza) delle gambe o delle braccia, in quanto questi sintomi possono essere segni di ostruzione di una arteria nell'arto interessato (gamba o braccio) e nelle estremità (dita dei piedi e delle mani)
- la ricorrenza (riattivazione) della infezione da epatite B se si è avuta l'epatite B in passato (una infezione del fegato).

Se riporta uno di questi effetti, **informi immediatamente il medico.**

Alcuni effetti indesiderati sono molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- diarrea
- mal di testa
- stanchezza
- dolore muscolare
- prurito, eruzione cutanea, orticaria
- nausea
- vomito
- caduta dei capelli
- livello elevato di bilirubina nel sangue (funzionalità epatica)
- livello elevato di lipasi nel sangue (funzionalità del pancreas)
- dolore muscoloscheletrico, dolore muscolare, dolore alle estremità, dolore alle articolazioni, dolore alle ossa e dolore spinale dopo l'interruzione del trattamento con Tasigna

Se manifesta in modo grave uno di questi effetti, informi il medico.

Alcuni effetti indesiderati sono comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- disturbi addominali, disturbi di stomaco dopo i pasti, gas intestinali, gonfiore o dilatazione addominale
- dolori alle ossa, dolori articolari, spasmi muscolari
- dolore incluso mal schiena, dolore al collo e dolore alle estremità, dolore o fastidio al fianco
- irritazione agli occhi, gonfiore, secrezione, prurito o arrossamento, secchezza oculare (segni di disturbi agli occhi)
- arrossamento della pelle, pelle secca, acne, verruca, diminuzione della sensibilità cutanea
- perdita di appetito, disturbo del gusto, diminuzione o aumento del peso
- insonnia, depressione, ansia
- sudorazione notturna, sudorazione eccessiva, vampate
- capogiri, sensazione generale di malessere, sensazione vertiginosa
- formicolio o intorpidimento
- disturbi della voce
- sanguinamento dal naso
- stimolo urinario frequente
- palpitazioni (sensazione di battito cardiaco rapido)

Se manifesta in modo grave uno di questi effetti, informi il medico.

Alcuni effetti indesiderati sono non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- aumento della sensibilità cutanea, dolore cutaneo
- gonfiore delle palpebre
- secchezza della bocca, mal di gola, afte
- bruciore di stomaco
- dolore al seno
- aumento dell'appetito
- disturbi dell'attenzione
- difficoltà e dolore a urinare, sensazione di bisogno impellente di urinare
- incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione
- ingrossamento della ghiandola mammaria negli uomini
- sintomi simili a quelli influenzali, debolezza muscolare
- tremori
- diminuzione della nitidezza visiva
- forte mal di testa spesso accompagnato da nausea, vomito e sensibilità alla luce
- disturbi della visione
- candidosi orale o vaginale
- rigidità dei muscoli e delle articolazioni
- incoscienza

- aumento del peso
- sensazione di variazione della temperatura corporea (includere sensazione di calore, sensazione di freddo)
- zone ispessite di pelle rossa/argentata (segni di psoriasi)
- denti sensibili

Se manifesta in modo grave uno di questi effetti, informi il medico.

I seguenti altri effetti indesiderati sono stati segnalati in pochissimi pazienti trattati con Tasigna:

- confusione, disorientamento, perdita della memoria, disturbi dell'umore, mancanza di energia
- infezione batterica della pelle
- vescicole, cisti cutanee, pelle grassa, assottigliamento della pelle, macchie scure della pelle, alterazione del colore della pelle
- sanguinamento, gengive sensibili o rigonfie
- rinite o naso chiuso, starnuti
- arrossamento e/o gonfiore e possibile spelatura dei palmi delle mani e delle piante dei piedi (la cosiddetta sindrome mano-piede)
- aumento della sensibilità degli occhi o della pelle alla luce
- dolore o arrossamento agli occhi, dolore, prurito alle palpebre
- difficoltà ad udire, dolore alle orecchie, rumori (ronzio) nelle orecchie
- articolazioni doloranti e gonfie (gotta)
- sangue nelle urine, colore delle urine anomalo, incontinenza urinaria
- emorroidi
- sensazione di indurimento del seno, mestruazioni intense, gonfiore del capezzolo
- sintomi della sindrome delle gambe senza riposo (una irresistibile urgenza di muovere una parte del corpo, di solito le gambe, associata a sensazioni di fastidio)

Se manifesta in modo grave uno di questi effetti, informi il medico.

Durante il trattamento con Tasigna si possono avere anche dei risultati anomali degli esami del sangue come basso livello di cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi, piastrine), livelli ematici elevati di lipasi o amilasi (funzionalità del pancreas), livello elevato di bilirubina nel sangue (funzionalità epatica) o livello elevato di creatinina nel sangue (funzionalità renale), basso o alto livello di insulina nel sangue (un ormone che regola il livello di zucchero nel sangue), basso o alto livello di zucchero, o alto livello di grassi nel sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tasigna

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
- Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o risulta manomessa.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tasigna

- Il principio attivo è nilotinib. Ogni capsula rigida contiene 200 mg di nilotinib (come cloridrato monoidrato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, crospovidone, poloxamer 188, silice colloidale anidra, magnesio stearato. L'involucro della capsula rigida è composto da gelatina, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172) e, gommalacca (E904) e ferro ossido rosso (E172) per la stampa della stampigliatura.

Descrizione dell'aspetto di Tasigna e contenuto della confezione

Tasigna è fornito come capsule rigide. Le capsule rigide sono di colore giallo chiaro. Una scritta rossa è stampata su ogni capsula rigida ("NVR/TKI").

Tasigna è disponibile in un contenitore a portafoglio contenente 28 capsule rigide e in astuccio contenente 28 o 40 capsule rigide.

Tasigna è disponibile in confezioni multiple da:

- 112 (4 contenitori a portafoglio da 28) capsule rigide.
- 112 (4 confezioni da 28) capsule rigide.
- 120 (3 confezioni da 40) capsule rigide.
- 392 (14 confezioni da 28) capsule rigide.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.