

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tasigna 150 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg nilotiniba (v obliki hidroklorid monohidrata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 117,08 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Bel do rumenkast prašek v rdeči neprozorni trdi želatinski kapsuli, velikosti 1 z vtisnjeno črno oznako "NVR/BCR" v smeri osi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tasigna je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkrito kronično mieloično levkemijo (KML) s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti zdravnik, izkušen v diagnostiki in zdravljenju bolnikov s KML.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Tasigna je 300 mg dvakrat dnevno. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler to bolniku koristi.

Za odmerjanje 400 mg enkrat dnevno (glejte prilagajanje odmerkov spodaj) so na voljo 200-miligranske trde kapsule.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ne sme vzeti dodatnega odmerka, ampak naj vzame naslednji običajni predpisani odmerek.

Bolniki s KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi, ki so prejeli zdravilo Tasigna kot zdravilo za zdravljenje prvega izborain so dosegli trajen globok molekularni odgovor (MR 4.5- molecular response)

O prekinitvi zdravljenja se lahko razmisli pri bolnikih, ki so za to primerni, ki imajo KML s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+) v kronični fazi bolezni in so zdravilo Tasigna v odmerku 300 mg dvakrat na dan prejeli že najmanj 3 leta, če pri njih globok molekularni odgovor traja že najmanj eno leto, kar je treba oceniti tik pred prekinitvijo zdravljenja. O prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasigna lahko odloča le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s KML (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri primernih bolnikih, ki prekinejo zdravljenje z zdravilom Tasigna, je treba spremljati raven prepisov BCR-ABL in kompletno krvno sliko skupaj z diferencialno krvno sliko v prvem letu enkrat na mesec, v drugem letu enkrat na 6 tednov, nato pa enkrat na 12 tednov. Spremljanje ravni prepisov BCR-ABL je treba izvajati s kvantitativno diagnostično preiskavo, ki je validirana za merjenje ravni molekularnega odziva po mednarodni lestvici (IS - *international scale*) z občutljivostjo z najmanj MR 4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS).

Pri bolnikih, pri katerih v obdobju brez zdravljenja pride do izgube odziva MR 4 (MR 4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS), ne pa tudi do izgube glavnega molekularnega odziva (MMR - *major molecular response*) (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % IS), je treba raven prepisov BCR-ABL spremljati enkrat na 2 tedna, dokler se raven prepisov BCR-ABL ne vrne v okvir odzivov med MR 4 in MR 4.5. Bolniki, ki ohranijo raven prepisov BCR-ABL v okviru med odzivoma MMR in MR 4 pri najmanj 4 zaporednih meritvah, lahko ponovno začnejo z osnovnim režimom zdravljenja.

Bolniki, pri katerih pride do izgube odziva MMR, morajo ponovno začeti z zdravljenjem v 4 tednih od takrat, ko je bilo ugotovljeno poslabšanje po remisiji. Ponovno zdravljenje z zdravilom Tasigna je treba začeti z odmerkom 300 mg dvakrat na dan ali z znižano ravni odmerjanja 400 mg enkrat na dan, če je bolnik pred prekinitvijo zdravljenja prejemal nižje odmerke. Pri bolnikih, ki ponovno začno prejemati zdravilo Tasigna, je treba spremljati raven prepisov BCR-ABL enkrat na mesec, dokler ponovno ne dosežejo odziva MMR, nato pa enkrat na 12 tednov (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditve in modifikacije odmerkov

Lahko se zgodi, da je treba zdravljenje z zdravilom Tasigna začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek zaradi hematološke toksičnosti (nevtropenije, trombocitopenije), ki ni povezana z osnovno levkemično boleznijo (glejte preglednico 1).

Preglednica 1 Prilagoditve odmerkov pri nevtropeniji in trombocitopeniji

novo odkrita KML v kronični fazi pri odmerku 300 mg dvakrat dnevno	ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zdravljenje z zdravilom Tasigna je treba prekiniti in spremljati krvno sliko. 2. Z zdravljenjem je treba ponovno začeti v 2 tednih s predhodnim odmerkom, če je ANC $> 1,0 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $> 50 \times 10^9/l$. 3. Če se krvna slika ne popravi, je morda potrebno znižanje odmerka na 400 mg enkrat dnevno.
--	--	--

*ANC = absolutno število nevtrofilcev

Če pride do klinično pomembne zmerne ali hude nehematološke toksičnosti, je treba odmerjanje prekiniti. Ko toksičnost izzveni, se sme ponovno začeti zdravljenje z odmerki 400 mg enkrat dnevno. Ponovno stopnjevanje odmerka na 300 mg dvakrat dnevno je treba pretehtati, če kaže, da je to klinično primerno.

Zvišana koncentracija lipaze v serumu: Pri zvišanju koncentracije lipaze stopnje 3-4 je treba znižati odmerek na 400 mg enkrat dnevno ali prekiniti zdravljenje. Koncentracijo lipaze v serumu je treba določati enkrat mesečno oziroma v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.4).

Zvišane koncentracije bilirubina in jetrnih aminotransferaz: Pri zvišanju koncentracije bilirubina in jetrnih aminotransferaz stopnje 3-4 je treba znižati odmerek na 400 mg enkrat dnevno ali prekiniti zdravljenje. Koncentracije bilirubina in jetrnih aminotransferaz v serumu je treba določati enkrat mesečno oziroma v skladu s kliničnimi indikacijami.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Približno 12 % oseb v klinični študiji je bilo starih 65 let ali več. Pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso opazili večjih razlik glede varnosti in učinkovitosti v primerjavi z odraslimi, starimi 18 do 65 let.

Okvara ledvic

Kliničnih študij pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic niso izvajali.

Ker se nilotinib in njegovi metaboliti ne izločajo preko ledvic, pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati znižanja celotnega telesnega očistka.

Okvara jeter

Okvara jeter le malo vpliva na farmakokinetiko nilotiniba. Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerkov predvidoma ni potrebno. Kljub temu je pri zdravljenju bolnikov z okvaro jeter potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Bolezni srca

V kliničnih študijah so bile neurejene ali klinično pomembne bolezni srca (kot so nedavni miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, nestabilna angina pectoris ali klinično pomembna bradikardija) izključitveni kriterij. Pri bolnikih s pomembnimi boleznimi srca je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri zdravljenju z zdravilom Tasigna so poročali o zvišanih vrednostih celokupnega holesterola v serumu (glejte poglavje 4.4). Vrednosti maščob v krvi je treba določiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasigna ter 3 in 6 mesecev po začetku zdravljenja, nato pa jih je med kroničnim zdravljenjem treba določati najmanj enkrat na leto.

Pri zdravljenju z zdravilom Tasigna so poročali o zvišanih vrednostih glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4). Vrednosti glukoze v krvi je treba določiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasigna in jih nato spremljati ves čas zdravljenja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tasigna pri otrocih od rojstva do starosti manj kot 18 let še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporaba zdravila pri pediatričnih bolnikih ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Tasigna je treba jemati dvakrat dnevno s približno 12-urnim presledkom. Zdravila se ne sme jemati s hrano. Trde kapsule je treba pogoltniti cele z vodo. Hrane se ne sme uživati 2 uri pred zaužitjem odmerka in vsaj eno uro po zaužitju odmerka.

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti trde kapsule, je mogoče vsebino vsake trde kapsule zmešati v čajni žlički jabolčnega soka (ali jabolčne kaše), kar mora bolnik zaužiti takoj. Pri tem se ne sme uporabiti več kot ene čajne žličke jabolčnega soka in nobenega drugega živila, ki ni jabolčni sok (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaviranje delovanja kostnega mozga

Zdravljenje z zdravilom Tasigna je povezano s trombocitopenijo, nevtropenijo in anemijo (stopnje 3-4 po enotnih kriterijih za vrednotenje neželenih učinkov Zveznega inštituta za raka - National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria). V prvih 2 mesecih je treba pregledati kompletno krvno sliko vsaka dva tedna, kasneje pa enkrat mesečno oziroma glede na klinične potrebe. Zaviranje delovanja kostnega mozga je bilo večinoma reverzibilno in so ga običajno uravnavali s prekinitvijo ali z zmanjšanjem odmerjanja zdravila Tasigna (glejte poglavje 4.2).

Podaljšanje intervala QT

Ugotovili so, da zdravilo Tasigna podaljšuje repolarizacijo srčnih prekatov v odvisnosti od koncentracije, kar se kaže kot podaljšanje intervala QT pri merjenju površinskih odvodov EKG.

V študiji faze III je pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi, ki so prejeli odmerek 300 mg nilotiniba dvakrat dnevno, v ravnovesnem stanju prišlo do srednjega časovno povprečnega podaljšanja intervala QTcF za 6 milisekund glede na izhodišče. Interval QTcF pri nobenem od bolnikov ni bil daljši od 480 milisekund. Epizod "torsade de pointes" niso opazili.

V študiji z zdravimi prostovoljci, pri katerih so bile izpostavljenosti zdravilu podobne kot pri bolnikih, je bila časovno povprečna srednja sprememba trajanja QTcF glede na izhodišče z odšteto spremembo pri placebo 7 milisekund ($IZ \pm 4$ milisekunde). Pri nobenem od prostovoljcev trajanje QTcF ni preseglo 450 milisekund. Poleg tega v obdobju preskušanja niso opazili nobenih klinično pomembnih aritmij, še posebno niso opazili epizod "torsade de pointes" (niti prehodnih niti trajnih).

Pri neustreznem sočasnem jemanju nilotiniba z močnimi zaviralci CYP3A4 in/ali z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšujejo interval QT, in/ali s hrano, lahko pride do pomembnega podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 4.5). Hipokaliemija in hipomagneziemija lahko še dodatno okrepi ta učinek. Podaljšanje intervala QT lahko za bolnika pomeni izpostavljenost smrtni nevarnosti.

Zdravilo Tasigna je treba uporabljati previdno pri bolnikih, pri katerih je podaljšanje intervala QTc že prisotno oziroma obstaja pomembno tveganje, da do njega pride, kot so bolniki:

- s prirojeno dolgim intervalom QT,
- z neurejeno ali klinično pomembno boleznijo srca, vključno z nedavnim miokardnim infarktom, s kongestivnim srčnim popuščanjem, z nestabilno angino pektoris ali s klinično pomembno bradikardijo,
- ki jemljejo antiaritmična zdravila ali druga sredstva, ki povzročajo podaljšanje intervala QT.

Priporočljivo je natančno spremljanje učinka na interval QTc ter opravljanje izhodiščne EKG preiskave pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasigna in kadar je klinično potrebno. Pred uporabo zdravila Tasigna je treba odpraviti hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, med zdravljenjem pa redno spremljati vrednosti kalija in magnezija v krvi.

Nenadna smrt

Pri bolnikih, s kronično ali s pospešeno fazo KML in z rezistenco na imantinib ali neprenašanjem imatiniba, ki so imeli pomembne dejavnike tveganja za srčne bolezni ali so imeli srčno bolezen v preteklosti, so občasno (v 0,1 do 1 %) poročali o nenadni smrti. Pogosto so imeli ti bolniki poleg raka še druge sočasne bolezni in so sočasno jemali še druga zdravila. Poleg tega bi bila lahko vpletena tudi nenormalna repolarizacija srčnih prekatov. V študiji faze III pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi niso poročali o primerih nenadne smrti.

Zastajanje tekočine in edemi

V študiji faze III pri bolnikih z novo odkrito KML so občasno (0,1 do 1 %) opažali hude oblike zastajanja tekočine kot so plevralni izliv, pljučni edem in perikardialni izliv. O podobnih dogodkih so poročali tudi v obdobju trženja zdravila. Nepričakovan, hiter porast teže je treba temeljito raziskati. Če se med zdravljenjem z nilotinibom pojavijo znaki hudega zastajanja tekočine, je treba oceniti vzroke in bolnike ustrezno zdraviti (za navodila glede ukrepanja pri pojavu nehematoloških toksičnosti glejte poglavje 4.2).

Srčnožilni dogodki

O srčnožilnih dogodkih so poročali v randomizirani študiji faze III pri bolnikih z novo odkrito KML in v obdobju trženja zdravila. V navedeni študiji, v kateri je bila mediana časa prejemanja zdravila 60,5 meseca, so srčnožilni dogodki stopnje 3 in 4 vključevali periferno arterijsko okluzivno bolezen (1,4 % pri odmerku 300 mg in 1,1 % pri odmerku 400 mg nilotiniba dvakrat dnevno), ishemično srčno bolezen (2,2 % pri odmerku 300 mg in 6,1 % pri odmerku 400 mg nilotiniba dvakrat dnevno) in ishemične možganskožilne dogodke (1,1 % pri odmerku 300 mg in 2,2 % pri odmerku 400 mg nilotiniba dvakrat dnevno). Bolnike je treba podučiti, da v primeru pojava akutnih znakov ali simptomov srčnožilnih dogodkov takoj poiščejo zdravniško pomoč. Oceniti je treba bolnikov srčnožilni status in tekom zdravljenja z zdravilom Tasigna redno spremljati dejavnike srčnožilnega tveganja in jih obravnavati v skladu s standardnimi smernicami. Za obvladovanje dejavnikov srčnožilnega tveganja je treba predpisati ustrezno zdravljenje (za navodila glede ukrepanja pri pojavu nehematoloških toksičnosti glejte poglavje 4.2).

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila, potem ko so ti bolniki prejeli zaviralce BCR-ABL tirozin-kinaze. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida.

Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasigna testirati glede okužbe z virusom hepatitisa B. Pri bolnikih s pozitivno serologijo na hepatitis B (vključno z bolniki z aktivno boleznijo) in bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem test glede okužbe z virusom hepatitisa B izkaže za pozitivnega, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za obolenja jeter in zdravljenje hepatitisa B. Pri prenašalcih virusa hepatitisa B, pri katerih je potrebno zdravljenje z zdravilom Tasigna, je treba med zdravljenjem in nekaj mesecev po njegovem zaključku skrbno spremljati pojav znakov in simptomov aktivne okužbe z virusom hepatitisa B (glej poglavje 4.8).

Posebno spremljanje bolnikov, ki imajo Ph+ KML v kronični fazi in so dosegli trajen globok molekularni odgovor

Primernost za prekinitve zdravljenja

O prekinitvi zdravljenja je mogoče razmisliti pri za to primernih bolnikih, pri katerih je potrjeno izražanje tipičnih prepisov BCR-ABL e13a2/b2a2 ali e14a2/b3a2. Za kvantifikacijo BCR-ABL, vrednotenje globine molekularnega odziva in določanje možnosti za poslabšanje po molekularni remisiji in prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasigna morajo biti pri bolnikih prisotni tipični prepisi BCR-ABL.

Spremljanje bolnikov, ki prekinejo zdravljenje

Pri bolnikih, ki so primerni za prekinitve zdravljenja, je treba pogosto določati raven prepisov BCR-ABL s kvantitativno diagnostično preiskavo, ki je validirana za meritev ravni molekularnega odziva z občutljivostjo za zaznavanje z najmanj MR 4.5 ($MR\ 4.5 = \frac{BCR-ABL}{ABL} \leq 0,0032\ \% IS$). Raven prepisov BCR-ABL je treba meriti pred prekinitvijo zdravljenja in v času prekinitve (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Če pride do izgube glavnega molekularnega odziva ($MMR = \frac{BCR-ABL}{ABL} \leq 0,1\ \% IS$) ali do potrjene izgube odziva MR 4 (kar pomeni izvid izgube odziva MR 4 ($MR\ 4 = \frac{BCR-ABL}{ABL} \leq 0,01\ \% IS$) pri dveh zaporednih meritvah s presledkom najmanj 4 tedne), je treba ponovno začeti z zdravljenjem v 4 tednih od takrat, ko je ugotovljeno poslabšanje po remisiji. V obdobju brez zdravljenja lahko pride do molekularnega relapsa, podatki o dolgoročnih izidih pa še niso na voljo. Iz

tega razloga je ključnega pomena pogosto določanje ravni prepisov BCR-ABL in kompletne krvne slike skupaj z diferencialno krvno sliko z namenom ugotavljanja morebitnega poslabšanja po remisiji (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, ki ne dosežejo odziva MMR v treh mesecih po ponovni uvedbi zdravljenja, je treba izvesti preiskavo glede mutacije na predelu za BCR-ABL kinazo.

Laboratorijske preiskave in spremljanje

Vrednosti maščob v krvi

V študiji faze III pri bolnikih z novo odkrito KML je pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 400 mg nilotiniba dvakrat dnevno, prišlo do zvišanja vrednosti celokupnega holesterola 3. do 4. stopnje, pri čemer pa v skupini z odmerkom 300 mg dvakrat dnevno zvišanja 3. do 4. stopnje niso opazili (glejte poglavje 4.8). Vrednosti maščob v krvi je priporočeno določiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasigna ter 3 in 6 mesecev po začetku zdravljenja, nato pa jih je med kroničnim zdravljenjem treba določati najmanj enkrat na leto (glejte poglavje 4.2). Če bolnik potrebuje katerega od zaviralcev reduktaze HMG-CoA (zdravila za zniževanje vrednosti maščob v krvi), še pred začetkom zdravljenja preverite poglavje 4.5, saj se določeni zaviralci reduktaze HMG-CoA prav tako presnavljajo s CYP3A4.

Vrednosti glukoze v krvi

V študiji faze III pri bolnikih z novo odkrito KML je prišlo do zvišanja vrednosti glukoze v krvi 3. do 4. stopnje pri 6,9 % bolnikov, ki so prejeli 400 mg nilotiniba, in pri 7,2 % bolnikov, ki so prejeli 300 mg nilotiniba dvakrat na dan. Vrednosti glukoze v krvi je priporočeno določiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasigna in jih nato spremljati med zdravljenjem v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.2). Če bolnik glede na izvide teh preiskav potrebuje zdravljenje, naj zdravniki pri tem upoštevajo lokalne standarde in dogovorjene smernice zdravljenja.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zdravila Tasigna se ne sme aplicirati s sredstvi, ki so močni zaviralci CYP3A4 (med drugim s ketokonazolom, z itraconazolom, z vorikonazolom, s klaritomicinom, s telitromicinom, z ritonavirjem). Če je potrebno zdravljenje s katerim od teh sredstev, je priporočljivo, če je le mogoče, prekiniti zdravljenje z zdravilom Tasigna (glejte poglavje 4.5). Če začasna prekinitve zdravljenja ni možna, je treba posameznika natančno spremljati glede podaljšanja intervala QT (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2).

Sočasna uporaba zdravila Tasigna z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A4 (na primer s fenitoinom, z rifampicinom, s karbamazepinom, s fenobarbitalom in s šentjanževko) z veliko verjetnostjo v klinično pomembni meri zmanjša izpostavljenost nilotinibu. Zato je treba pri zdravljenju bolnikov, ki prejemajo zdravilo Tasigna, za sočasno uporabo izbrati druga možna zdravila z manjšim možnostjo induciranja CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Vpliv hrane

Hrana povečuje biološko uporabnost nilotiniba. Zdravila Tasigna se ne sme jemati skupaj s hrano (glejte poglavji 4.2 in 4.5), ampak ga je treba vzeti 2 uri po obroku. Po zaužitju odmerka se ne sme zaužiti nobene hrane še vsaj eno uro. Izogibati se je treba uživanju grenivkega soka in drugih živil, za katera je znano, da zavirajo CYP3A4. Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti trde kapsule, je mogoče vsebino vsake trde kapsule zmešati v čajni žlički jabolčnega soka, kar mora bolnik zaužiti takoj. Pri tem se ne sme uporabiti več kot ene čajne žličke jabolčnega soka in nobenega drugega živila, ki ni jabolčni sok (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Okvara jeter le malo vpliva na farmakokinetiko nilotiniba. Enkratni odmerek 200 mg nilotiniba je povzročil zvečanje AUC za 35 % pri bolnikih z blago in pri tistih z zmerno okvaro jeter ter za 19 % pri bolnikih s hudo okvaro jeter v primerjavi s kontrolno skupino bolnikov z normalnim delovanjem jeter. Najvišja koncentracija nilotiniba v stanju dinamičnega ravnovesja se je pri navedenih skupinah bolnikov zvišala za 29 %, 18 % oziroma za 22 % od predvidene. V kliničnih študijah so bile koncentracije alanin-aminotrasferaze (ALT) in/ali aspartat-aminotrasferaze (AST), višje od 2,5-kratne (oziroma 5-kratne v povezavi z boleznijo) zgornje meje normalnih vrednosti, in/ali

koncentracije celotnega bilirubina, višje od 1,5-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, izključitveni kriteriji. Nilotinib se večinoma presnavlja v jetrih. Iz tega razloga je pri bolnikih z okvaro jeter izpostavljenost nilotinibu lahko večja in je pri zdravljenju teh bolnikov potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Lipaza v serumu

Opažali so zvišanje koncentracije lipaze v serumu. Pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa je potrebna previdnost. V primeru, da so ob zvišanju koncentracije lipaze prisotni tudi abdominalni simptomi, je treba jemanje zdravila Tasigna prekiniti in razmisliti o ustreznih diagnostičnih ukrepih za izključitev možnosti pankreatitisa.

Odstranitev celotnega želodca

Biološka uporabnost nilotiniba je lahko pri bolnikih po odstranitvi celotnega želodca zmanjšana (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih velja razmisliti o pogostejših kontrolnih pregledih.

Sindrom tumorske lize

Zaradi možnosti, da pride do sindroma tumorske lize, je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasigna priporočeno odpraviti klinično pomembno dehidriranost in visoko koncentracijo sečne kisline (glejte poglavje 4.8).

Laktoza

Trde kapsule Tasigna vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Tasigna se lahko daje v kombinaciji s hematopoetskimi rastnimi dejavniki, kot sta eritropoetin ali granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF), če je to klinično indicirano. Lahko se daje s hidroksiureo ali z anagrelidom, če je to klinično indicirano.

Nilotinib se večinoma presnavlja v jetrih. Nilotinib je tudi substrat P-glikoproteina (P-gp), prenašalca mnogih zdravil iz celic. Zato snovi, ki delujejo na CYP3A4 in/ali P-gp, lahko vplivajo na absorpcijo in kasnejše izločanje sistemsko absorbiranega nilotiniba.

Snovi, ki lahko zvišajo koncentracije nilotiniba v serumu

Sočasna uporaba nilotiniba in imatiniba (ki je substrat P-gp in CYP3A4, hkrati pa tudi deluje nanju) je nekoliko zaviralno vplivala na CYP3A4 in/ali P-gp. AUC imatiniba se je povečala za 18 % do 39 %, AUC nilotiniba pa za 18 % do 40 %. Te spremembe po vsej verjetnosti niso klinično pomembne.

Pri zdravih osebah se je izpostavljenost nilotinibu 3-krat povečala, če so ga aplicirali skupaj s ketokonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A4. Zato se je treba izogibati sočasnemu zdravljenju z močnimi zaviralci CYP3A4, med drugim s ketokonazolom, z itrakonazolom, z vorikonazolom, z ritonavirjem, s klaritomicinom in s telitromicinom (glejte poglavje 4.4). Povečano izpostavljenost nilotinibu je mogoče pričakovati tudi pri sočasni uporabi srednje močnih zaviralcev CYP3A4. Za sočasno uporabo je treba razmisliti o drugih zdravilih, ki minimalno ali sploh ne zavirajo CYP3A4.

Snovi, ki lahko znižajo koncentracije nilotiniba v serumu

Rifampicin, ki je močan induktor CYP3A4, zniža C_{max} nilotiniba za 64 % in zmanjša njegovo AUC za 80 %. Rifampicina in nilotiniba se ne sme uporabljati sočasno.

Sočasna aplikacija drugih zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (na primer fenitoina, karbamazepina, fenobarbitala in šentjanževke), prav tako z veliko verjetnostjo v klinično pomembni meri zmanjša izpostavljenost nilotinibu. Pri bolnikih z indikacijami za zdravljenje z induktorji CYP3A4 je treba izbrati druge učinkovine z manjšo zmožnostjo indukcije encimov.

Topnost nilotiniba je odvisna od pH, in sicer je topnost manjša pri višji pH vrednosti. Pri zdravih osebah, ki so 5 dni prejemale esomeprazol v odmerku 40 mg enkrat na dan, se je pH vrednost v želodcu izrazito zvišala, pri tem pa se je absorpcija nilotiniba le zmerno zmanjšala (C_{max} se je znižala za 27 %, $AUC_{-\infty}$ pa se je zmanjšala za 34 %). Če je treba, se nilotinib lahko uporablja sočasno z esomeprazolom ali z drugimi zaviralci protonске črpalke.

V študiji z zdravimi preiskovanci niso opazali pomembnih sprememb farmakokinetike nilotiniba, če so preiskovancem odmerili posamezen odmerek 400 mg zdravila Tasigna 10 ur po odmerjanju famotidina oziroma 2 uri pred njim. Če mora torej bolnik sočasno uporabljati antagonist histaminskih H2 receptorjev, jih lahko vzame približno 10 ur pred odmerjanjem zdravila Tasigna ali približno 2 uri po njem.

V isti študiji so opazili, da tudi odmerjanje antacidov (aluminijevega hidroksida/magnezijevega hidroksida/simetikona) 2 uri pred odmerjanjem posameznega odmerka 400 mg zdravila Tasigna ali 2 uri po njem ni vplivalo na farmakokinetiko nilotiniba. Če mora torej bolnik jemati antacide, jih lahko vzame približno 2 uri pred odmerjanjem zdravila Tasigna ali približno 2 uri po njem.

Snovi, pri katerih nilotinib vpliva na sistemsko koncentracijo

In vitro je nilotinib sorazmerno močan zaviralec CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 in UGT1A1, pri čemer je vrednost K_i najnižja za CYP2C9 ($K_i=0,13$ mikromol).

V eni sami študiji medsebojnega delovanja med dvema zdraviloma, v katero so vključili zdrave prostovoljce, sočasna uporaba 25 mg varfarina, občutljivega substrata CYP2C9, in 800 mg nilotiniba ni povzročila nobenih sprememb farmakokinetike ali farmakodinamike varfarina, kar so ugotavljali z merjenjem protrombinskega časa in mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa (international normalised ratio – INR). Podatkov iz stanja dinamičnega ravnovesja ni. Rezultati te študije kažejo, da do višine 25 mg odmerka varfarina ni veliko možnosti za klinično pomembno medsebojno delovanje med nilotinibom in varfarinom. Ker podatki iz stanja dinamičnega ravnovesja niso na voljo, je (vsaj v prvih 2 tednih) po začetku zdravljenja z nilotinibom priporočeno določanje označevalcev farmakodinamike varfarina (protrombinskega časa ali INR).

Pri bolnikih s KML je nilotinib, ki so ga 12 dni prejemale v odmerku 400 mg dvakrat dnevno, povečal sistemsko izpostavljenost peroralno apliciranemu midazolamu (substratu CYP3A4) in sicer AUC 2,6-krat in C_{max} 2,0-krat. Nilotinib je zmeren zaviralec CYP3A4, zato v primeru sočasne uporabe lahko poveča sistemsko izpostavljenost drugim zdravilom, ki se presnavljajo primarno s CYP3A4 (na primer nekaterim zaviralcem reduktaze HMG-CoA). Pri sočasni uporabi nilotiniba in zdravil, ki so substrati CYP3A4 in imajo nizek terapevtski indeks (med drugim alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, sirolimus in takrolimus), je potrebno ustrezno spremljanje in morda prilagajanje odmerkov.

Antiaritmiki in druge snovi, ki lahko podaljšujejo interval QT

Nilotinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki podaljšanje intervala QT že imajo ali do njega lahko še pride, med drugim pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmična zdravila, kot so amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol, ali druga zdravila, ki lahko povzročajo podaljšanje intervala QT, kot so klorokin, halofantrin, klaritomicin, haloperidol, metadon in moksifloksacin (glejte poglavje 4.4).

Medsebojno delovanje s hrano

Pri zaužitju zdravila Tasigna skupaj s hrano se njegovi absorpcija in biološka uporabnost povečata, kar povzroči višjo koncentracijo v serumu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Izogibati se je treba uživanju grenivkinega soka in drugih živil, za katera je znano, da zavirajo CYP3A4.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Tasigna in še dva tedna po zaključku zdravljenja uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi nilotiniba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Tasigna ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je zdravljenje z nilotinibom potrebno zaradi kliničnega stanja ženske. V primeru, da ga bolnica uporablja med nosečnostjo, mora biti seznanjena z možnimi tveganji za plod.

Če ženska, ki se zdravi z nilotinibom, želi zanositi, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja na osnovi kriterijev primernosti za prekinitve zdravljenja, ki so navedeni v poglavjih 4.2 in 4.4. O nosečnosti pri bolnicah v času poskušanja vzdrževanja remisije brez zdravljenja (TFR - *treatment-free remission*) je na voljo le malo podatkov. Če bolnica načrtuje zanositev v obdobju remisije brez zdravljenja, jo je treba opozoriti na možnost, da bo morda potrebna ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Tasigna v času nosečnosti (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se nilotinib izloča v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje nilotiniba v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravila Tasigna se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost pri podganjih samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolniki, pri katerih prihaja do omotičnosti, utrujenosti, motenj vida ali drugih neželenih učinkov, ki bi lahko vplivali na sposobnost varne vožnje ali upravljanja s stroji, ne smejo opravljati teh dejavnosti, dokler neželeni učinki vztrajajo (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Spodaj opisani podatki se nanašajo na 279 bolnikov, ki so bili izpostavljeni zdravilu Tasigna, in sicer v randomizirani študiji faze III pri bolnikih z novo odkrito KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi, v kateri so prejeli odmerek 300 mg nilotiniba dvakrat dnevno. Navedeni so tudi varnostni podatki iz dveh študij prekinitve zdravljenja pri bolnikih s KML, ki so prejeli zdravilo Tasigna za zdravljenje prvega izbora.

Srednja vrednost trajanja izpostavljenosti je bila 60,5 meseca (od 0,1 do 70,8 meseca).

Najbolj pogosti (pri $\geq 10\%$) nehematološki neželeni učinki so bili izpuščaji, srbenje, glavobol, navzea, utrujenost, alopecija, mialgija in bolečine v zgornjem delu trebuha. Ti neželeni učinki so bili večinoma blago do zmerno izraženi. Manj pogosto (pri $< 10\%$ in $\geq 5\%$) so opažali zaprtost, suho kožo, astenijo, mišične krče, drisko, artralgijsko bolečino v trebuhu, bruhanje in periferne edeme. Ti neželeni učinki so bili večinoma blago do zmerno izraženi in obvladljivi, zaradi njih pa večinoma ni bilo treba zniževati odmerka.

Oblike hematološke toksičnosti ob zdravljenju so vključevale zaviranje delovanja kostnega mozga: trombocitopenijo (18 %), nevtropenijo (15 %) in anemijo (8 %). Neželeni učinki na biokemijske parametre so vključevali zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (24 %), hiperbilirubinemijo (16 %), zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (12 %), zvišanje vrednosti lipaze (11 %), zvišanje koncentracije bilirubina v krvi (10 %), hiperglikemijo (4 %), hiperholesterolemijo (3 %) in hipertrigliceridemijo (< 1 %). Ne glede na vzročno povezanost z zdravilom je prišlo do plevralnega izliva pri 2 % bolnikov, do perikardialnega izliva pa pri manj kot 1 % teh bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tasigna 300 mg dvakrat na dan. O gastrointestinalni krvavitvi ne glede na vzročno povezanost z zdravilom so poročali pri 3 % teh bolnikov.

V ravnovesnem stanju je prišlo do srednjega časovno povprečnega podaljšanja intervala QTcF za 6 milisekund glede na izhodišče. Absolutno trajanje intervala QTcF v času jemanja študijskega zdravila pri nobenem od bolnikov ni bilo daljše od 500 milisekund. V času jemanja študijskega zdravila so pri manj kot 1 % bolnikov opazili podaljšanje intervala QTcF od izhodišča za več kot 60 milisekund. Nenadnih smrti ali epizod "torsade de pointes" (niti prehodnih niti trajnih) niso opazili. V času študije niso nikdar opazili zmanjšanja povprečja iztisnega deleža levega prekata v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. V času zdravljenja ni bil pri nobenem od bolnikov iztisni delež levega prekata manjši od 45 %, pa tudi do absolutnega zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata za več kot 15 % ni prišlo.

Do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 10 % bolnikov.

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjem dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v kliničnih študijah z zdravilom Tasigna

V preglednici 2 so prikazani nehematološki neželeni učinki (razen laboratorijskih nepravilnosti), o katerih so poročali pri vsaj 5 % bolnikov, ki so v randomizirani študiji faze III prejeli 300 mg nilotiniba dvakrat dnevno.

Preglednica 2 Nehematološki neželeni učinki (pri več kot 5 % vseh bolnikov)*

Organski sistem	pogostnost	neželeni učinek	vse stopnje	stopnja
			%	3-4 %
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol	16	2
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea	14	<1
	zelo pogosti	bolečine v zgornjem delu trebuha	10	1
	pogosti	zaprtost	10	0
	pogosti	driska	9	<1
	pogosti	bolečine v trebuhu	6	0
	pogosti	bruhanje	6	0
	pogosti	dispepsija	5	0
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj	33	<1
	zelo pogosti	srbenje	18	<1
	zelo pogosti	alopecija	10	0
	pogosti	suha koža	10	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mialgija	10	<1
	pogosti	mišični krči	9	0
	pogosti	artralgija	8	<1
	pogosti	bolečine v okončinah	5	<1
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost	12	0
	pogosti	astenija	9	<1
	pogosti	periferni edemi	5	<1

*Za prikaz v tej preglednici so števila v odstotkih zaokrožena na cela števila, za ugotavljanje, kateri neželeni učinki dosegajo pogostnost najmanj 5 % in za njihovo razvrščanje v kategorije pogostnosti pa so uporabljeni njihovi odstotki pogostnosti, zaokroženi na eno decimalno mesto natančno.

O naslednjih neželenih učinkih so poročali iz študije faze III z zdravilom Tasigna z manj kot 5-odstotno pogostnostjo. Navedene so tudi zelo pogoste ($\geq 1/10$) laboratorijske nepravilnosti, ki niso vključene v preglednico 2. Ti neželeni učinki so vključeni na podlagi kliničnega pomena in so v razvrstitvah pogostnosti navedeni po padajoči resnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni:

Pogosti: folikulitis, okužba zgornjih dihal (vključno s faringitisom, z nazofaringitisom in z rinitisom). Pogostnost neznana: okužba s herpes virusom, kandidoza v ustni votlini, podkožni absces, analni absces, tinea pedis, reaktivacija hepatitisa B.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi):

Pogosti: kožni papilom.

Pogostnost neznana: papilom v ustni votlini, paraproteinemija.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Pogosti: levkopenija, eozinofilija, limfopenija.

Občasni: pancitopenija.

Pogostnost neznana: febrilna nevtropenija.

Bolezni imunskega sistema:

Pogostnost neznana: preobčutljivost.

Bolezni endokrinega sistema:

Pogostnost neznana: sekundarni hiperparatiroidizem.

Presnovne in prehranske motnje:

Zelo pogosti: hipofosfatemija (vključno z znižano koncentracijo fosforja v krvi).

Pogosti: sladkorna bolezen, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hiperglikemija, zmanjšan apetit, hipokalcemija, hipokaliemija.

Občasni: hiperkaliemija, dislipidemija, protin.

Pogostnost neznana: hiperurikemija, hipoglikemija, motnje apetita.

Psihiatrične motnje:

Pogosti: nespečnost, depresija, tesnoba.

Pogostnost neznana: amnezija, disforija.

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotičnost, hipestezija, periferna nevropatija.

Občasni: ishemična možganska kap, možganski infarkt, migrena, parestezija.

Pogostnost neznana: cerebrovaskularni dogodek, stenoza bazilarne arterije, sinkopa, tremor, letargija, disestezija, sindrom nemirnih nog, hiperestezija.

Očesne bolezni:

Pogosti: srbenje v očeh, konjunktivitis, suho oko (vključno s kseroftalmijo).

Občasni: edem vek, fotopsija, krvavitev v očesno veznico, hiperemija (beločnice, veznice, očesna hiperemija).

Pogostnost neznana: periorbitalni edem, vnetje veke, bolečina v očesu, horioretinopatija, alergijski konjunktivitis, bolezen površine očesa, zamegljen vid.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Pogosti: vrtoglavica.

Srčne bolezni:*

Pogosti: angina pectoris, aritmija (vključno z atrioventrikularnim blokom, s tahikardijo, z atrijsko fibrilacijo, z ventrikularno ekstrasistolo, z bradikardijo), podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, palpitacije, miokardni infarkt.

Občasni: srčno popuščanje, cianoza.

Pogostnost neznana: zmanjšan iztisni delež, perikardialni izliv, perikarditis, disfunkcija prekata, levokračni blok.

**poročila študije faze III pri zdravljenju skupin, ki sta jemali 300 mg dvakrat dnevno in/ali 400 mg dvakrat dnevno*

Žilne bolezni:

Pogosti: hipertenzija, navali rdečice.

Občasni: intermitentna klavdikacija, periferna arterijska okluzivna bolezen, arterioskleroza.

Pogostnost neznana: hematomi, stenoza periferne arterije.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: dispneja, kašelj.

Občasni: plevralni izliv.

Pogostnost neznana: dispneja ob naporu, plevritis, krvavitev iz nosu, bolečine v ustih in žrelu.

Bolezni prebavil:

Pogosti: napihnjenost trebuha, bolečine v trebuhu, disgevizija, flatulenca.

Občasni: pankreatitis, gastritis, povečana občutljivost zob.

Pogostnost neznana: razjeda na požiralniku, želodčna razjeda, bolečine v požiralniku, stomatitis, suha usta, enterokolitis, hemoroidi, hiatusna kila, rektalna krvavitev, vnetje dlesni.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Zelo pogosti: hiperbilirubinemija (vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v krvi).

Pogosti: nenormalno delovanje jeter.

Občasni: ikterus.

Pogostnost neznana: toksični hepatitis.

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: rdečina, prekomerno znojenje, obtolčenina, akna, dermatitis (vključno z alergijskim, ekfoliativnim in akneiformnim), nočno potenje, ekcem.

Občasni: izpuščaj zaradi zdravil, boleča koža.

Pogostnost neznana: multiformni eritem, urtikarija, nastanek mehurja, dermalna cista, hiperplazija lojnih žlez, otekanje obraza, atrofija kože, hipertrofija kože, luščenje kože, hiperpigmentacija kože, sprememba barve kože, hiperkeratoza, psoriza.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu, mišična oslabeledost.

Občasni: mišično-skeletna bolečina, bolečina v ledvenem predelu.

Bolezni sečil:

Pogostnost neznana: disurija, polakisurija, nenormalna obarvanost urina.

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: erektilna disfunkcija

Pogostnost neznana: ginekomastija, induracija dojke, menoragija, oteklina bradavice.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: zvišana telesna temperatura, bolečina v prsih (vključno z nekardiogeno bolečino v prsih), neprijeten občutek v prsih.

Občasni: bolečine, mrzlica, zaznavanje sprememb telesne temperature (vključno z občutkom vročine in občutkom mraza), splošno slabo počutje.

Pogostnost neznana: edem obraza, lokalizirana oteklina.

Preiskave:

Zelo pogosti: zvišana koncentracija alanin-aminotransferaze, zvišana koncentracija aspartat-aminotransferaze, zvišana koncentracija lipaze, zvišana koncentracija holesterola (lipoproteinov) (vključno z lipoproteini majhne gostote in lipoproteini velike gostote), zvišana koncentracija celokupnega holesterola, zvišana koncentracija trigliceridov v krvi.

Pogosti: znižana koncentracija hemoglobina, zvišana koncentracija amilaze v krvi, zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, zvišana koncentracija gama-glutamilttransferaze v krvi, zvečana telesna masa, zvišana koncentracija insulina v krvi, znižana koncentracija globulinov.

Pogostnost neznana: zvišana koncentracija paratiroidnega hormona v krvi, znižana koncentracija insulina v krvi, znižana koncentracija C-peptida, zmanjšana telesna masa.

V preglednici 3 so prikazane klinično pomembne ali hude nepravilnosti rutinskih hematoloških ali biokemijskih laboratorijskih izvidov.

Preglednica 3 Nepravilnosti laboratorijskih izvidov pri stopnji 3-4*

	n=279 (%)
hematološki parametri	
zaviranje delovanja kostnega mozga	
- nevtropenija	12
- trombocitopenija	10
- anemija	4
biokemijski parametri	
- zvišana koncentracija kreatinina	0
- zvišana koncentracija lipaze	9
- zvišana koncentracija AST (SGOT)	1
- zvišana koncentracija ALT (SGPT)	4
- hipofosfatemija	7
- zvišana koncentracija (celotnega) bilirubina	4
- zvišana koncentracija glukoze	7
- zvišana koncentracija holesterola (celokupnega)	0
- zvišana koncentracija trigliceridov	0

* Upoštevani so odstotki, podani z natančnostjo na eno decimalno mesto, za to preglednico pa so zaokroženi na cela števila.

Prekinitiv zdravljenja pri bolnikih, ki imajo Ph+ KML v kronični fazi in so dosegli trajen globok molekularni odgovor

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasigna v okviru poskušanja vzdrževanja remisije brez zdravljenja (TFR - *treatment-free remission*) se lahko pri bolnikih pogosteje kot pred prekinitvijo zdravljenja pojavljajo mišično-skeletni simptomi, na primer mialgija, bolečine v okončini, artralgijske bolečine v kosteh, bolečine v hrbtenici ali mišično-skeletne bolečine.

V klinični študiji faze II pri bolnikih z novo odkrito Ph+ KML v kronični fazi (N=190) so v prvem letu po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasigna o mišično-skeletnih simptomih poročali pri 24,7 % bolnikov v primerjavi s 16,3 % bolnikov, ki so imeli te simptome v prejšnjem letu v času zdravljenja z zdravilom Tasigna.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reaktivacija hepatitisa B

V zvezi z zaviralci BCR-ABL tirozin-kinaze so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida (glej poglavje 4.4).

Izkušnje v obdobju trženja zdravila

Naslednji neželeni učinki so pridobljeni iz izkušenj v obdobju trženja zdravila Tasigna, in sicer s spontano sporočenimi primeri, iz literarnih podatkov, iz programov razširjene uporabe in kliničnih študij, drugih kot v okviru globalnih preskušanj za registracijo zdravila. Ker so o teh neželenih učinkih poročali spontano pri bolnikih iz populacij nedoločljive velikosti, ni vedno mogoče zanesljivo določiti pogostnosti teh neželenih učinkov oziroma ugotoviti njihove vzročne povezave z izpostavljenostjo nilotinibu.

Pogostnost redka: poročali so o primerih sindroma tumorske lize pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Tasigna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o posameznih primerih namernega zaužitja prevelikega odmerka nilotiniba, v katerih so posamezniki zaužili neopredeljeno število trdih kapsul zdravila Tasigna skupaj z alkoholom in drugimi zdravili. V teh primerih je med drugim prišlo do nevtropenije, bruhanja in zaspanosti. O EKG spremembah in toksičnosti za jetra niso poročali. Poročali so, da so prizadeti posamezniki po navedenih dogodkih okrevali.

V primeru zaužitja prevelikega odmerka je treba bolnika opazovati in poskrbeti za ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci protein kinaze, oznaka ATC: L01XE08

Nilotinib je močan zaviralec delovanja ABL tirozin-kinaze BCR-ABL onkoproteina tako v celičnih linijah kot tudi v primarnih levkemičnih celicah s prisotnim kromosomom Philadelphia. Učinkovina se z visoko afiniteto veže na ATP vezavno mesto in sicer v taki meri, da močno zavira nemutiran BCR-ABL, poleg tega pa ohranja aktivnost tudi proti 32/33 mutiranim oblikam BCR-ABL, rezistentnim na imatinib. Zaradi takega biokemičnega delovanja nilotinib selektivno zavira proliferacijo in povzroča apoptozo v celičnih linijah in v primarnih levkemičnih celicah bolnikov s KML s prisotnim kromosomom Philadelphia. Pri poskusnih glodalcih s KML je nilotinib, apliciran peroralno kot edino zdravilo, zmanjšal obseg tumorjev in podaljšal preživetje.

Nilotinib le malo oziroma sploh ne učinkuje proti večini drugih preizkušanih protein kinaz, vključno s Src, kar pa ne velja za PDGF, KIT in Ephrin receptor kinaze, ki jih zavira v okviru koncentracij, doseženih s peroralno aplikacijo priporočenih terapevtskih odmerkov za zdravljenje KML (glejte preglednico 4).

Preglednica 4 Pregled učinka nilotiniba na kinaze (IC₅₀ nM za fosforilacijo)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinične študije pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi

Izvedli so odprto, multicentrično, randomizirano študijo faze III, da bi določili učinkovitost nilotiniba v primerjavi z učinkovitostjo imatiniba pri 846 odraslih bolnikih s citogenetsko potrjeno novo odkrito KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi. Bolnikom so postavili diagnozo v zadnjih šestih mesecih pred vključitvijo v študijo in predhodno še niso bili zdravljeni, razen s hidroksiureo in/ali z anagrelidom. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1:1, tako da so prejeli bodisi nilotinib 300 mg dvakrat dnevno (n=282), nilotinib 400 mg dvakrat dnevno (n=281) ali imatinib 400 mg enkrat dnevno (n=283). Randomizacija je bila stratificirana glede na oceno tveganja po Sokalu v času postavitve diagnoze.

Osnovne karakteristike bolnikov so bile podobne v vseh treh zdravljenih skupinah. Srednja vrednost starosti bolnikov je bila 47 let v obeh skupinah z nilotinibom, v skupini z imatinibom pa je znašala 46 let. Pri tem je bilo v skupini z odmerkom nilotiniba 300 mg dvakrat dnevno 12,8 % bolnikov starih ≥ 65 let, v skupini z odmerkom nilotiniba 400 mg dvakrat dnevno je bilo takih bolnikov 10,0 %, v skupini z odmerkom imatiniba 400 mg enkrat dnevno pa je bilo takih bolnikov 12,4 %. Med bolniki je bilo nekoliko več bolnikov moškega spola (v skupini z odmerkom nilotiniba 300 mg dvakrat dnevno je bilo 56,0 % moških, v skupini z odmerkom nilotiniba 400 mg dvakrat dnevno jih je bilo 62,3 %, v skupini z odmerkom imatiniba 400 mg enkrat dnevno pa je bilo 55,8 % moških). Več kot 60 % vseh bolnikov je bilo belcev, 25 % vseh bolnikov pa je bilo azijscev.

Vnaprej opredeljena časovna točka primarne analize podatkov je bila takrat, ko je vseh 846 bolnikov zaključilo 12 mesecev zdravljenja (oziroma so predhodno prenehali s sodelovanjem). Nadaljnje analize vključujejo podatke bolnikov po zaključenih 24, 36, 48, 60 in 72 mesecih zdravljenja (oziroma tistih, ki so predhodno prenehali s sodelovanjem). Mediana trajanja zdravljenja je bila približno 70 mesecev v skupini z nilotinibom in 64 mesecev v skupini z imatinibom. Srednja vrednost dejanske jakosti odmerjanja je bila 593 mg/dan za nilotinib 300 mg dvakrat dnevno, 772 mg/dan za nilotinib 400 mg dvakrat dnevno in 400 mg/dan za imatinib 400 mg enkrat dnevno. Študija še poteka.

Primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti je bil glavni molekularni odziv (MMR) po 12 mesecih, ki je bil opredeljen kot odstotek BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % po mednarodni lestvici (IS - international scale), kar so izmerili z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (RQ-PCR). Izmerjena vrednost ustreza zmanjšanju števila prepisov BCR-ABL za ≥ 3 log od standardizirane izhodiščne vrednosti. Delež glavnih molekularnih odzivov po 12 mesecih je bil statistično značilno večji pri bolnikih, ki so prejeli nilotinib 300 mg dvakrat dnevno v primerjavi s tistimi, ki so prejeli imatinib 400 mg enkrat dnevno (44,3 % v primerjavi z 22,3 %, $p < 0,0001$). Delež glavnih molekularnih odzivov po 12 mesecih je bil statistično značilno večji tudi pri bolnikih, ki so prejeli nilotinib 400 mg dvakrat dnevno v primerjavi s tistimi, ki so prejeli imatinib 400 mg enkrat dnevno (42,7 % v primerjavi z 22,3 %, $p < 0,0001$).

Deleži glavnih molekularnih odzivov po 3, 6, 9 in 12 mesecih so bili 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % in 44,3 % za nilotinib 300 mg dvakrat dnevno, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % in 42,7 % za nilotinib 400 mg dvakrat dnevno in 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % in 22,3 % za imatinib 400 mg enkrat dnevno.

V preglednici 5 so prikazani deleži glavnih molekularnih odzivov po 12, 24, 36, 48, 60 in 72 mesecih.

Preglednica 5 Deleži glavnih molekularnih odzivov

	Tasigna 300 mg dvakrat dnevno n=282 (%)	Tasigna 400 mg dvakrat dnevno n=281 (%)	imatinib 400 mg enkrat dnevno n=283 (%)
glavni molekularni odziv po 12 mesecih			
odziv (95-odstotni IZ)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
glavni molekularni odziv po 24 mesecih			
odziv (95-odstotni IZ)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
glavni molekularni odziv po 36 mesecih²			
odziv (95-odstotni IZ)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
glavni molekularni odziv po 48 mesecih³			
odziv (95-odstotni IZ)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
glavni molekularni odziv po 60 mesecih⁴			
odziv (95-odstotni IZ)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
glavni molekularni odziv po 72 mesecih⁵			
odziv (95-odstotni IZ)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Cochran-Mantel-Haenszel test, vrednost p za delež bolnikov z odzivom (v primerjavi z imatinibom 400 mg) <0,0001

² Kot odzivni bolniki ob določeni časovni točki so šteti samo bolniki, pri katerih je prišlo do glavnega molekularnega odziva ob tej časovni točki. Skupno 199 (35,2 %) vseh bolnikov ni bilo primernih za oceno glavnega molekularnega odziva po 36 mesecih (87 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno in 112 v skupini z imatinibom), in sicer zaradi manjkajoče ocene/neocenljivega rezultata testa PCR (n=17), atipičnega izhodiščnega prepisa (n=7) ali zaradi prekinitve sodelovanja v študiji pred zaključenim 36 mesečnim obdobjem (n=175).

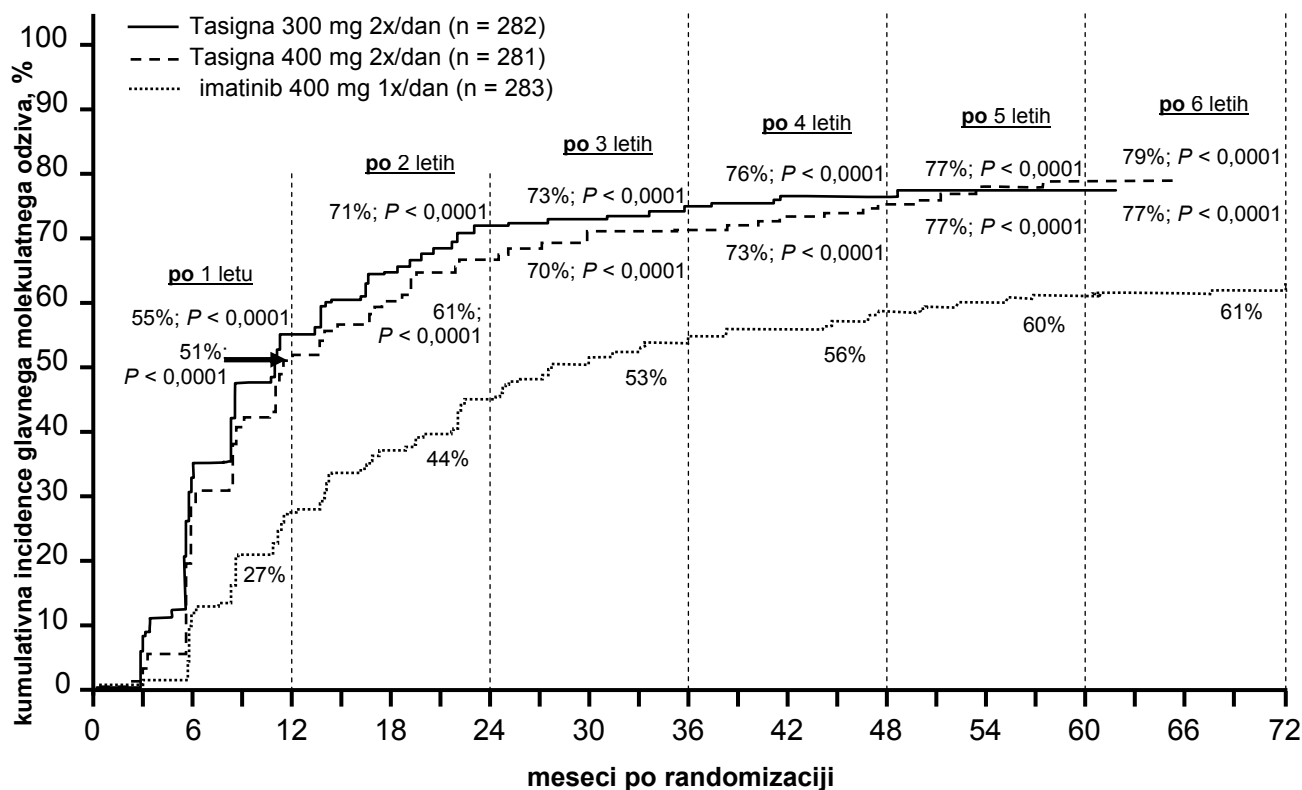
³ Kot odzivni bolniki ob določeni časovni točki so šteti samo bolniki, pri katerih je prišlo do glavnega molekularnega odziva ob tej časovni točki. Skupno 305 (36,1 %) vseh bolnikov ni bilo primernih za oceno glavnega molekularnega odziva po 48 mesecih (98 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 88 v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 119 v skupini z imatinibom), in sicer zaradi manjkajoče ocene/neocenljivega rezultata testa PCR (n=18), atipičnega izhodiščnega prepisa (n=8) ali zaradi prekinitve sodelovanja v študiji pred zaključenim obdobjem 48 mesecev (n=279).

⁴ Kot odzivni bolniki ob določeni časovni točki so šteti samo bolniki, pri katerih je prišlo do glavnega molekularnega odziva ob tej časovni točki. Skupno 322 (38,1 %) vseh bolnikov ni bilo primernih za oceno glavnega molekularnega odziva po 60 mesecih (99 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 93 v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 130 v skupini z imatinibom), in sicer zaradi manjkajoče ocene/neocenljivega rezultata testa PCR (n=9), atipičnega izhodiščnega prepisa (n=8) ali zaradi prekinitve sodelovanja v študiji pred zaključenim obdobjem 60 mesecev (n=305).

⁵ Kot odzivni bolniki ob določeni časovni točki so šteti samo bolniki, pri katerih je prišlo do glavnega molekularnega odziva ob tej časovni točki. Skupno 395 (46,7 %) vseh bolnikov ni bilo primernih za oceno glavnega molekularnega odziva po 72 mesecih (130 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 110 v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 155 v skupini z imatinibom), in sicer zaradi manjkajoče ocene/neocenljivega rezultata testa PCR (n=25), atipičnega izhodiščnega prepisa (n=8) ali zaradi prekinitve sodelovanja v študiji pred zaključenim obdobjem 72 mesecev (n=362).

Deleži bolnikov z glavnim molekularnim odzivom ob različnih časovnih točkah (pri čemer so kot odzivni bolniki šteti bolniki, pri katerih je prišlo do glavnega molekularnega odziva v času opazovanja do izbrane časovne točke ali prej) so prikazani kot kumulativna incidenca glavnega molekularnega odziva (glejte sliko 1).

Slika 1 Kumulativna incidenca glavnega molekularnega odziva



V vseh skupinah, razdeljenih po oceni tveganja po Sokalu, so bili deleži bolnikov z glavnim molekularnim odzivom ob vseh časovnih točkah opazovanja v obeh skupinah z nilotinibom dosledno večji kot v skupini z imatinibom.

Po rezultatih retrospektivne analize je 91 % (234/258) bolnikov, ki so prejeli nilotinib 300 mg dvakrat dnevno, po 3 mesecih zdravljenja doseglo raven BCR-ABL $\leq 10\%$ v primerjavi s 67 % (176/264) bolnikov, ki so prejeli imatinib 400 mg enkrat dnevno. Pri bolnikih z ravni BCR-ABL $\leq 10\%$ po 3 mesecih zdravljenja je bila stopnja celokupnega preživetja po 72 mesecih večja v primerjavi s tistimi, ki niso dosegli te ravni molekularnega odziva (94,5 % v primerjavi z 77,1 %, [$p=0,0005$]).

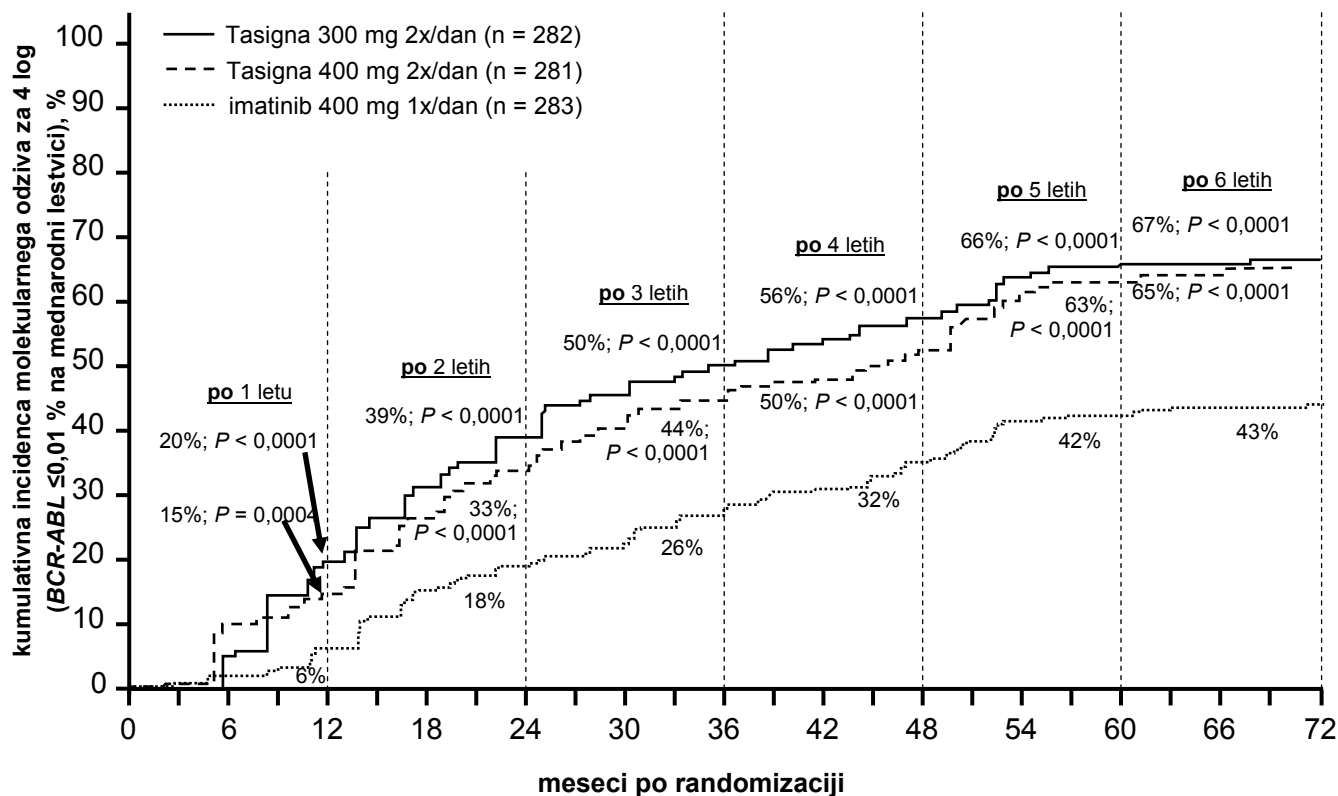
Po Kaplan-Meierjevi analizi časa do prvega glavnega molekularnega odziva je bila verjetnost doseganja glavnega molekularnega odziva ob različnih časih opazovanja večja v obeh skupinah z nilotinibom, tako z odmerkom 300 mg kot 400 mg dvakrat dnevno, v primerjavi s skupino z imatinibom 400 mg enkrat dnevno (razmereje tveganj HR=2,17 in vrednost $p < 0,0001$ za stratificiran test log-rank za primerjavo zdravljenja z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno in z imatinibom 400 mg enkrat dnevno; razmerje tveganj HR=1,88 in vrednost $p < 0,0001$ za stratificiran test log-rank za primerjavo zdravljenja z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in z imatinibom 400 mg enkrat dnevno).

Deleži bolnikov, pri katerih je ob različnih časovnih točkah prišlo do molekularnega odziva $\leq 0,01$ % oziroma $\leq 0,0032$ % po IS, so prikazani v preglednici 6, deleži bolnikov, pri katerih je ob različnih časovnih točkah prišlo do molekularnega odziva $\leq 0,01$ % oziroma $\leq 0,0032$ % po IS po posameznih časovnih točkah pa so prikazani na slikah 2 in 3. Molekularna odziva $\leq 0,01$ % in $\leq 0,0032$ % po IS ustrezata zmanjšanju števila prepisov BCR-ABL za ≥ 4 log oziroma $\geq 4,5$ log od standardizirane izhodiščne vrednosti.

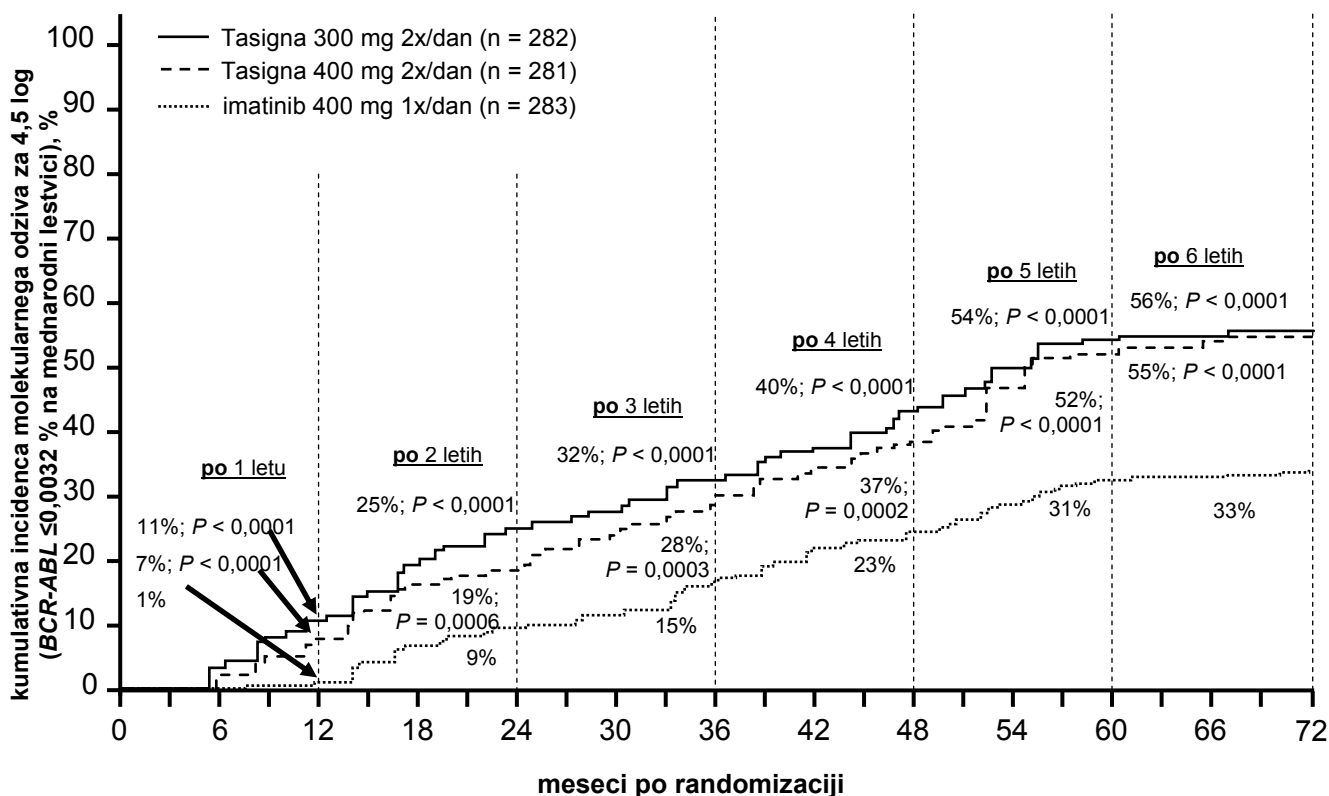
Preglednica 6 Deleži bolnikov z molekularnim odzivom $\leq 0,01$ % (zmanjšanje števila prepisov za 4 log) oziroma $\leq 0,0032$ % (zmanjšanje števila prepisov za 4,5 log)

	Tasigna 300 mg dvakrat dnevno n=282 (%)		Tasigna 400 mg dvakrat dnevno n=281 (%)		imatinib 400 mg enkrat dnevno n=283 (%)	
	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %
po 12 mesecih	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
po 24 mesecih	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
po 36 mesecih	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
po 48 mesecih	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
po 60 mesecih	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
po 72 mesecih	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Slika 2 Kumulativna incidenca molekularnega odziva $\leq 0,01$ % (zmanjšanje števila prepisov za 4 log)



Slika 3 Kumulativna incidenca molekularnega odziva $\leq 0,0032$ % (zmanjšanje števila prepisov za 4,5 log)



Po oceni trajanja prvega glavnega molekularnega odziva z metodo po Kaplan-Meierju so med tistimi, ki so dosegli glavni molekularni odziv, deleži bolnikov, ki so ohranili odziv 72 mesecev, naslednji: 92,5 % (95-odstotni IZ: 88,6-96,4 %) v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 92,2 % (95-odstotni IZ: 88,5-95,9 %) v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 88,0 % (95-odstotni IZ: 83,0-93,1%) v skupini z imatinibom 400 mg enkrat na dan.

Popolni citogenetični odziv (CCyR) je bil opredeljen kot 0 % Ph+ metafaz v kostnem mozgu na osnovi pregledanih najmanj 20 metafaz. Največji delež bolnikov s popolnim citogenetičnim odzivom po 12 mesecih (pri tem so odzivni bolniki tisti, pri katerih je prišlo do popolnega citogenetičnega odziva v času opazovanja po 12 mesecih ali prej) je statistično višji pri obeh skupinah z nilotinibom (tako z odmerjanjem 300 mg kot 400 mg dvakrat dnevno) v primerjavi s skupino z imatinibom 400 mg enkrat dnevno, glejte preglednico 7.

Delež bolnikov s popolnim citogenetičnim odzivom (CCyR) po 24 mesecih (pri tem so odzivni bolniki tisti, pri katerih je prišlo do pomembnega citogenetičnega odziva v času opazovanja po 24 mesecih ali prej) je bil statistično značilno večji tako v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno kot v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno v primerjavi s tistim v skupini z imatinibom 400 mg enkrat dnevno.

Preglednica 7 Največji delež bolnikov s popolnim citogenetičnim odzivom (CCyR)

	Tasigna (nilotinib) 300 mg dvakrat dnevno n=282 (%)	Tasigna (nilotinib) 400 mg dvakrat dnevno n=281 (%)	Glivec (imatinib) 400 mg enkrat dnevno n=283 (%)
po 12 mesecih			
odziv (95-odstotni IZ)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
brez odziva	19,9	22,1	35,0
vrednost p pri testu CMH za delež bolnikov z odzivom (v primerjavi z imatinibom 400 mg enkrat dnevno)	<0,0001	0,0005	
po 24 mesecih			
odziv (95-odstotni IZ)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
brez odziva	13,1	15,3	23,0
vrednost p pri testu CMH za delež bolnikov z odzivom (v primerjavi z imatinibom 400 mg enkrat dnevno)	0,0018	0,0160	

Po oceni z metodo po Kaplan-Meierju so med tistimi, ki so dosegli popolni citogenetični odziv, deleži bolnikov, ki so odziv ohranili 72 mesecev, naslednji: 99,1 % (95-odstotni IZ: 97,9-100 %) v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 98,7 % (95-odstotni IZ: 97,1-100 %) v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 97,0 % (95-odstotni IZ: 94,7-99,4 %) v skupini z imatinibom 400 mg enkrat na dan.

Napredovanje v pospešeno fazo ali blastno krizo v času zdravljenja je opredeljeno s časom od datuma randomizacije do prvega dokumentiranega napredovanja bolezni v pospešeno fazo ali blastno krizo oziroma do smrti zaradi kronične mieloične levkemije (KML). Napredovanje v pospešeno fazo ali blastno krizo v času zdravljenja so opažali pri skupno 17 bolnikih: pri 2 bolnikih, ki sta prejemale nilotinib 300 mg dvakrat dnevno, pri 3 bolnikih, ki so prejemale nilotinib 400 mg dvakrat dnevno, in pri 12 bolnikih, ki so prejemale imatinib 400 mg enkrat dnevno. Ocenjeni deleži bolnikov, pri katerih v 72 mesecih ni prišlo do napredovanja v pospešeno fazo ali blastno krizo, so 99,3 %, 98,7 % oziroma 95,2 % (razmerje tveganj HR=0,1599 in vrednost p=0,0059 za stratificiran test log-rank za primerjavo zdravljenja z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno in z imatinibom enkrat dnevno; razmerje tveganj HR=0,2457 in vrednost p=0,0185 za stratificiran test log-rank za primerjavo zdravljenja z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in z imatinibom enkrat dnevno). Od analize po 2 letih dalje niso poročali o nobenem novem primeru napredovanja v pospešeno fazo oziroma blastno krizo.

Pri vključitvi klonske evolucije med kriterije napredovanja bolezní je do vnaprej določenega datuma opazovanja skupno 25 bolnikov napredovalo v pospešeno fazo ali blastno krizo v času zdravljenja (3 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 5 v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 17 v skupini z imatinibom 400 mg enkrat dnevno). Ocenjeni deleži bolnikov, pri katerih v 72 mesecih ni prišlo do napredovanja v pospešeno fazo ali blastno krizo vključno s klonsko evolucijo, so 98,7 %, 97,9 % oziroma 93,2 % (razmerje tveganj HR=0,1626 in vrednost p=0,0009 za stratificiran test log-rank za primerjavo zdravljenja z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno in z imatinibom enkrat dnevno; razmerje tveganj HR=0,2848 in vrednost p=0,0085 za stratificiran test log-rank za primerjavo zdravljenja z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in z imatinibom enkrat dnevno).

Skupno je v času zdravljenja oziroma spremljanja po prekinitvi zdravljenja umrlo 55 bolnikov (21 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 11 v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 23 v skupini z imatinibom 400 mg enkrat dnevno). Od navedenih 55 smrti jih je bilo šestindvajset (26) zaradi kronične mieloične levkemije (6 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 4 v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 16 v skupini z imatinibom 400 mg enkrat dnevno). Ocenjeni deleži bolnikov, ki so preživeli 72 mesecev, so 91,6 %, 95,8 % oziroma 91,4 % (razmerje tveganj HR=0,8934 in vrednost p=0,7085 za stratificiran test log-rank za razliko med nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno in imatinibom, HR=0,4632 in vrednost p=0,0314 za stratificiran test log-rank za razliko med nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in imatinibom). Če bi za dogodek šteli samo smrt zaradi kronične mieloične levkemije, bi bili ocenjeni deleži celokupnega preživetja po 72 mesecih 97,7 %, 98,5 % oziroma 93,9 % (HR=0,3694 in vrednost p=0,0302 za stratificiran test log-rank za razliko med nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno in imatinibom, HR=0,2433 in vrednost p=0,0061 za stratificiran test log-rank za razliko med nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in imatinibom).

Prekinitiv zdravljenja pri bolnikih s Ph+ KML v kronični fazi, ki so prejeli zdravilo Tasigna kot zdravilo prve linije in so dosegli trajen globok molekularni odgovor

V odprti študiji z eno samo študijsko skupino so 215 odraslih bolnikov, ki so imeli Ph+ KML v kronični fazi in so bili zdravljeni z nilotinibom kot zdravilom za zdravljenje prvega izbora najmanj 2 leti in ki so dosegli odziv MR 4.5, kar so izmerili s preiskavo za določanje prepisov BCR-ABL MolecularMD MRDx™, vključili v nadaljnje zdravljenje z nilotinibom dodatnih 52 tednov (konsolidacijska faza zdravljenja z nilotinibom). 190 od 215 bolnikov (88,4 %) je vstopilo v fazo remisije brez zdravljenja (TFR) po tem, ko so v času konsolidacijske faze dosegli trajen globok molekularni odgovor, ki je bil opredeljen z naslednjimi kriteriji:

- izvid pri zadnjih 4 četrletnih preiskavah (opravljenih vsakih 12 tednov) je bil odziv najmanj MR 4 (BCR-ABL/ABL \leq 0,01 % po IS) in tak odziv je vztrajal eno leto,
- izvid zadnje preiskave je bil odziv MR 4.5 (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 % po IS),
- največ dva od teh izvidov sta lahko v območju med odzivom MR 4 in MR 4.5 (0,0032 % po IS < BCR-ABL/ABL \leq 0,01 % po IS).

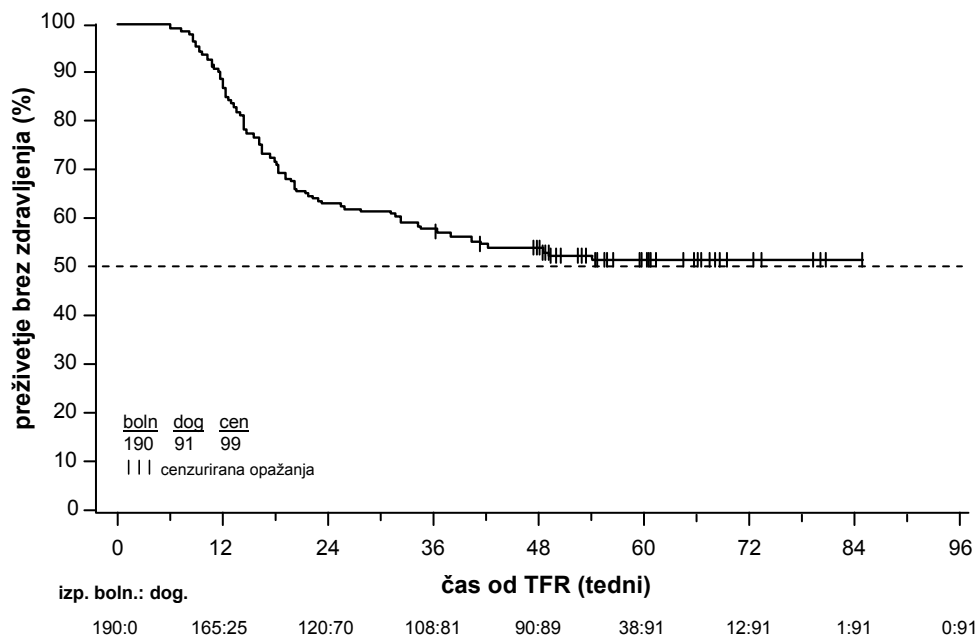
Primarni cilj študije je bil odstotek bolnikov, ki so po 48 tednih po začetku faze remisije brez zdravljenja (TFR) v stanju glavnega molekularnega odgovora (MMR) (pri čemer velja vsak bolnik, ki potrebuje ponoven začetek zdravljenja, za neodzivnega). Izmed 190 bolnikov, ki so vstopili v fazo remisije brez zdravljenja, je bilo po 48 tednih v stanju odziva MMR 98 bolnikov (51,6 % [95-odstotni IZ: 44,2, 58,9]).

Osemindeset bolnikov (46,3 %) je prekinilo fazo remisije brez zdravljenja zaradi izgube odziva MMR, 1 bolnik (0,5 %) je prekinil zaradi smrti iz neznanega vzroka, 1 bolnik (0,5 %) zaradi zdravnikove odločitve, 3 bolniki (1,6 %) pa so to fazo prekinili po svoji odločitvi. Med temi 88 bolniki jih je 86 ponovno začelo prejemati nilotinib, 2 bolnika pa sta dokončno prekinila sodelovanje v študiji. Petindeset od teh 86 bolnikov (98,8 %) je ponovno doseglo odziv MMR, (en bolnik je dokončno prekinil sodelovanje v študiji po svoji odločitvi) in 76 bolnikov (88,4 %) je ponovno doseglo odziv MR 4.5 do presečnega datuma.

Po oceni z metodo po Kaplan-Meierju je bila mediana trajanja zdravljenja z nilotinibom za ponovno doseganje glavnega molekularnega odziva 7,9 tedna (95-odstotni IZ: 5,1, 8,0), za doseganje odziva MR 4.5 pa 13,1 tedna (95-odstotni IZ: 12,3, 15,7). Po oceni z metodo po Kaplan-Meierju je bila pogostnost ponovnega doseganja glavnega molekularnega odziva po 24 tednih po ponovni uvedbi zdravljenja 98,8 % (95-odstotni IZ: 94,2, 99,9), pogostnost doseganja odziva MR 4.5 pa 90,9 % (95-odstotni IZ: 83,2, 96,0).

Po oceni z metodo po Kaplan-Meierju mediana trajanja preživetja brez zdravljenja (TFS - *treatment-free survival*) ni bila dosežena (Slika 4); pri 99 od 190 bolnikov (52,1 %) ni prišlo do TFS dogodka.

Slika 4 Kaplan-Meierjeva ocena preživetja brez zdravljenja po začetku faze remisije brez zdravljenja (podatki skupine bolnikov za celotno analizo - *Full Analysis Set*)



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tasigna za zdravljenje kronične mieloične levkemije s prisotnim kromosomom Philadelphia pri pediatričnih bolnikih od rojstva do starosti manj kot 18 let (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Do najvišjih koncentracij nilotiniba pride 3 ure po zaužitju. Po zaužitju se absorbira približno 30 % nilotiniba. Absolutne biološke uporabnosti nilotiniba niso določali. V primerjavi s pitjem peroralne raztopine (z vrednostjo pH od 1,2 do 1,3) je relativna biološka uporabnost nilotiniba iz kapsul približno 50 %. Pri zdravih prostovoljcih je pri zaužitju zdravila Tasigna skupaj s hrano C_{max} nilotiniba zvišana za 112 %, površina pod krivuljo časovnega poteka koncentracije nilotiniba v serumu (AUC) pa je zvečana za 82 % v primerjavi z zaužitjem zdravila Tasigna na tešče. Aplikacija zdravila Tasigna 30 minut po obroku je zvečala biološko uporabnost nilotiniba za 29 %, 2 uri po obroku pa za 15% (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Pri bolnikih po odstranitvi celotnega želodca je lahko absorpcija nilotiniba (relativna biološka uporabnost) manjša za 48 %, po delni odstranitvi želodca pa za 22 %.

Porazdelitev

Razmerje vsebnosti kri/plazma je pri nilotinibu 0,71. Glede na poskuse *in vitro* kaže, da se nilotinib veže na proteine v plazmi v približno 98 %.

Biotransformacija

Poglavitna presnovna procesa, ki so ju ugotovili pri zdravih osebah, sta oksidacija in hidroksilacija. Od vseh presnovnih stopenj kroži v serumu v glavnem nilotinib. Noben od presnovkov ne prispeva pomembno k farmakološkemu delovanju nilotiniba. Nilotinib se presnavlja predvsem s CYP3A4, nekoliko lahko k presnovi prispeva tudi CYP2C8.

Izločanje

Pri zdravih osebah se je po enkratnem odmerku več kot 90 % odmerka radioaktivno označenega nilotiniba izločilo v 7 dneh, večinoma v blato (94 % odmerka). Nespremenjeni nilotinib je znašal 69 % odmerka.

Navidezni razpolovni čas izločanja, ocenjen na podlagi farmakokinetike večkratnih odmerkov pri odmerjanju enkrat dnevno, je bil približno 17 ur. Pri farmakokinetičnih lastnostih nilotiniba je variabilnost med bolniki zmerna do visoka.

Linearnost/nelinearnost

V stanju dinamičnega ravnovesja je bila izpostavljenost nilotinibu odvisna od odmerka in sicer se je pri odmerjanju več kot 400 mg v enem odmerku dnevno systemska izpostavljenost nilotinibu zviševala manj kot preprosto sorazmerno z odmerkom. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila dnevna systemska izpostavljenost nilotinibu pri odmerjanju 400 mg dvakrat na dan 35 % večja kot pri odmerjanju 800 mg enkrat na dan. Pri odmerjanju 400 mg dvakrat dnevno je bila systemska izpostavljenost nilotinibu v stanju dinamičnega ravnovesja približno za 13,4 % večja kot pri odmerjanju 300 mg dvakrat dnevno. Povprečne najnižje in najvišje koncentracije nilotiniba v 12 mesecih so bile približno za 15,7 % oziroma 14,8 % višje pri odmerjanju 400 mg dvakrat dnevno v primerjavi z odmerjanjem 300 mg dvakrat dnevno. Pri zvišanju odmerjanja s 400 mg dvakrat dnevno na 600 mg dvakrat dnevno ni prišlo do pomembnega zvečanja izpostavljenosti nilotinibu.

Do stanja dinamičnega ravnovesja je v glavnem prišlo do 8. dne. Pri odmerjanju enkrat dnevno se je od prvega odmerka do stanja dinamičnega ravnovesja izpostavljenost nilotinibu zvečala približno 2-krat, pri odmerjanju dvakrat dnevno pa 3,8-krat.

Študije biološke uporabnosti/bioekvivalentnosti

Dokazali so, da je zaužitje enkratnega odmerka 400 mg nilotiniba v obliki 2 trdih kapsul po 200 mg, katerih vsebino so zmešali v čajno žličko jabolčnega soka, biološko enakovredno zaužitju enkratnega odmerka v obliki 2 nepoškodovanih trdih kapsul po 200 mg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Nilotinib so ocenjevali v farmakoloških študijah varnosti, študijah toksičnosti ponovljenih odmerkov, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja, fototoksičnosti in karcinogenosti (pri podganah in miših).

Nilotinib ni vplival na centralno živčevje oziroma na dihalne funkcije. Z rezultati *in vitro* študij varnosti za srce so na izoliranih kunčjih srcih na podlagi zapore hERG tokov dokazali, da nilotinib povzroča predklinične znake podaljšanja intervala QT in podaljšanja trajanja akcijskega potenciala. Vpliva na meritve EKG niso opazili niti pri psih niti pri opicah, ki so jih z nilotinibom zdravili do 39 tednov, niti v posebni telemetrični študiji na psih.

Študije toksičnosti ponovljenih odmerkov s psi, ki so trajale do 4 tedne, in z opicami vrste javanski makak, ki so trajale do 9 mesecev, so razkrile, da so glavni tarčni organi toksičnosti nilotiniba jetra. Spremembe so vključevale zvišano aktivnost alanin aminotransferaze in alkalne fosfataze ter histopatološke spremembe (predvsem hiperplazijo/hipertrofijo sinusoidnih oziroma Kupfferjevih celic, hiperplazijo žolčnih vodov in periportalno fibrozo). Na splošno so bile spremembe s področja klinične kemije popolnoma reverzibilne v 4-tedenskem obdobju okrevanja, histološke spremembe pa so bile le deloma reverzibilne. Izpostavljenosti pri najnižjih ravneh odmerkov, pri katerih so opazili

vpliv na jetra, so bile nižje od izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerku 800 mg/dan. Pri miših in podganah, ki so prejemale zdravilo do 26 tednov, so opažali le manjše spremembe v jetrih. Pri podganah, psih in opicah so opažali večinoma reverzibilna zvišanja koncentracij holesterola.

Študije genotoksičnosti na bakterijskih sistemih *in vitro* ter na sesalskih sistemih *in vitro* in *in vivo*, z metabolično aktivacijo ali brez nje, niso dale nobenega dokaza za mutageni potencial nilotiniba.

V 2-letni študiji karcinogenosti pri podganah je bila maternica glavni tarčni organ za ne-neoplastične lezije (dilatacija, žilne ektazije, hiperplazija endotelijskih celic, vnetje in/ali hiperplazija epitelija). Po odmerjanju nilotiniba 5, 15 in 40 mg/kg/dan ni bilo nobenih znakov karcinogenega delovanja. Izpostavljenost zdravilu (v smislu AUC) je pri najvišjem odmerku predstavljala dvakratno do trikratno vrednost izpostavljenosti nilotinibu (glede na AUC) pri ljudeh v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerku 800 mg/dan.

V 26-tedenski študiji karcinogenosti, v kateri so Tg.rasH2 mišim dajali nilotinib v odmerkih 30, 100 in 300 mg/kg/dan, so opažali papilome/karcinome na koži pri odmerkih 300 mg/kg, kar predstavlja približno 30 do 40-krat večjo izpostavljenost nilotinibu (glede na AUC) kot pri ljudeh pri odmerjanju najvišjega priporočenega odmerka 800 mg/dan (danega kot 400 mg dvakrat na dan). Odmerjanje brez opaženih neželenih učinkov (No-Observed-Adverse-Effect-Levels) za kožne neoplastične lezije je bilo 100 mg/kg/dan, kar predstavlja približno 10 do 20-krat večjo izpostavljenost nilotinibu kot pri ljudeh pri odmerjanju najvišjega priporočenega odmerka 800 mg/dan (danega kot 400 mg dvakrat na dan). Glavni tarčni organi za ne-neoplastične lezije so bili koža (epidermalna hiperplazija), izraščajoči zobje (degeneracija/atrofija sklenine zgornjih sekalcev in vnetje dlesni/odontogenega epitelija sekalcev) ter priželjc (povečana pojavnost in/ali izraženost znižanega števila limfocitov).

Nilotinib ni povzročal teratogenosti, je pa izkazal toksičnost za zarodek in plod pri odmerkih, ki so bili toksični tudi za mater. V dveh študijah, tako v študiji plodnosti, v kateri so zdravilo prejemali samci in samice, kot tudi v študiji toksičnosti za zarodek, v kateri so zdravilo prejemale samice, so opažali več smrti zarodkov po ugnezdenju. V študijah toksičnosti za zarodek pri podganah so opažali smrtonosnost za zarodek in vplive na plod (večinoma zmanjšano telesno maso zarodka, prezgodnje zraščanje obraznih kosti (zraščena zgornje čeljustnice in ličnice), variacije skeleta in drobovja), pri kuncih pa večji obseg resorpcije zarodkov in variacije skeleta. V študijah antenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je izpostavljenost samic zdravilu povzročila znižano telesno maso mladičev in s tem povezane spremembe parametrov telesnega razvoja ter zmanjšanje kazalcev parjenja in plodnosti pri potomcih. Pri samicah je bila izpostavljenost na ravni brez opaženih neželenih učinkov (No-Observed-Adverse-Effect-Levels) večinoma manjša ali enaka kot pri ljudeh pri odmerjanju 800 mg na dan.

V študiji razvoja mladičev so podganjim mladičem dajali nilotinib preko gastrične sonde od prvega tedna po rojstvu do starosti mladih odraslih živali (do 70. dne po rojstvu) v odmerkih 2, 6 in 20 mg/kg/dan. Poleg standardnih študijskih parametrov so ocenjevali še razvojne mejnike, vpliv na osrednje živčevje, parjenje in plodnost. Na podlagi zmanjšanja telesne mase pri obeh spolih in kasnejšega ločevanja prepucija pri samcih (kar je lahko povezano z zmanjšanjem telesne mase) menijo, da je višina odmerka brez opaznega škodljivega učinka 6 mg/kg/dan. V primerjavi z odraslimi živalmi pri mladičih ni bilo opaziti povečane občutljivost za nilotinib. Poleg tega je bil tudi profil toksičnosti pri mladičih primerljiv s tistim, ki so ga opažali pri odraslih živalih.

Pri podganjih samcih in samicah niso opažali vpliva na število/giblјivost spermijev in na plodnost do najvišjega testiranega odmerka, ki je približno 5-kratnik priporočenega odmerka za ljudi.

Pokazalo se je, da nilotinib absorbira svetlobo v UV-B in UV-A delu spektra in se porazdeli v koži. *In vitro* je kazal možnost fototoksičnosti, *in vivo* pa niso opažali nobenega učinka. Zato je tveganje, da bi nilotinib povzročal fotosenzitivnost, ocenjeno za zelo nizko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina trde kapsule

laktoza monohidrat
krospovidon
poloksamer 188
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica trde kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

pretisni omoti iz PVC/PVDC/Alu

Zdravilo Tasigna je na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

- Posamezno pakiranje vsebuje 28 trdih kapsul (7 dnevnih pretisnih omotov, od katerih vsak vsebuje 4 trde kapsule) ali 40 trdih kapsul (5 pretisnih omotov, od katerih vsak vsebuje 8 trdih kapsul).
- Skupno pakiranje vsebuje 112 (4 pakiranja po 28) trdih kapsul, 120 (3 pakiranja po 40) trdih kapsul ali 392 (14 pakiranj po 28) trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 19. november 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Tasigna 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg nilotiniba (v obliki hidroklorid monohidrata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 156,11 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Bel do rumenkast prašek v svetlo rumeni neprozorni trdi želatinski kapsuli, velikosti 0 z vtisnjeno rdečo oznako "NVR/TKI" v smeri osi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tasigna je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov:

- z novo odkrito kronično mieloično levkemijo (KML) s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi,
- s kronično ali pospešeno fazo KML s prisotnim kromosomom Philadelphia in z rezistenco na predhodno zdravilo ali z neprenašanjem predhodnega zdravila, vključno z imatinibom. Podatki o učinkovitosti pri bolnikih s KML v blastni krizi niso dostopni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti zdravnik, izkušen v diagnostiki in zdravljenju bolnikov s KML.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Tasigna je:

- 300 mg dvakrat dnevno pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi,
- 400 mg dvakrat dnevno pri bolnikih s kronično ali pospešeno fazo KML z rezistenco na predhodno zdravilo ali z neprenašanjem predhodnega zdravila.

Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler to bolniku koristi.

Za odmerjanje 300 mg dvakrat dnevno so na voljo 150-miligramske trde kapsule.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ne sme vzeti dodatnega odmerka, ampak naj vzame naslednji običajni predpisani odmerek.

Bolniki s KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi, ki so prejeli zdravilo Tasigna kot zdravilo za zdravljenje prvega izborain so dosegli trajen globok molekularni odgovor (MR 4.5- molecular response)

O prekinitvi zdravljenja se lahko razmisli pri bolnikih, ki so za to primerni, ki imajo KML s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+) v kronični fazi bolezni in so zdravilo Tasigna v odmerku 300 mg dvakrat na dan prejeli že najmanj 3 leta, če pri njih globok molekularni odgovor traja že najmanj eno leto, kar je treba oceniti tik pred prekinitvijo zdravljenja. O prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasigna lahko odloča le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s KML (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri primernih bolnikih, ki prekinejo zdravljenje z zdravilom Tasigna, je treba spremljati raven prepisov BCR-ABL in kompletno krvno sliko skupaj z diferencialno krvno sliko v prvem letu enkrat na mesec, v drugem letu enkrat na 6 tednov, nato pa enkrat na 12 tednov. Spremljanje ravni prepisov BCR-ABL je treba izvajati s kvantitativno diagnostično preiskavo, ki je validirana za merjenje ravni molekularnega odziva po mednarodni lestvici (IS - *international scale*) z občutljivostjo z najmanj MR 4.5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 \% IS$).

Pri bolnikih, pri katerih v obdobju brez zdravljenja pride do izgube odziva MR 4 ($MR 4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 \% IS$), ne pa tudi do izgube glavnega molekularnega odziva (MMR - *major molecular response*) ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 \% IS$), je treba raven prepisov BCR-ABL spremljati enkrat na 2 tedna, dokler se raven prepisov BCR-ABL ne vrne v okvir odzivov med MR 4 in MR 4.5. Bolniki, ki ohranijo raven prepisov BCR-ABL v okviru med odzivoma MMR in MR 4 pri najmanj 4 zaporednih meritvah, lahko ponovno začnejo z osnovnim režimom zdravljenja.

Bolniki, pri katerih pride do izgube odziva MMR, morajo ponovno začeti z zdravljenjem v 4 tednih od takrat, ko je bilo ugotovljeno poslabšanje po remisiji. Ponovno zdravljenje z zdravilom Tasigna je treba začeti z odmerkom 300 mg dvakrat na dan ali z nižano ravni odmerjanja 400 mg enkrat na dan, če je bolnik pred prekinitvijo zdravljenja prejel nižje odmerke. Pri bolnikih, ki ponovno začno prejemati zdravilo Tasigna, je treba spremljati raven prepisov BCR-ABL enkrat na mesec, dokler ponovno ne dosežejo odziva MMR, nato pa enkrat na 12 tednov (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki imajo KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi in so dosegli trajen globok molekularni odgovor (MR 4.5) v času zdravljenja z zdravilom Tasigna po predhodnem zdravljenju z imatinibom

O prekinitvi zdravljenja se lahko razmisli pri bolnikih, ki so za to primerni, ki imajo KML s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+) v kronični fazi in so zdravilo Tasigna prejeli že najmanj 3 leta, če pri njih globok molekularni odgovor traja že najmanj eno leto, kar je treba oceniti tik pred prekinitvijo zdravljenja. O prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasigna lahko odloča le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s KML (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri primernih bolnikih, ki prekinejo zdravljenje z zdravilom Tasigna, je treba spremljati raven prepisov BCR-ABL in kompletno krvno sliko skupaj z diferencialno krvno sliko v prvem letu enkrat na mesec, v drugem letu enkrat na 6 tednov, nato pa enkrat na 12 tednov. Spremljanje ravni prepisov BCR-ABL je treba izvajati s kvantitativno diagnostično preiskavo, ki je validirana za merjenje ravni molekularnega odziva po mednarodni lestvici (IS) z občutljivostjo za zaznavanje z najmanj MR 4.5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 \% IS$).

Če v obdobju brez zdravljenja pride do potrjene izgube odziva MR 4 ($MR 4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 \% IS$ (kar pomeni izvid izgube odziva MR 4 pri dveh zaporednih meritvah s presledkom najmanj 4 tedne) ali do izgube glavnega molekularnega odziva ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 \% IS$), mora bolnik ponovno začeti z zdravljenjem v 4 tednih od takrat, ko je bilo ugotovljeno poslabšanje po remisiji. Ponovno zdravljenje z zdravilom Tasigna je treba začeti z odmerkom bodisi 300 mg ali 400 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih, ki ponovno začno prejemati zdravilo Tasigna, je treba spremljati raven prepisov BCR-ABL enkrat na mesec, dokler ponovno ne dosežejo že prej dosežene ravni glavnega molekularnega odziva ali odziva MR 4, nato pa enkrat na 12 tednov (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditve in modifikacije odmerkov

Lahko se zgodi, da je treba zdravljenje z zdravilom Tasigna začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerke zaradi hematološke toksičnosti (nevtropenije, trombocitopenije), ki ni povezana z osnovno levkemično boleznijo (glejte preglednico 1).

Preglednica 1 Prilagoditve odmerkov pri nevtropeniji in trombocitopeniji

novo odkrita KML v kronični fazi pri odmerku 300 mg dvakrat dnevno in rezistenca na imatinib ali neprenašanje imatiniba v kronični fazi KML pri odmerku 400 mg dvakrat dnevno	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Zdravljenje z zdravilom Tasigna je treba prekiniti in spremljati krvno sliko.2. Z zdravljenjem je treba ponovno začeti v 2 tednih s predhodnim odmerkom, če je ANC $>1,0 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $>50 \times 10^9/l$.3. Če se krvna slika ne popravi, je morda potrebno znižanje odmerka na 400 mg enkrat dnevno.
rezistenca na imatinib ali neprenašanje imatiniba v pospešeni fazi KML pri odmerku 400 mg dvakrat dnevno	ANC* $<0,5 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Zdravljenje z zdravilom Tasigna je treba prekiniti in spremljati krvno sliko.2. Z zdravljenjem je treba ponovno začeti v 2 tednih s predhodnim odmerkom, če je ANC $>1,0 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $>20 \times 10^9/l$.3. Če se krvna slika ne popravi, je morda potrebno znižanje odmerka na 400 mg enkrat dnevno.

*ANC = absolutno število nevtrofilcev

Če pride do klinično pomembne zmerne ali hude nehematološke toksičnosti, je treba odmerjanje prekiniti. Ko toksičnost izzveni, se sme ponovno začeti zdravljenje z odmerki 400 mg enkrat dnevno. Ponovno stopnjevanje odmerka na začetni odmerek 300 mg dvakrat dnevno pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi ali na 400 mg dvakrat dnevno pri bolnikih z rezistenco na imatinib ali neprenašanjem imatiniba v kronični ali pospešeni fazi KML je treba pretehtati, če kaže, da je to klinično primerno.

Zvišana koncentracija lipaze v serumu: Pri zvišanju koncentracije lipaze stopnje 3-4 je treba znižati odmerke na 400 mg enkrat dnevno ali prekiniti zdravljenje. Koncentracijo lipaze v serumu je treba določati enkrat mesečno oziroma v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.4).

Zvišane koncentracije bilirubina in jetrnih aminotransferaz: Pri zvišanju koncentracije bilirubina in jetrnih aminotransferaz stopnje 3-4 je treba znižati odmerke na 400 mg enkrat dnevno ali prekiniti zdravljenje. Koncentracije bilirubina in jetrnih aminotransferaz v serumu je treba določati enkrat mesečno oziroma v skladu s kliničnimi indikacijami.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Približno 12 % oseb v študijah faze III pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi in približno 30 % oseb v študijah faze II pri bolnikih z rezistenco na imatinib ali neprenašanjem imatiniba v kronični ali pospešeni fazi KML je bilo starih 65 let ali več. Pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso opazili večjih razlik glede varnosti in učinkovitosti v primerjavi z odraslimi, starih 18 do 65 let.

Okvara ledvic

Kliničnih študij pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic niso izvajali.

Ker se nilotinib in njegovi metaboliti ne izločajo preko ledvic, pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati znižanja celotnega telesnega očistka.

Okvara jeter

Okvara jeter le malo vpliva na farmakokinetiko nilotiniba. Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerkov predvidoma ni potrebno. Kljub temu je pri zdravljenju bolnikov z okvaro jeter potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Bolezni srca

V kliničnih študijah so bile neurejene ali klinično pomembne bolezni srca (kot so nedavni miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, nestabilna angina pectoris ali klinično pomembna bradikardija) izključitveni kriterij. Pri bolnikih s pomembnimi boleznimi srca je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri zdravljenju z zdravilom Tassigna so poročali o zvišanih vrednostih celokupnega holesterola v serumu (glejte poglavje 4.4). Vrednosti maščob v krvi je treba določiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tassigna ter 3 in 6 mesecev po začetku zdravljenja, nato pa jih je med kroničnim zdravljenjem treba določati najmanj enkrat na leto.

Pri zdravljenju z zdravilom Tassigna so poročali o zvišanih vrednostih glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4). Vrednosti glukoze v krvi je treba določiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tassigna in jih nato spremljati ves čas zdravljenja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tassigna pri otrocih od rojstva do starosti manj kot 18 let še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila pri pediatričnih bolnikih ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Tassigna je treba jemati dvakrat dnevno s približno 12-urnim presledkom. Zdravila se ne sme jemati s hrano. Trde kapsule je treba pogoltniti cele z vodo. Hrane se ne sme uživati 2 uri pred zaužitjem odmerka in vsaj eno uro po zaužitju odmerka.

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti trde kapsule, je mogoče vsebino vsake trde kapsule zmešati v čajni žlički jabolčnega soka (ali jabolčne kaše), kar mora bolnik zaužiti takoj. Pri tem se ne sme uporabiti več kot ene čajne žličke jabolčnega soka in nobenega drugega živila, ki ni jabolčni sok (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaviranje delovanja kostnega mozga

Zdravljenje z zdravilom Tassigna je povezano s trombocitopenijo, nevtropenijo in anemijo (stopnje 3-4 po enotnih kriterijih za vrednotenje neželenih učinkov Zveznega inštituta za raka - National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria). Do tega pride pogosteje pri bolnikih s KML in z rezistenco na imantinib ali neprenašanjem imatiniba, zlasti pri tistih s pospešeno fazo KML. V prvih 2 mesecih je treba pregledati kompletno krvno sliko vsaka dva tedna, kasneje pa enkrat mesečno oziroma glede na klinične potrebe. Zaviranje delovanja kostnega mozga je bilo večinoma reverzibilno in so ga običajno uravnavali s prekinitvijo ali z zmanjšanjem odmerjanja zdravila Tassigna (glejte poglavje 4.2).

Podaljšanje intervala QT

Ugotovili so, da zdravilo Tasigna podaljšuje repolarizacijo srčnih prekatov v odvisnosti od koncentracije, kar se kaže kot podaljšanje intervala QT pri merjenju površinskih odvodov EKG.

V študiji faze III je pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi, ki so prejeli odmerek 300 mg nilotiniba dvakrat dnevno, v ravnovesnem stanju prišlo do srednjega časovno povprečnega podaljšanja intervala QTcF za 6 milisekund glede na izhodišče. Interval QTcF pri nobenem od bolnikov ni bil daljši od 480 milisekund. Epizod "torsade de pointes" niso opazili.

V študiji faze II je pri bolnikih v kronični in v pospešeni fazi KML, ki so bili rezistentni na zdravljenje z imatinibom oziroma ga niso prenašali in so prejeli odmerek 400 mg nilotiniba dvakrat dnevno, v ravnovesnem stanju prišlo do srednjega časovno povprečnega podaljšanja intervala QTcF za 5 oziroma 8 milisekund glede na izhodišče. Pri manj kot 1 % teh bolnikov so opazili interval QTcF, ki je bil daljši od 500 milisekund. V kliničnih študijah niso opazili epizod "torsade de pointes".

V študiji z zdravimi prostovoljci, pri katerih so bile izpostavljenosti zdravilu podobne kot pri bolnikih, je bila časovno povprečna srednja sprememba trajanja QTcF glede na izhodišče z odšteto spremembo pri placebo 7 milisekund ($IZ \pm 4$ milisekunde). Pri nobenem od prostovoljcev trajanje QTcF ni preseglo 450 milisekund. Poleg tega v obdobju preskušanja niso opazili nobenih klinično pomembnih aritmij, še posebno niso opazili epizod "torsade de pointes" (niti prehodnih niti trajnih).

Pri neustreznem sočasnem jemanju nilotiniba z močnimi zaviralci CYP3A4 in/ali z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšujejo interval QT, in/ali s hrano, lahko pride do pomembnega podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 4.5). Hipokaliemija in hipomagneziemija lahko še dodatno okrepi ta učinek. Podaljšanje intervala QT lahko za bolnika pomeni izpostavljenost smrtni nevarnosti.

Zdravilo Tasigna je treba uporabljati previdno pri bolnikih, pri katerih je podaljšanje intervala QTc že prisotno oziroma obstaja pomembno tveganje, da do njega pride, kot so bolniki:

- s prirojeno dolgim intervalom QT,
- z neurejeno ali klinično pomembno boleznijo srca, vključno z nedavnim miokardnim infarktom, s kongestivnim srčnim popuščanjem, z nestabilno angino pectoris ali s klinično pomembno bradikardijo,
- ki jemljejo antiaritmična zdravila ali druga sredstva, ki povzročajo podaljšanje intervala QT.

Priporočljivo je natančno spremljanje učinka na interval QTc ter opravljanje izhodiščne EKG preiskave pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasigna in kadar je klinično potrebno. Pred uporabo zdravila Tasigna je treba odpraviti hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, med zdravljenjem pa redno spremljati vrednosti kalija in magnezija v krvi.

Nenadna smrt

Pri bolnikih, s kronično ali s pospešeno fazo KML in z rezistenco na imantinib ali neprenašanjem imatiniba, ki so imeli pomembne dejavnike tveganja za srčne bolezni ali so imeli srčno bolezen v preteklosti, so občasno (v 0,1 do 1 %) poročali o nenadni smrti. Pogosto so imeli ti bolniki poleg raka še druge sočasne bolezni in so sočasno jemali še druga zdravila. Poleg tega bi bila lahko vpletena tudi nenormalna repolarizacija srčnih prekatov. V študiji faze III pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi niso poročali o primerih nenadne smrti.

Zastajanje tekočine in edemi

V študiji faze III pri bolnikih z novo odkrito KML so občasno (0,1 do 1 %) opazili hude oblike zastajanja tekočine kot so plevralni izliv, pljučni edem in perikardialni izliv. O podobnih dogodkih so poročali tudi v obdobju trženja zdravila. Nepričakovan, hiter porast teže je treba temeljito raziskati. Če se med zdravljenjem z nilotinibom pojavijo znaki hudega zastajanja tekočine, je treba oceniti vzroke in bolnike ustrezno zdraviti (za navodila glede ukrepanja pri pojavu nehematoloških toksičnosti glejte poglavje 4.2).

Srčnožilni dogodki

O srčnožilnih dogodkih so poročali v randomizirani študiji faze III pri bolnikih z novo odkrito KML in v obdobju trženja zdravila. V navedeni študiji, v kateri je bila mediana časa prejetja zdravila 60,5 meseca, so srčnožilni dogodki stopnje 3 in 4 vključevali periferno arterijsko okluzivno bolezen (1,4 % pri odmerku 300 mg in 1,1 % pri odmerku 400 mg nilotiniba dvakrat dnevno), ishemično srčno bolezen (2,2 % pri odmerku 300 mg in 6,1 % pri odmerku 400 mg nilotiniba dvakrat dnevno) in ishemične možganskožilne dogodke (1,1 % pri odmerku 300 mg in 2,2 % pri odmerku 400 mg nilotiniba dvakrat dnevno). Bolnike je treba podučiti, da v primeru pojava akutnih znakov ali simptomov srčnožilnih dogodkov takoj poiščejo zdravniško pomoč. Oceniti je treba bolnikov srčnožilni status in tekom zdravljenja z zdravilom Tasigna redno spremljati dejavnike srčnožilnega tveganja in jih obravnavati v skladu s standardnimi smernicami. Za obvladovanje dejavnikov srčnožilnega tveganja je treba predpisati ustrezno zdravljenje (za navodila glede ukrepanja pri pojavu nehematoloških toksičnosti glejte poglavje 4.2).

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila, potem ko so ti bolniki prejeli zaviralce BCR-ABL tirozin-kinaze. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida.

Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasigna testirati glede okužbe z virusom hepatitisa B. Pri bolnikih s pozitivno serologijo na hepatitis B (vključno z bolniki z aktivno boleznijo) in bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem test glede okužbe z virusom hepatitisa B izkaže za pozitivnega, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za obolenja jeter in zdravljenje hepatitisa B. Pri prenašalcih virusa hepatitisa B, pri katerih je potrebno zdravljenje z zdravilom Tasigna, je treba med zdravljenjem in nekaj mesecev po njegovem zaključku skrbno spremljati pojav znakov in simptomov aktivne okužbe z virusom hepatitisa B (glej poglavje 4.8).

Posebno spremljanje bolnikov, ki imajo Ph+ KML v kronični fazi in so dosegli trajen globok molekularni odgovor

Primernost za prekinitve zdravljenja

O prekinitvi zdravljenja je mogoče razmisliti pri za to primernih bolnikih, pri katerih je potrjeno izražanje tipičnih prepisov BCR-ABL e13a2/b2a2 ali e14a2/b3a2. Za kvantifikacijo BCR-ABL, vrednotenje globine molekularnega odziva in določanje možnosti za poslabšanje po molekularni remisiji in prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasigna morajo biti pri bolnikih prisotni tipični prepisi BCR-ABL.

Spremljanje bolnikov, ki prekinejo zdravljenje

Pri bolnikih, ki so primerni za prekinitve zdravljenja, je treba pogosto določati raven prepisov BCR-ABL s kvantitativno diagnostično preiskavo, ki je validirana za meritev ravni molekularnega odziva z občutljivostjo za zaznavanje z najmanj MR 4.5 ($MR\ 4.5 = BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\ \% IS$). Raven prepisov BCR-ABL je treba meriti pred prekinitvijo zdravljenja in v času prekinitve (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Če pride do izgube glavnega molekularnega odziva ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1\ \% IS$) ali do potrjene izgube odziva MR 4 (kar pomeni izvid izgube odziva MR 4 ($MR\ 4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01\ \% IS$)) pri dveh zaporednih meritvah s presledkom najmanj 4 tedne, je treba ponovno začeti z zdravljenjem v 4 tednih od takrat, ko je ugotovljeno poslabšanje po remisiji. V obdobju brez zdravljenja lahko pride do molekularnega relapsa, podatki o dolgoročnih izidih pa še niso na voljo. Iz tega razloga je ključnega pomena pogosto določanje ravni prepisov BCR-ABL in kompletne krvne slike skupaj z diferencialno krvno sliko z namenom ugotavljanja morebitnega poslabšanja po remisiji (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, ki ne dosežejo odziva MMR v treh mesecih po ponovni uvedbi zdravljenja, je treba izvesti preiskavo glede mutacije na predelu za BCR-ABL kinazo.

Laboratorijske preiskave in spremljanje

Vrednosti maščob v krvi

V študiji faze III pri bolnikih z novo odkrito KML je pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 400 mg nilotiniba dvakrat dnevno, prišlo do zvišanja vrednosti celokupnega holesterola 3. do 4. stopnje, pri čemer pa v skupini z odmerkom 300 mg dvakrat dnevno zvišanja 3. do 4. stopnje niso opazili (glejte poglavje 4.8). Vrednosti maščob v krvi je priporočeno določiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasigna ter 3 in 6 mesecev po začetku zdravljenja, nato pa jih je med kroničnim zdravljenjem treba določati najmanj enkrat na leto (glejte poglavje 4.2). Če bolnik potrebuje katerega od zaviralcev reduktaze HMG-CoA (zdravila za zniževanje vrednosti maščob v krvi), še pred začetkom zdravljenja preverite poglavje 4.5, saj se določeni zaviralci reduktaze HMG-CoA prav tako presnavljajo s CYP3A4.

Vrednosti glukoze v krvi

V študiji faze III pri bolnikih z novo odkrito KML je prišlo do zvišanja vrednosti glukoze v krvi 3. do 4. stopnje pri 6,9 % bolnikov, ki so prejeli 400 mg nilotiniba, in pri 7,2 % bolnikov, ki so prejeli 300 mg nilotiniba dvakrat na dan. Vrednosti glukoze v krvi je priporočeno določiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasigna in jih nato spremljati med zdravljenjem v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.2). Če bolnik glede na izvide teh preiskav potrebuje zdravljenje, naj zdravniki pri tem upoštevajo lokalne standarde in dogovorjene smernice zdravljenja.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zdravila Tasigna se ne sme aplicirati s sredstvi, ki so močni zaviralci CYP3A4 (med drugim s ketokonazolom, z itraconazolom, z vorikonazolom, s klaritomicinom, s telitromicinom, z ritonavirjem). Če je potrebno zdravljenje s katerim od teh sredstev, je priporočljivo, če je le mogoče, prekiniti zdravljenje z zdravilom Tasigna (glejte poglavje 4.5). Če začasna prekinitve zdravljenja ni možna, je treba posameznika natančno spremljati glede podaljšanja intervala QT (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2).

Sočasna uporaba zdravila Tasigna z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A4 (na primer s fenitoinom, z rifampicinom, s karbamazepinom, s fenobarbitalom in s šentjanževko) z veliko verjetnostjo v klinično pomembni meri zmanjša izpostavljenost nilotinibu. Zato je treba pri zdravljenju bolnikov, ki prejemajo zdravilo Tasigna, za sočasno uporabo izbrati druga možna zdravila z manjšim možnostjo induciranja CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Vpliv hrane

Hrana povečuje biološko uporabnost nilotiniba. Zdravila Tasigna se ne sme jemati skupaj s hrano (glejte poglavji 4.2 in 4.5), ampak ga je treba vzeti 2 uri po obroku. Po zaužitju odmerka se ne sme zaužiti nobene hrane še vsaj eno uro. Izogibati se je treba uživanju grenivkega soka in drugih živil, za katera je znano, da zavirajo CYP3A4. Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti trde kapsule, je mogoče vsebino vsake trde kapsule zmešati v čajni žlički jabolčnega soka, kar mora bolnik zaužiti takoj. Pri tem se ne sme uporabiti več kot ene čajne žličke jabolčnega soka in nobenega drugega živila, ki ni jabolčni sok (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Okvara jeter le malo vpliva na farmakokinetiko nilotiniba. Enkratni odmerek 200 mg nilotiniba je povzročil zvečanje AUC za 35 % pri bolnikih z blago in pri tistih z zmerno okvaro jeter ter za 19 % pri bolnikih s hudo okvaro jeter v primerjavi s kontrolno skupino bolnikov z normalnim delovanjem jeter. Najvišja koncentracija nilotiniba v stanju dinamičnega ravnovesja se je pri navedenih skupinah bolnikov zvišala za 29 %, 18 % oziroma za 22 % od predvidene. V kliničnih študijah so bile koncentracije alanin-aminotrasferaze (ALT) in/ali aspartat-aminotrasferaze (AST), višje od 2,5-kratne (oziroma 5-kratne v povezavi z boleznijo) zgornje meje normalnih vrednosti, in/ali koncentracije celotnega bilirubina, višje od 1,5-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, izključitveni kriteriji. Nilotinib se večinoma presnavlja v jetrih. Iz tega razloga je pri bolnikih z okvaro jeter izpostavljenost nilotinibu lahko večja in je pri zdravljenju teh bolnikov potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Lipaza v serumu

Opažali so zvišanje koncentracije lipaze v serumu. Pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa je potrebna previdnost. V primeru, da so ob zvišanju koncentracije lipaze prisotni tudi abdominalni simptomi, je treba jemanje zdravila Tasigna prekiniti in razmisliti o ustreznih diagnostičnih ukrepih za izključitev možnosti pankreatitisa.

Odstranitev celotnega želodca

Biološka uporabnost nilotiniba je lahko pri bolnikih po odstranitvi celotnega želodca zmanjšana (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih velja razmisliti o pogostejših kontrolnih pregledih.

Sindrom tumorske lize

Zaradi možnosti, da pride do sindroma tumorske lize, je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tasigna priporočeno odpraviti klinično pomembno dehidriranost in visoko koncentracijo sečne kisline (glejte poglavje 4.8).

Laktoza

Trde kapsule Tasigna vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Tasigna se lahko daje v kombinaciji s hematopoetskimi rastnimi dejavniki, kot sta eritropoetin ali granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF), če je to klinično indicirano. Lahko se daje s hidroksiureo ali z anagrelidom, če je to klinično indicirano.

Nilotinib se večinoma presnavlja v jetrih. Nilotinib je tudi substrat P-glikoproteina (P-gp), prenašalca mnogih zdravil iz celic. Zato snovi, ki delujejo na CYP3A4 in/ali P-gp, lahko vplivajo na absorpcijo in kasnejše izločanje sistemsko absorbiranega nilotiniba.

Snovi, ki lahko zvišajo koncentracije nilotiniba v serumu

Sočasna uporaba nilotiniba in imatiniba (ki je substrat P-gp in CYP3A4, hkrati pa tudi deluje nanju) je nekoliko zaviralno vplivala na CYP3A4 in/ali P-gp. AUC imatiniba se je povečala za 18 % do 39 %, AUC nilotiniba pa za 18 % do 40 %. Te spremembe po vsej verjetnosti niso klinično pomembne.

Pri zdravih osebah se je izpostavljenost nilotinibu 3-krat povečala, če so ga aplicirali skupaj s ketokonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A4. Zato se je treba izogibati sočasnemu zdravljenju z močnimi zaviralci CYP3A4, med drugim s ketokonazolom, z itrakonazolom, z vorikonazolom, z ritonavirjem, s klaritomicinom in s telitromicinom (glejte poglavje 4.4). Povečano izpostavljenost nilotinibu je mogoče pričakovati tudi pri sočasni uporabi srednje močnih zaviralcev CYP3A4. Za sočasno uporabo je treba razmisliti o drugih zdravilih, ki minimalno ali sploh ne zavirajo CYP3A4.

Snovi, ki lahko znižajo koncentracije nilotiniba v serumu

Rifampicin, ki je močan induktor CYP3A4, zniža C_{\max} nilotiniba za 64 % in zmanjša njegovo AUC za 80 %. Rifampicina in nilotiniba se ne sme uporabljati sočasno.

Sočasna aplikacija drugih zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (na primer fenitoina, karbamazepina, fenobarbitala in šentjanževke), prav tako z veliko verjetnostjo v klinično pomembni meri zmanjša izpostavljenost nilotinibu. Pri bolnikih z indikacijami za zdravljenje z induktorji CYP3A4 je treba izbrati druge učinkovine z manjšo zmožnostjo indukcije encimov.

Topnost nilotiniba je odvisna od pH, in sicer je topnost manjša pri višji pH vrednosti. Pri zdravih osebah, ki so 5 dni prejemaleesomeprazol v odmerku 40 mg enkrat na dan, se je pH vrednost v želodcu izrazito zvišala, pri tem pa se je absorpcija nilotiniba le zmerno zmanjšala (C_{\max} se je znižala za 27 %, $AUC_{-\infty}$ pa se je zmanjšala za 34 %). Če je treba, se nilotinib lahko uporablja sočasno zesomeprazolom ali z drugimi zaviralci protonske črpalke.

V študiji z zdravimi preiskovanci niso opazili pomembnih sprememb farmakokinetike nilotiniba, če so preiskovancem odmerili posamezen odmerek 400 mg zdravila Tasigna 10 ur po odmerjanju famotidina oziroma 2 uri pred njim. Če mora torej bolnik sočasno uporabljati antagonist histaminskih H₂ receptorjev, jih lahko vzame približno 10 ur pred odmerjanjem zdravila Tasigna ali približno 2 uri po njem.

V isti študiji so opazili, da tudi odmerjanje antacidov (aluminijevega hidroksida/magnezijevega hidroksida/simetikona) 2 uri pred odmerjanjem posameznega odmerka 400 mg zdravila Tasigna ali 2 uri po njem ni vplivalo na farmakokinetiko nilotiniba. Če mora torej bolnik jemati antacide, jih lahko vzame približno 2 uri pred odmerjanjem zdravila Tasigna ali približno 2 uri po njem.

Snovi, pri katerih nilotinib vpliva na sistemsko koncentracijo

In vitro je nilotinib sorazmerno močan zaviralec CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 in UGT1A1, pri čemer je vrednost K_i najnižja za CYP2C9 (K_i=0,13 mikromol).

V eni sami študiji medsebojnega delovanja med dvema zdraviloma, v katero so vključili zdrave prostovoljce, sočasna uporaba 25 mg varfarina, občutljivega substrata CYP2C9, in 800 mg nilotiniba ni povzročila nobenih sprememb farmakokinetike ali farmakodinamike varfarina, kar so ugotavljali z merjenjem protrombinskega časa in mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa (international normalised ratio – INR). Podatkov iz stanja dinamičnega ravnovesja ni. Rezultati te študije kažejo, da do višine 25 mg odmerka varfarina ni veliko možnosti za klinično pomembno medsebojno delovanje med nilotinibom in varfarinom. Ker podatki iz stanja dinamičnega ravnovesja niso na voljo, je (vsaj v prvih 2 tednih) po začetku zdravljenja z nilotinibom priporočeno določanje označevalcev farmakodinamike varfarina (protrombinskega časa ali INR).

Pri bolnikih s KML je nilotinib, ki so ga 12 dni prejeli v odmerku 400 mg dvakrat dnevno, povečal sistemsko izpostavljenost peroralno apliciranemu midazolamu (substratu CYP3A4) in sicer AUC 2,6-krat in C_{max} 2,0-krat. Nilotinib je zmeren zaviralec CYP3A4, zato v primeru sočasne uporabe lahko poveča sistemsko izpostavljenost drugim zdravilom, ki se presnavljajo primarno s CYP3A4 (na primer nekaterim zaviralcem reduktaze HMG-CoA). Pri sočasni uporabi nilotiniba in zdravil, ki so substrati CYP3A4 in imajo nizek terapevtski indeks (med drugim alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, sirolimus in takrolimus), je potrebno ustrezno spremljanje in morda prilagajanje odmerkov.

Antiaritmiki in druge snovi, ki lahko podaljšujejo interval QT

Nilotinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki podaljšanje intervala QT že imajo ali do njega lahko še pride, med drugim pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmična zdravila, kot so amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol, ali druga zdravila, ki lahko povzročajo podaljšanje intervala QT, kot so klorokin, halofantrin, klaritomicin, haloperidol, metadon in moksifloksacin (glejte poglavje 4.4).

Medsebojno delovanje s hrano

Pri zaužitju zdravila Tasigna skupaj s hrano se njegovi absorpcija in biološka uporabnost povečata, kar povzroči višjo koncentracijo v serumu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Izogibati se je treba uživanju grenivkinega soka in drugih živil, za katera je znano, da zavirajo CYP3A4.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Tasigna in še dva tedna po zaključku zdravljenja uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi nilotiniba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Tasigna ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je zdravljenje z nilotinibom potrebno zaradi kliničnega stanja ženske. V primeru, da ga bolnica uporablja med nosečnostjo, mora biti seznanjena z možnimi tveganji za plod.

Če ženska, ki se zdravi z nilotinibom, želi zanositi, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja na osnovi kriterijev primernosti za prekinitve zdravljenja, ki so navedeni v poglavjih 4.2 in 4.4. O nosečnosti pri bolnicah v času poskušanja vzdrževanja remisije brez zdravljenja (TFR - *treatment-free remission*) je na voljo le malo podatkov. Če bolnica načrtuje zanositev v obdobju remisije brez zdravljenja, jo je treba opozoriti na možnost, da bo morda potrebna ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Tasigna v času nosečnosti (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se nilotinib izloča v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje nilotiniba v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravila Tasigna se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost pri podganjih samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, pri katerih prihaja do omotičnosti, utrujenosti, motenj vida ali drugih neželenih učinkov, ki bi lahko vplivali na sposobnost varne vožnje ali upravljanja s stroji, ne smejo opravljati teh dejavnosti, dokler neželeni učinki vztrajajo (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Spodaj opisani podatki se nanašajo na skupno 717 bolnikov, ki so bili izpostavljeni zdravilu Tasigna, in sicer v randomizirani študiji faze III pri bolnikih z novo odkrito KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi, v kateri so prejeli priporočeni odmerek 300 mg dvakrat dnevno (n=279), in v odprti multicentrični študiji faze II pri bolnikih z rezistenco na imatinib ali neprenašanjem imatiniba in s kronično (n=321) ali s pospešeno fazo KML (n=137), v kateri so prejeli priporočeni odmerek 400 mg dvakrat dnevno. Navedeni so tudi varnostni podatki iz dveh študij prekinitve zdravljenja z zdravilom Tasigna.

Pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi

Srednja vrednost trajanja izpostavljenosti 60,5 meseca (od 0,1 do 70,8 meseca).

Najbolj pogosti (pri $\geq 10\%$) nehematološki neželeni učinki so bili izpuščaji, srbenje, glavobol, navzea, utrujenost, alopecija, mialgija in bolečine v zgornjem delu trebuha. Ti neželeni učinki so bili večinoma blago do zmerno izraženi. Manj pogosto (pri $< 10\%$ in $\geq 5\%$) so opažali zaprtost, suho kožo, astenijo, mišične krče, drisko, artralgijsko bolečino v trebuhu, bruhanje in periferne edeme. Ti neželeni učinki so bili večinoma blago do zmerno izraženi in obvladljivi, zaradi njih pa večinoma ni bilo treba zniževati odmerka.

Oblike hematološke toksičnosti ob zdravljenju so vključevale zaviranje delovanja kostnega mozga: trombocitopenijo (18 %), nevtropenijo (15 %) in anemijo (8 %). Neželeni učinki na biokemijske parametre so vključevali zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (24 %), hiperbilirubinemijo (16 %), zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (12 %), zvišanje vrednosti lipaze (11 %), zvišanje koncentracije bilirubina v krvi (10 %), hiperglikemijo (4 %), hiperholesterolemijo (3 %) in hipertrigliceridemijo (< 1 %). Ne glede na vzročno povezanost z zdravilom je prišlo do plevralnega izliva pri 2 % bolnikov, do perikardialnega izliva pa manj kot 1 % teh bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tasigna 300 mg dvakrat na dan. O gastrointestinalni krvavitvi ne glede na vzročno povezanost z zdravilom so poročali pri 3 % teh bolnikov.

V ravnovesnem stanju je prišlo do srednjega časovno povprečnega podaljšanja intervala QTcF za 6 milisekund glede na izhodišče. Absolutno trajanje intervala QTcF v času jemanja študijskega zdravila pri nobenem od bolnikov ni bilo daljše od 500 milisekund. V času jemanja študijskega zdravila so pri manj kot 1 % bolnikov opazili podaljšanje intervala QTcF od izhodišča za več kot 60 milisekund. Nenadnih smrti ali epizod "torsade de pointes" (niti prehodnih niti trajnih) niso opazili. V času študije niso nikdar opazili zmanjšanja povprečja iztisnega deleža levega prekata v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. V času zdravljenja ni bil pri nobenem od bolnikov iztisni delež levega prekata manjši od 45 %, pa tudi do absolutnega zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata za več kot 15 % ni prišlo.

Do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 10 % bolnikov.

Bolniki s kronično ali s pospešeno fazo KML in z rezistenco na imantinib ali neprenašanjem imatiniba

Spodaj opisani podatki se nanašajo na 458 bolnikov, ki so bili izpostavljeni zdravilu Tasigna v odprti multicentrični študiji faze II, ki je vključevala bolnike s KML z rezistenco na imantinib ali z neprenašanjem imatiniba v kronični fazi (n=321) in v pospešeni fazi (n=137). Bolniki so v tej študiji prejeli priporočeni odmerek 400 mg dvakrat dnevno.

Najpogostejši (pri ≥ 10 %) nehematološki neželeni z zdravilom povezani dogodki so bili izpuščaj, srbenje, navzea, utrujenost, glavobol, bruhanje, bolečine v mišicah, zaprtost in driska. Večina teh neželenih dogodkov je bila po intenzivnosti blaga do zmerna. Alopecijo, mišične krče, zmanjšan apetit, artralgijo, bolečine v trebuhu, bolečine v kosteh, periferne edeme, astenijo, bolečine v zgornjem delu trebuha, suho kožo, eritem in bolečine v okončinah so opazili manj pogosto (pri <10 % in ≥ 5 %), po intenzivnosti pa so bili blagi do zmerni (stopnje 1 ali 2). Do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov zdravila je prišlo pri 16 % bolnikov v kronični fazi KML in pri 10 % bolnikov v pospešeni fazi KML.

Oblike hematološke toksičnosti ob zdravljenju so vključevale zaviranje delovanja kostnega mozga: trombocitopenijo (31 %), nevtropenijo (17 %) in anemijo (14 %). Pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tasigna, je prišlo do plevralnega in perikardialnega izliva ter zapletov zaradi zastajanja tekočine. Pri manj kot 1 % bolnikov so opazili srčno popuščanje. O gastrointestinalni krvavitvi so poročali pri 1 % bolnikov, o krvavitvi centralnega živčevja pa pri manj kot 1 % bolnikov.

Pri manj kot 1 % bolnikov so opazili QTcF, ki je bil daljši od 500 milisekund. Epizod "torsade de pointes" (niti prehodnih niti trajnih) niso opazili.

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjem dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v kliničnih študijah z zdravilom Tasigna

V preglednici 2 so prikazani nehematološki neželeni učinki (razen laboratorijskih nepravilnosti), o katerih so poročali pri vsaj 5 % bolnikov iz kliničnih študij z zdravilom Tasigna, ki predstavljajo osnovo za odobrene indikacije.

Preglednica 2 Nehematološki neželeni učinki (pri več kot 5 % vseh bolnikov)*

bolniki z novo odkrito KML-kronična faza 300 mg dvakrat dnevno n=279				bolniki z rezistenco na imantinib ali neprenašanjem imatiniba v kronični ali pospešeni fazi KML 400 mg dvakrat dnevno n=458				
60 mesečna analiza				24 mesečna analiza				
organski sistem/ neželeni učinek	pogostnost	vse	stopnja	pogostnost	vse	stopnja	KML-kronična faza n=321	KML-pospeš. faza n=137
		stopnje	3-4		stopnje	3-4	stopnja 3-4	stopnja 3-4
		%	%		%	%	%	%
Presnovne in prehranske motnje								
zmanjšan apetit**	pogosti	4	0	pogosti	8	<1	<1	0
Bolezni živčevja								
glavobol	zelo pogosti	16	2	zelo pogosti	15	1	2	<1
Bolezni prebavil								
navzea	zelo pogosti	14	<1	zelo pogosti	20	<1	<1	<1
zaprtost	pogosti	10	0	zelo pogosti	12	<1	<1	0
driska	pogosti	9	<1	zelo pogosti	11	2	2	<1
bruhanje	pogosti	6	0	zelo pogosti	10	<1	<1	0
bolečine v zgornjem delu trebuha	zelo pogosti	10	1	pogosti	5	<1	<1	0
bolečine v trebuhu	pogosti	6	0	pogosti	6	<1	<1	<1
dispepsija	pogosti	5	0	pogosti	3	0	0	0
Bolezni kože in podkožja								
izpuščaj	zelo pogosti	33	<1	zelo pogosti	28	1	2	0
srbenje	zelo pogosti	18	<1	zelo pogosti	24	<1	<1	0
alopecija	zelo pogosti	10	0	pogosti	9	0	0	0
suha koža	pogosti	10	0	pogosti	5	0	0	0
eritem	pogosti	3	0	pogosti	5	<1	<1	0

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva								
mialgija	zelo pogosti	10	<1	zelo pogosti	10	<1	<1	<1
mišični krči	pogosti	9	0	pogosti	8	<1	<1	0
artralgija	pogosti	8	<1	pogosti	7	<1	1	0
bolečine v kosteh	pogosti	4	0	pogosti	6	<1	<1	0
bolečine v okončinah	pogosti	5	<1	pogosti	5	<1	<1	<1
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije								
utrujenost	zelo pogosti	12	0	zelo pogosti	17	1	1	<1
astenija	pogosti	9	<1	pogosti	6	<1	0	<1
periferni edemi	pogosti	5	0	pogosti	6	0	0	0

*Za prikaz v tej preglednici so števila v odstotkih zaokrožena na cela števila, za ugotavljanje, kateri neželeni učinki dosegajo pogostnost najmanj 5 % in za njihovo razvrščanje v kategorije pogostnosti pa so uporabljeni njihovi odstotki pogostnosti, zaokroženi na eno decimalno mesto natančno.

**vključuje tudi bolj uporabljen izraz anoreksija

O naslednjih neželenih učinkih so pri bolnikih iz kliničnih študij z zdravilom Tassigna, ki predstavljajo osnovo za odobrene indikacije, poročali z manj kot 5-odstotno pogostnostjo. Pri laboratorijskih nepravilnostih so navedeni tudi zelo pogosti neželeni učinki ($\geq 1/10$), ki niso vključeni v preglednico 2. Ti neželeni učinki so vključeni na podlagi kliničnega pomena.

Infekcijske in parazitske bolezni:

Pogosti: folikulitis, okužbe zgornjih dihal (vključno s faringitisom, z nazofaringitisom in z rinitisom).

Občasni: pljučnica, okužbe sečil, gastroenteritis, bronhitis, okužbe s herpesvirusi, kandidoza (vključno s kandidozo v ustni votlini).

Pogostnost neznana: sepsa, podkožni absces, analni absces, furunkel, tinea pedis, reaktivacija hepatitisa B.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi):

Pogosti: kožni papilom.

Pogostnost neznana: papilom v ustni votlini, paraproteinemija.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Pogosti: levkopenija, eozinofilija, febrilna nevtropenija, pancitopenija, limfopenija.

Občasni: trombocitemija, levkocitoza.

Bolezni imunskega sistema:

Pogostnost neznana: preobčutljivost.

Bolezni endokrinega sistema:

Občasni: hipertiroidizem, hipotiroidizem.

Pogostnost neznana: sekundarni hiperparatiroidizem, tiroiditis.

Presnovne in prehranske motnje:

Zelo pogosti: hipofosfatemija (vključno z znižano koncentracijo fosforja v krvi).

Pogosti: elektrolitsko neravnovesje (med drugim hipomagneziemija, hiperkaliemija, hipokaliemija, hiponatriemija, hipokalcemija, hiperkalcemija, hiperfosfatemija), sladkorna bolezen, hiperglikemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija.

Občasni: dehidracija, povečan apetit, protin, dislipidemija.

Pogostnost neznana: hiperurikemija, hipoglikemija.

Psihiatrične motnje:

Pogosti: depresija, nespečnost, tesnoba.

Pogostnost neznana: dezorientiranost, stanje zmedenosti, amnezija, disforija.

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotičnost, periferna nevropatija, hipestezija, parestezija.

Občasni: intrakranialna krvavitev, ishemična možganska kap, tranzitorna ishemična ataka, možganski infarkt, migrena, izguba zavesti (vključno s sinkopo), tremor, motnje pozornosti, hiperestezija.

Pogostnost neznana: cerebrovaskularni dogodek, možganski edem, vnetje vidnega živca, letargija, disestezija, sindrom nemirnih nog.

Očesne bolezni:

Pogosti: očesna krvavitev, periorbitalni edem, srbenje v očeh, konjunktivitis, suho oko (vključno s kseroftalmijo).

Občasni: motnje vida, zamegljen vid, krvavitev v očesno veznico, zmanjšana vidna ostrina, edem vek, fotopsija, hiperemija (beločnice, veznice, očesna hiperemija), draženje očesa.

Pogostnost neznana: edem papile vidnega živca, horioretinopatija, dvojni vid, fotofobija, otekanje oči, vnetje veke, bolečina v očesu, alergijski konjunktivitis, bolezen površine očesa.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Pogosti: vrtoglavica.

Pogostnost neznana: okvara sluha, bolečina v ušesu, tinitus.

Srčne bolezni:

Pogosti: angina pectoris, aritmija (vključno z atrioventrikularnim blokom, s srčno undulacijo, z ekstrasistolami, s tahikardijo, z atrijsko fibrilacijo in z bradikardijo), palpitanje, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu.

Občasni: srčno popuščanje, miokardni infarkt, koronarna bolezen, šum na srcu, perikardialni izliv, cianoza.

Pogostnost neznana: disfunkcija prekata, perikarditis, zmanjšan iztisni delež.

Žilne bolezni:

Pogosti: hipertenzija, navali rdečice, stenoza periferne arterije.

Občasni: hipertenzivna kriza, periferna arterijska okluzivna bolezen, intermitentna klavdikacija, stenoza arterije udov, hematoma, arterioskleroza.

Pogostnost neznana: hemoragični šok, hipertenzija, tromboza.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: dispneja, dispneja ob naporu, krvavitev iz nosu, kašelj, hripavost.

Občasni: pljučni edem, plevralni izliv, intersticijska pljučna bolezen, plevritična bolečina, plevritis, bolečina v žrelu in grlu, draženje grla/žrela.

Pogostnost neznana: pljučna hipertenzija, piskajoče dihanje, bolečine v ustih in žrelu.

Bolezni prebavil:

Pogosti: pankreatitis, bolečine v trebuhu, napihnjenost trebuha, disgevizija, flatulenca.

Občasni: gastrointestinalna krvavitev, melena, razjede v ustih, gastroezofagealni refluks, stomatitis, bolečine v požiralniku, suha usta, gastritis, povečana občutljivost zob.

Pogostnost neznana: predrtje želodčne razjede, retroperitonealna krvavitev, hematemeza, želodčna razjeda, ulcerozni ezofagitis, subileus, enterokolitis, hemoroidi, hiatusna kila, rektalna krvavitev, vnetje dlesni.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Zelo pogosti: hiperbilirubinemija (vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v krvi).

Pogosti: nenormalno delovanje jeter.

Občasni: hepatotoksičnost, toksični hepatitis, ikterus.

Pogostnost neznana: holestaza, hepatomegalija.

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: nočno potenje, ekcem, urtikarija, prekomerno znojenje, obtolčenina, akna, dermatitis (vključno z alergijskim, ekfoliativnim in akneiformnim).

Občasni: ekfoliativni dermatitis, izpuščaj zaradi zdravil, boleča koža, ekhimoza, otekanje obraza.

Pogostnost neznana: multiformni eritem, nodozni eritem, kožna razjeda, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, petehija, fotosenzitivnost, nastanek mehurja, dermalna cista, hiperplazija lojnih žlez, atrofija kože, sprememba barve kože, luščenje kože, hiperpigmentacija kože, hipertrofija kože, hiperkeratoza, psoriza.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišično-skeletna bolečina prsnega koša, mišično-skeletna bolečina, bolečine v hrbtu, bolečina v ledvenem predelu, bolečina v vratu, mišična oslabeledost.

Občasni: mišično-skeletna okorelost, otekanje sklepov.

Pogostnost neznana: artritis.

Bolezni sečil:

Pogosti: polakisurija.

Občasni: disurija, nujna potreba po uriniranju, nikturija.

Pogostnost neznana: ledvična odpoved, hematurija, urinska inkontinenca, nenormalna obarvanost urina.

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: boleče dojke, ginekomastija, erektilna disfunkcija.

Pogostnost neznana: induracija dojke, menoragija, oteklina bradavice.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: bolečine v prsnem košu (vključno z nekardiogeno bolečino v prsih), bolečine, zvišana telesna temperatura, neprijeten občutek v prsih, splošno slabo počutje.

Občasni: edem obraza, gravitacijski edem, gripi podobna bolezen, mrzlica, zaznavanje sprememb telesne temperature (vključno z občutkom vročine in občutkom mraza).

Pogostnost neznana: lokalizirana oteklina.

Preiskave:

Zelo pogosti: zvišana koncentracija alanin-aminotransferaze, zvišana koncentracija aspartat-aminotransferaze, zvišana koncentracija lipaze, zvišana koncentracija holesterola (lipoproteinov) (vključno z lipoproteini majhne gostote in lipoproteini velike gostote), zvišana koncentracija celokupnega holesterola, zvišana koncentracija trigliceridov v krvi.

Pogosti: znižana koncentracija hemoglobina, zvišana koncentracija amilaze v krvi, zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, zvišana koncentracija gama-glutamil transferaze, zvišana koncentracija kreatin-kinaze v krvi, zmanjšanje telesne mase, zvečanje telesne mase, zvišana koncentracija insulina v krvi, znižana koncentracija globulinov.

Občasni: zvišana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi, znižana koncentracija glukoze v krvi, zvišana koncentracija sečnine v krvi.

Pogostnost neznana: zvišana koncentracija troponina, zvišana koncentracija nevezanega bilirubina v krvi, znižana koncentracija insulina v krvi, znižana koncentracija C-peptida, zvišana koncentracija paratiroidnega hormona v krvi.

V preglednici 3 so prikazane klinično pomembne ali hude nepravilnosti rutinskih hematoloških ali biokemijskih laboratorijskih izvidov.

Preglednica 3 Nepravilnosti laboratorijskih izvidov pri stopnji 3-4*

	bolniki z novo odkrito KML- kronična faza 300 mg dvakrat dnevno	bolniki z rezistenco na imantinib ali neprenašanjem imatiniba v kronični ali pospešeni fazi KML 400 mg dvakrat dnevno	
	n=279 (%)	kronična faza KML n=321 %	pospešena faza KML n=137 %
hematološki parametri			
zaviranje delovanja kostnega mozga			
- nevtropenija	12	31	42
- trombocitopenija	10	30	42
- anemija	4	11	27
biokemijski parametri			
- zvišana koncentracija kreatinina	0	1	<1
- zvišana koncentracija lipaze	9	18	18
- zvišana koncentracija AST (SGOT)	1	3	2
- zvišana koncentracija ALT (SGPT)	4	4	4
- hipofosfatemija	7	17	15
- zvišana koncentracija (celotnega) bilirubina	4	7	9
- zvišana koncentracija glukoze	7	12	6
- zvišana koncentracija holesterola (celokupnega)	0	**	**
- zvišana koncentracija trigliceridov	0	**	**

* Upoštevani so odstotki, podani z natančnostjo na eno decimalno mesto, za to preglednico pa so zaokroženi na cela števila.

** Parametri niso bili zbrani.

Prekinitev zdravljenja pri bolnikih, ki imajo Ph+ KML v kronični fazi in so dosegli trajen globok molekularni odgovor

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasigna v okviru poskušanja vzdrževanja remisije brez zdravljenja (TFR - *treatment-free remission*) se lahko pri bolnikih pogosteje kot pred prekinitvijo zdravljenja pojavljajo mišično-skeletni simptomi, na primer mialgija, bolečine v okončini, artralgija, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtenici ali mišično-skeletne bolečine.

V klinični študiji faze II pri bolnikih z novo odkrito Ph+ KML v kronični fazi (N=190) so v prvem letu po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasigna o mišično-skeletnih simptomih poročali pri 24,7 % bolnikov v primerjavi s 16,3 % bolnikov, ki so imeli te simptome v prejšnjem letu v času zdravljenja z zdravilom Tasigna.

V klinični študiji faze II pri bolnikih, ki so imeli Ph+ KML v kronični fazi in so prejeli zdravilo Tasigna, pred tem pa so bili zdravljeni z imatinibom, (N=126), so v prvem letu po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasigna poročali o mišično-skeletnih simptomih pri 42,1 % bolnikov v primerjavi s 14,3 % bolnikov, ki so imeli te simptome v prejšnjem letu v času zdravljenja z zdravilom Tasigna.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nenadna smrt

V kliničnih preskušanjih in/ali v programih razširjene dostopnosti zdravila Tasigna so pri bolnikih s kronično ali s pospešeno fazo KML in z rezistenco na imatinib ali neprenašanjem imatiniba, ki so imeli pomembne dejavnike tveganja za srčne bolezni ali so imeli srčno bolezen v preteklosti, občasno (v 0,1 do 1 %) poročali o nenadni smrti (glejte poglavje 4.4).

Reaktivacija hepatitisa B

V zvezi z zaviralci BCR-ABL tirozin-kinaze so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida (glej poglavje 4.4).

Izkušnje v obdobju trženja zdravila

Naslednji neželeni učinki so pridobljeni iz izkušenj v obdobju trženja zdravila Tasigna, in sicer s spontano sporočenimi primeri, iz literarnih podatkov, iz programov razširjene uporabe in kliničnih študij, drugih kot v okviru globalnih preskušanj za registracijo zdravila. Ker so o teh neželenih učinkih poročali spontano pri bolnikih iz populacij nedoločljive velikosti, ni vedno mogoče zanesljivo določiti pogostnosti teh neželenih učinkov oziroma ugotoviti njihove vzročne povezave z izpostavljenostjo nilotinibu.

Pogostnost redka: poročali so o primerih sindroma tumorske lize pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Tasigna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o posameznih primerih namernega zaužitja prevelikega odmerka nilotiniba, v katerih so posamezniki zaužili neopredeljeno število trdih kapsul zdravila Tasigna skupaj z alkoholom in drugimi zdravili. V teh primerih je med drugim prišlo do nevtropenije, bruhanja in zaspanosti. O EKG spremembah in toksičnosti za jetra niso poročali. Poročali so, da so prizadeti posamezniki po navedenih dogodkih okrevali.

V primeru zaužitja prevelikega odmerka je treba bolnika opazovati in poskrbeti za ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci protein kinaze, oznaka ATC: L01XE08

Nilotinib je močan zaviralec delovanja ABL tirozin-kinaze BCR-ABL onkoproteina tako v celičnih linijah kot tudi v primarnih levkemičnih celicah s prisotnim kromosomom Philadelphia. Učinkovina se z visoko afiniteto veže na ATP vezavno mesto in sicer v taki meri, da močno zavira nemutiran BCR-ABL, poleg tega pa ohranja aktivnost tudi proti 32/33 mutiranim oblikam BCR-ABL, rezistentnim na imatinib. Zaradi takega biokemičnega delovanja nilotinib selektivno zavira proliferacijo in povzroča apoptozo v celičnih linijah in v primarnih levkemičnih celicah bolnikov s KML s prisotnim kromosomom Philadelphia. Pri poskusnih glodalcih s KML je nilotinib, apliciran peroralno kot edino zdravilo, zmanjšal obseg tumorjev in podaljšal preživetje.

Nilotinib le malo oziroma sploh ne učinkuje proti večini drugih preizkušanih protein kinaz, vključno s Src, kar pa ne velja za PDGF, KIT in Ephrin receptor kinaze, ki jih zavira v okviru koncentracij, doseženih s peroralno aplikacijo priporočenih terapevtskih odmerkov za zdravljenje KML (glejte preglednico 4).

Preglednica 4 Pregled učinka nilotiniba na kinaze (IC₅₀ nM za fosforilacijo)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinične študije pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi

Izvedli so odprto, multicentrično, randomizirano študijo faze III, da bi določili učinkovitost nilotiniba v primerjavi z učinkovitostjo imatiniba pri 846 odraslih bolnikih s citogenetsko potrjeno novo odkrito KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi. Bolnikom so postavili diagnozo v zadnjih šestih mesecih pred vključitvijo v študijo in predhodno še niso bili zdravljeni, razen s hidroksiureo in/ali z anagrelidom. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1:1, tako da so prejeli bodisi nilotinib 300 mg dvakrat dnevno (n=282), nilotinib 400 mg dvakrat dnevno (n=281) ali imatinib 400 mg enkrat dnevno (n=283). Randomizacija je bila stratificirana glede na oceno tveganja po Sokalu v času postavitve diagnoze.

Osnovne karakteristike bolnikov so bile podobne v vseh treh zdravljenih skupinah. Srednja vrednost starosti bolnikov je bila 47 let v obeh skupinah z nilotinibom, v skupini z imatinibom pa je znašala 46 let. Pri tem je bilo v skupini z odmerkom nilotiniba 300 mg dvakrat dnevno 12,8 % bolnikov starih ≥65 let, v skupini z odmerkom nilotiniba 400 mg dvakrat dnevno je bilo takih bolnikov 10,0 %, v skupini z odmerkom imatiniba 400 mg enkrat dnevno pa je bilo takih bolnikov 12,4 %. Med bolniki je bilo nekoliko več bolnikov moškega spola (v skupini z odmerkom nilotiniba 300 mg dvakrat dnevno je bilo 56,0 % moških, v skupini z odmerkom nilotiniba 400 mg dvakrat dnevno jih je bilo 62,3 %, v skupini z odmerkom imatiniba 400 mg enkrat dnevno pa je bilo 55,8 % moških). Več kot 60 % vseh bolnikov je bilo belcev, 25 % vseh bolnikov pa je bilo azijscev.

Vnaprej opredeljena časovna točka primarne analize podatkov je bila takrat, ko je vseh 846 bolnikov zaključilo 12 mesecev zdravljenja (oziroma so predhodno prenehali s sodelovanjem). Nadaljnje analize vključujejo podatke bolnikov po zaključenih 24, 36, 48, 60 in 72 mesecih zdravljenja (oziroma tistih, ki so predhodno prenehali s sodelovanjem). Mediana trajanja zdravljenja je bila približno 70 mesecev v skupini z nilotinibom in 64 mesecev v skupini z imatinibom. Srednja vrednost dejanske jakosti odmerjanja je bila 593 mg/dan za nilotinib 300 mg dvakrat dnevno, 772 mg/dan za nilotinib 400 mg dvakrat dnevno in 400 mg/dan za imatinib 400 mg enkrat dnevno. Študija še poteka.

Primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti je bil glavni molekularni odziv (MMR) po 12 mesecih, ki je bil opredeljen kot odstotek BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % po mednarodni lestvici (IS - international scale), kar so izmerili z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (RQ-PCR). Izmerjena vrednost ustreza zmanjšanju števila prepisov BCR-ABL za ≥ 3 log od standardizirane izhodiščne vrednosti. Delež glavnih molekularnih odzivov po 12 mesecih je bil statistično značilno večji pri bolnikih, ki so prejeli nilotinib 300 mg dvakrat dnevno v primerjavi s tistimi, ki so prejeli imatinib 400 mg enkrat dnevno (44,3 % v primerjavi z 22,3 %, $p < 0,0001$). Delež glavnih molekularnih odzivov po 12 mesecih je bil statistično značilno večji tudi pri bolnikih, ki so prejeli nilotinib 400 mg dvakrat dnevno v primerjavi s tistimi, ki so prejeli imatinib 400 mg enkrat dnevno (42,7 % v primerjavi z 22,3 %, $p < 0,0001$).

Deleži glavnih molekularnih odzivov po 3, 6, 9 in 12 mesecih so bili 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % in 44,3 % za nilotinib 300 mg dvakrat dnevno, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % in 42,7 % za nilotinib 400 mg dvakrat dnevno in 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % in 22,3 % za imatinib 400 mg enkrat dnevno.

V preglednici 5 so prikazani deleži glavnih molekularnih odzivov po 12, 24, 36, 48, 60 in 72 mesecih.

Preglednica 5 Deleži glavnih molekularnih odzivov

	Tasigna 300 mg dvakrat dnevno n=282 (%)	Tasigna 400 mg dvakrat dnevno n=281 (%)	imatinib 400 mg enkrat dnevno n=283 (%)
glavni molekularni odziv po 12 mesecih			
odziv (95-odstotni IZ)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
glavni molekularni odziv po 24 mesecih			
odziv (95-odstotni IZ)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
glavni molekularni odziv po 36 mesecih²			
odziv (95-odstotni IZ)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
glavni molekularni odziv po 48 mesecih³			
odziv (95-odstotni IZ)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
glavni molekularni odziv po 60 mesecih⁴			
odziv (95-odstotni IZ)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
glavni molekularni odziv po 72 mesecih⁵			
odziv (95-odstotni IZ)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Cochran-Mantel-Haenszel test, vrednost p za delež bolnikov z odzivom (v primerjavi z imatinibom 400 mg) <0,0001

² Kot odzivni bolniki ob določeni časovni točki so šteti samo bolniki, pri katerih je prišlo do glavnega molekularnega odziva ob tej časovni točki. Skupno 199 (35,2 %) vseh bolnikov ni bilo primernih za oceno glavnega molekularnega odziva po 36 mesecih (87 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno in 112 v skupini z imatinibom), in sicer zaradi manjkajoče ocene/neocenljivega rezultata testa PCR (n=17), atipičnega izhodiščnega prepisa (n=7) ali zaradi prekinitve sodelovanja v študiji pred zaključenim 36 mesečnim obdobjem (n=175).

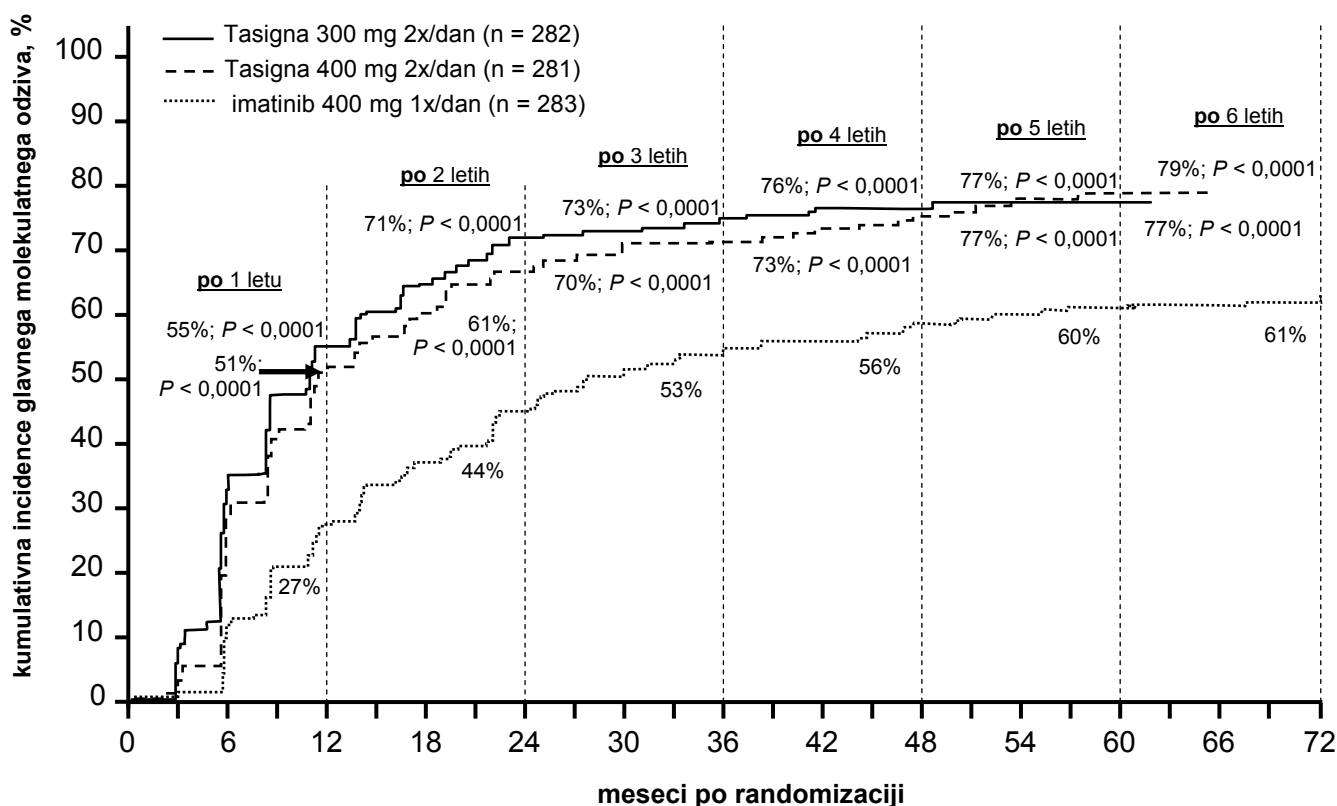
³ Kot odzivni bolniki ob določeni časovni točki so šteti samo bolniki, pri katerih je prišlo do glavnega molekularnega odziva ob tej časovni točki. Skupno 305 (36,1 %) vseh bolnikov ni bilo primernih za oceno glavnega molekularnega odziva po 48 mesecih (98 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 88 v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 119 v skupini z imatinibom), in sicer zaradi manjkajoče ocene/neocenljivega rezultata testa PCR (n=18), atipičnega izhodiščnega prepisa (n=8) ali zaradi prekinitve sodelovanja v študiji pred zaključenim obdobjem 48 mesecev (n=279).

⁴ Kot odzivni bolniki ob določeni časovni točki so šteti samo bolniki, pri katerih je prišlo do glavnega molekularnega odziva ob tej časovni točki. Skupno 322 (38,1 %) vseh bolnikov ni bilo primernih za oceno glavnega molekularnega odziva po 60 mesecih (99 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 93 v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 130 v skupini z imatinibom), in sicer zaradi manjkajoče ocene/neocenljivega rezultata testa PCR (n=9), atipičnega izhodiščnega prepisa (n=8) ali zaradi prekinitve sodelovanja v študiji pred zaključenim obdobjem 60 mesecev (n=305).

⁵ Kot odzivni bolniki ob določeni časovni točki so šteti samo bolniki, pri katerih je prišlo do glavnega molekularnega odziva ob tej časovni točki. Skupno 395 (46,7 %) vseh bolnikov ni bilo primernih za oceno glavnega molekularnega odziva po 72 mesecih (130 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 110 v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 155 v skupini z imatinibom), in sicer zaradi manjkajoče ocene/neocenljivega rezultata testa PCR (n=25), atipičnega izhodiščnega prepisa (n=8) ali zaradi prekinitve sodelovanja v študiji pred zaključenim obdobjem 72 mesecev (n=362).

Deleži bolnikov z glavnim molekularnim odzivom ob različnih časovnih točkah (pri čemer so kot odzivni bolniki šteti bolniki, pri katerih je prišlo do glavnega molekularnega odziva v času opazovanja do izbrane časovne točke ali prej) so prikazani kot kumulativna incidenca glavnega molekularnega odziva (glejte sliko 1).

Slika 1 Kumulativna incidenca glavnega molekularnega odziva



V vseh skupinah, razdeljenih po oceni tveganja po Sokalu, so bili deleži bolnikov z glavnim molekularnim odzivom ob vseh časovnih točkah opazovanja v obeh skupinah z nilotinibom dosledno večji kot v skupini z imatinibom.

Po rezultatih retrospektivne analize je 91 % (234/258) bolnikov, ki so prejeli nilotinib 300 mg dvakrat dnevno, po 3 mesecih zdravljenja doseglo raven BCR-ABL ≤ 10 % v primerjavi s 67 % (176/264) bolnikov, ki so prejeli imatinib 400 mg enkrat dnevno. Pri bolnikih z ravni BCR-ABL ≤ 10 % po 3 mesecih zdravljenja je bila stopnja celokupnega preživetja po 72 mesecih večja v primerjavi s tistimi, ki niso dosegli te ravni molekularnega odziva (94,5 % v primerjavi z 77,1 %, [p=0,0005]).

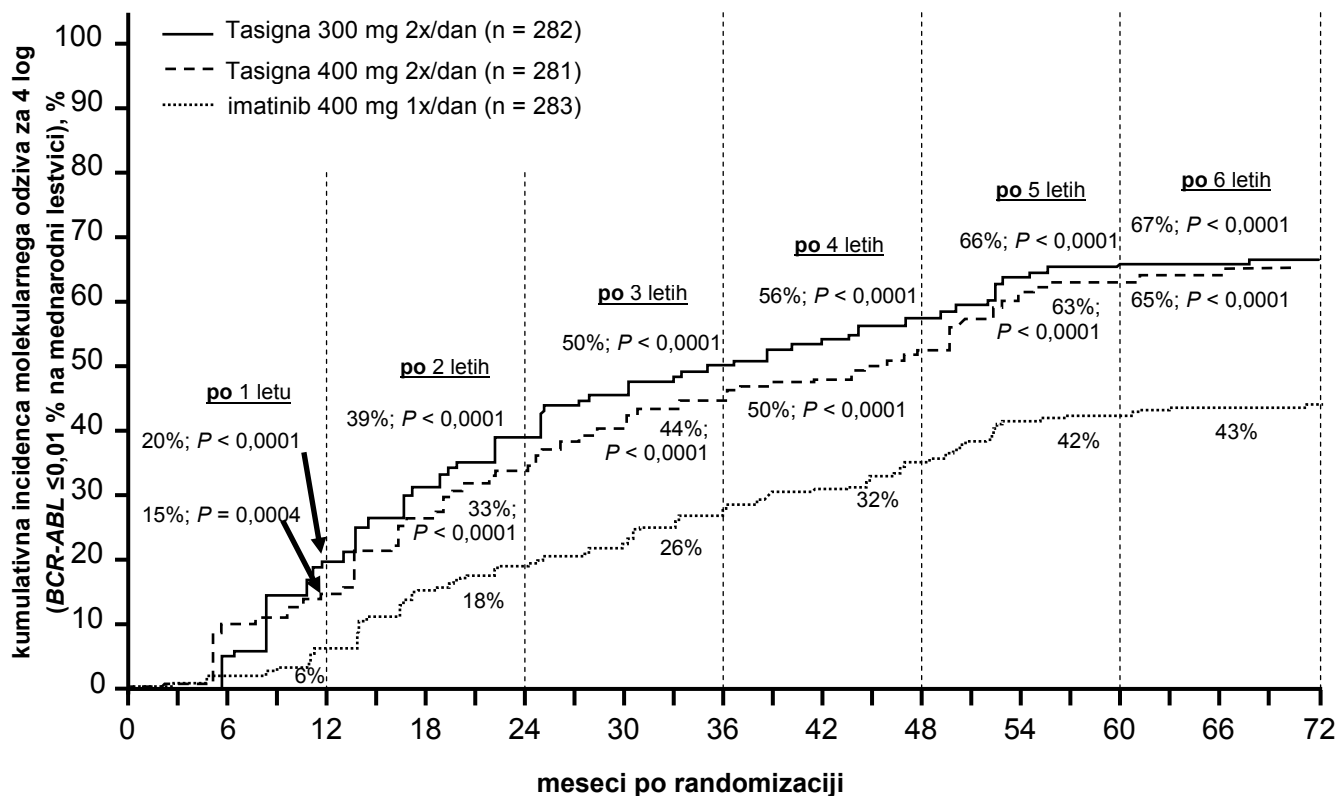
Po Kaplan-Meierjevi analizi časa do prvega glavnega molekularnega odziva je bila verjetnost doseganja glavnega molekularnega odziva ob različnih časih opazovanja večja v obeh skupinah z nilotinibom, tako z odmerkom 300 mg kot 400 mg dvakrat dnevno, v primerjavi s skupino z imatinibom 400 mg enkrat dnevno (razmereje tveganj HR=2,17 in vrednost p<0,0001 za stratificiran test log-rank za primerjavo zdravljenja z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno in z imatinibom 400 mg enkrat dnevno; razmerje tveganj HR=1,88 in vrednost p<0,0001 za stratificiran test log-rank za primerjavo zdravljenja z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in z imatinibom 400 mg enkrat dnevno).

Deleži bolnikov, pri katerih je ob različnih časovnih točkah prišlo do molekularnega odziva $\leq 0,01$ % oziroma $\leq 0,0032$ % po IS, so prikazani v preglednici 6, deleži bolnikov, pri katerih je ob različnih časovnih točkah prišlo do molekularnega odziva $\leq 0,01$ % oziroma $\leq 0,0032$ % po IS po posameznih časovnih točkah pa so prikazani na slikah 2 in 3. Molekularna odziva $\leq 0,01$ % in $\leq 0,0032$ % po IS ustrezata zmanjšanju števila prepisov BCR-ABL za ≥ 4 log oziroma $\geq 4,5$ log od standardizirane izhodiščne vrednosti.

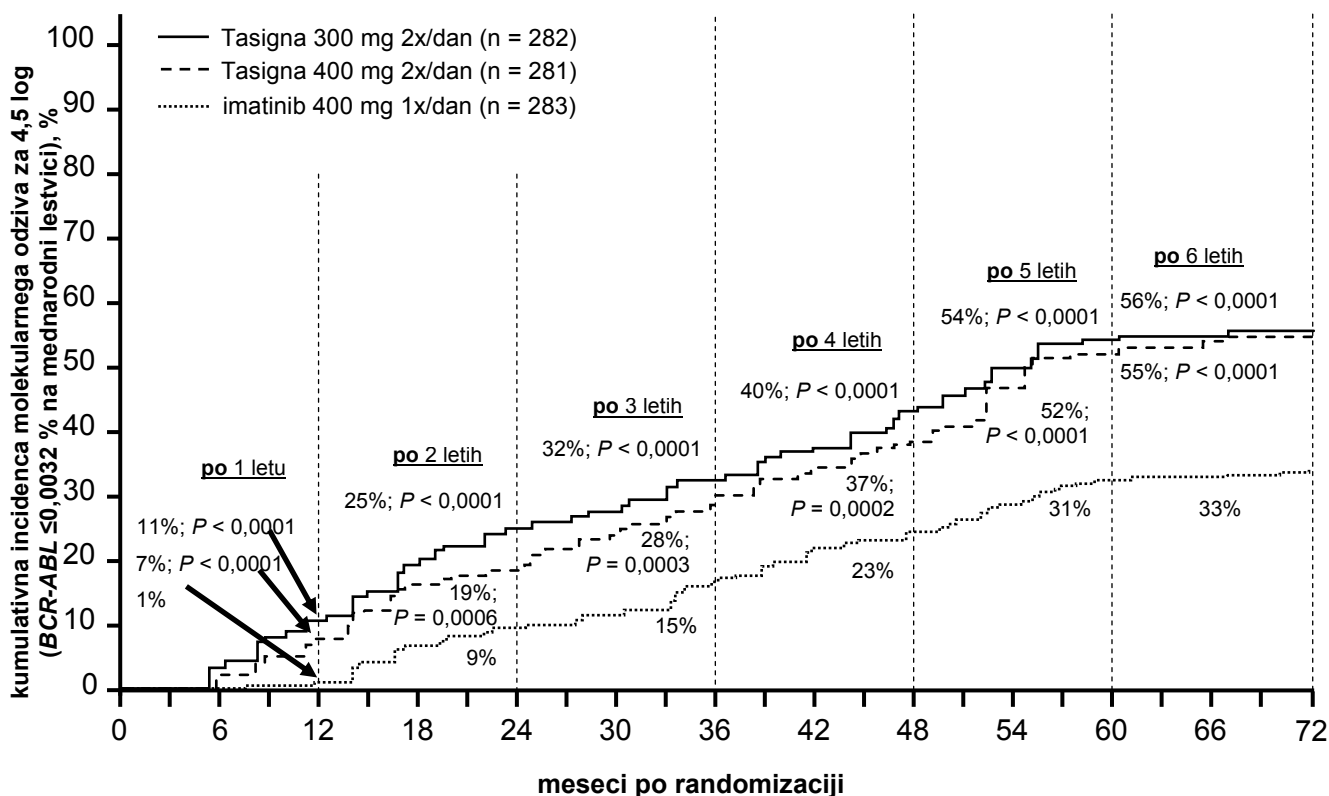
Preglednica 6 Deleži bolnikov z molekularnim odzivom $\leq 0,01$ % (zmanjšanje števila prepisov za 4 log) oziroma $\leq 0,0032$ % (zmanjšanje števila prepisov za 4,5 log)

	Tasigna 300 mg dvakrat dnevno n=282 (%)		Tasigna 400 mg dvakrat dnevno n=281 (%)		imatinib 400 mg enkrat dnevno n=283 (%)	
	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %
po 12 mesecih	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
po 24 mesecih	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
po 36 mesecih	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
po 48 mesecih	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
po 60 mesecih	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
po 72 mesecih	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Slika 2 Kumulativna incidenca molekularnega odziva $\leq 0,01$ % (zmanjšanje števila prepisov za 4 log)



Slika 3 Kumulativna incidenca molekularnega odziva $\leq 0,0032$ % (zmanjšanje števila prepisov za 4,5 log)



Po oceni trajanja prvega glavnega molekularnega odziva z metodo po Kaplan-Meierju so med tistimi, ki so dosegli glavni molekularni odziv, deleži bolnikov, ki so ohranili odziv 72 mesecev, naslednji: 92,5 % (95-odstotni IZ: 88,6-96,4 %) v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 92,2 % (95-odstotni IZ: 88,5-95,9 %) v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 88,0 % (95-odstotni IZ: 83,0-93,1 %) v skupini z imatinibom 400 mg enkrat na dan.

Popolni citogenetični odziv (CCyR) je bil opredeljen kot 0 % Ph+ metafaz v kostnem mozgu na osnovi pregledanih najmanj 20 metafaz. Največji delež bolnikov s popolnim citogenetičnim odzivom po 12 mesecih (pri tem so odzivni bolniki tisti, pri katerih je prišlo do popolnega citogenetičnega odziva v času opazovanja po 12 mesecih ali prej) je statistično višji pri obeh skupinah z nilotinibom (tako z odmerjanjem 300 mg kot 400 mg dvakrat dnevno) v primerjavi s skupino z imatinibom 400 mg enkrat dnevno, glejte preglednico 7.

Delež bolnikov s popolnim citogenetičnim odzivom (CCyR) po 24 mesecih (pri tem so odzivni bolniki tisti, pri katerih je prišlo do pomembnega citogenetičnega odziva v času opazovanja po 24 mesecih ali prej) je bil statistično značilno večji tako v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno kot v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno v primerjavi s tistim v skupini z imatinibom 400 mg enkrat dnevno.

Preglednica 7 Največji delež bolnikov s popolnim citogenetičnim odzivom (CCyR)

	Tasigna (nilotinib) 300 mg dvakrat dnevno n=282 (%)	Tasigna (nilotinib) 400 mg dvakrat dnevno n=281 (%)	Glivec (imatinib) 400 mg enkrat dnevno n=283 (%)
po 12 mesecih			
odziv (95-odstotni IZ)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
brez odziva	19,9	22,1	35,0
vrednost p pri testu CMH za delež bolnikov z odzivom (v primerjavi z imatinibom 400 mg enkrat dnevno)	<0,0001	0,0005	
po 24 mesecih			
odziv (95-odstotni IZ)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
brez odziva	13,1	15,3	23,0
vrednost p pri testu CMH za delež bolnikov z odzivom (v primerjavi z imatinibom 400 mg enkrat dnevno)	0,0018	0,0160	

Po oceni z metodo po Kaplan-Meierju so med tistimi, ki so dosegli popolni citogenetični odziv, deleži bolnikov, ki so odziv ohranili 72 mesecev, naslednji: 99,1 % (95-odstotni IZ: 97,9-100 %) v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 98,7 % (95-odstotni IZ: 97,1-100 %) v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 97,0 % (95-odstotni IZ: 94,7-99,4 %) v skupini z imatinibom 400 mg enkrat na dan.

Napredovanje v pospešeno fazo ali blastno krizo v času zdravljenja je opredeljeno s časom od datuma randomizacije do prvega dokumentiranega napredovanja bolezni v pospešeno fazo ali blastno krizo oziroma do smrti zaradi kronične mieloične levkemije (KML). Napredovanje v pospešeno fazo ali blastno krizo v času zdravljenja so opažali pri skupno 17 bolnikih: pri 2 bolnikih, ki sta prejemale nilotinib 300 mg dvakrat dnevno, pri 3 bolnikih, ki so prejemale nilotinib 400 mg dvakrat dnevno, in pri 12 bolnikih, ki so prejemale imatinib 400 mg enkrat dnevno. Ocenjeni deleži bolnikov, pri katerih v 72 mesecih ni prišlo do napredovanja v pospešeno fazo ali blastno krizo, so 99,3 %, 98,7 % oziroma 95,2 % (razmerje tveganj HR=0,1599 in vrednost p=0,0059 za stratificiran test log-rank za primerjavo zdravljenja z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno in z imatinibom enkrat dnevno; razmerje tveganj HR=0,2457 in vrednost p=0,0185 za stratificiran test log-rank za primerjavo zdravljenja z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in z imatinibom enkrat dnevno). Od analize po 2 letih dalje niso poročali o nobenem novem primeru napredovanja v pospešeno fazo oziroma blastno krizo.

Pri vključitvi klonske evolucije med kriterije napredovanja bolezni je do vnaprej določenega datuma opazovanja skupno 25 bolnikov napredovalo v pospešeno fazo ali blastno krizo v času zdravljenja (3 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 5 v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 17 v skupini z imatinibom 400 mg enkrat dnevno). Ocenjeni deleži bolnikov, pri katerih v 72 mesecih ni prišlo do napredovanja v pospešeno fazo ali blastno krizo vključno s klonsko evolucijo, so 98,7 %, 97,9 % oziroma 93,2 % (razmerje tveganj HR=0,1626 in vrednost p=0,0009 za stratificiran test log-rank za primerjavo zdravljenja z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno in z imatinibom enkrat dnevno; razmerje tveganj HR=0,2848 in vrednost p=0,0085 za stratificiran test log-rank za primerjavo zdravljenja z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in z imatinibom enkrat dnevno).

Skupno je v času zdravljenja oziroma spremljanja po prekinitvi zdravljenja umrlo 55 bolnikov (21 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 11 v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 23 v skupini z imatinibom 400 mg enkrat dnevno). Od navedenih 55 smrti jih je bilo šestindvajset (26) zaradi kronične mieloične levkemije (6 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno, 4 v skupini z nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in 16 v skupini z imatinibom 400 mg enkrat dnevno). Ocenjeni deleži bolnikov, ki so preživeli 72 mesecev, so 91,6 %, 95,8 % oziroma 91,4 % (razmerje tveganj HR=0,8934 in vrednost p=0,7085 za stratificiran test log-rank za razliko med nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno in imatinibom, HR=0,4632 in vrednost p=0,0314 za stratificiran test log-rank za razliko med nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in imatinibom). Če bi za dogodek šteli samo smrt zaradi kronične mieloične levkemije, bi bili ocenjeni deleži celokupnega preživetja po 72 mesecih 97,7 %, 98,5 % oziroma 93,9 % (HR=0,3694 in vrednost p=0,0302 za stratificiran test log-rank za razliko med nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno in imatinibom, HR=0,2433 in vrednost p=0,0061 za stratificiran test log-rank za razliko med nilotinibom 400 mg dvakrat dnevno in imatinibom).

Klinične študije pri bolnikih s kronično ali s pospešeno fazo KML in z rezistenco na imatinib ali neprenašanjem imatiniba

Izvedli so odprto nekontrolirano multicentrično študijo faze II, da bi določili učinkovitost zdravila Tasigna pri bolnikih s KML, ki so rezistentni na imatinib ali pa ga ne prenašajo, pri tem so bolnike v kronični fazi bolezni in tiste v pospešeni fazi razdelili v dva ločena kraka. Učinkovitost so ocenjevali na podlagi vključenih 321 bolnikov v kronični fazi in 137 bolnikov v pospešeni fazi. Zdravljenje je mediano trajalo 561 dni pri bolnikih v kronični fazi in 264 dneva pri bolnikih v pospešeni fazi (glejte preglednico 8). Zdravilo Tasigna so bolniki prejeli neprekinjeno (dvakrat dnevno 2 uri po obroku, po aplikaciji zdravila pa vsaj eno uro niso uživali hrane), razen če so odkrili nezadosten odziv ali napredovanje bolezni. Odmerjanje v študiji je bilo 400 mg dvakrat dnevno, dovoljeno pa je bilo stopnjevanje odmerka do 600 mg dvakrat dnevno.

Preglednica 8 Trajanje izpostavljenosti zdravilu Tasigna

	kronična faza n=321	pospešena faza n=137
mediana trajanja zdravljenja v dnevih (25.–75. percentil)	561 (196-852)	264 (115-595)

Rezistenca na imatinib je pomenila, da ni prišlo do popolnega hematološkega odziva (v 3 mesecih), do citogenetičnega odziva (v 6 mesecih) ali do pomembnega citogenetičnega odziva (v 12 mesecih), ali da je prišlo do napredovanja bolezni po predhodnem citogenetičnem ali hematološkem odzivu. Neprenašanje imatiniba je vključevalo bolnike, ki so prenehali jemati imatinib zaradi toksičnosti, ob vstopu v študijo pa niso kazali pomembnega citogenetičnega odziva.

Skupno je bilo 73 % bolnikov rezistentnih na imatinib, 27 % pa jih ni prenašalo imatiniba. Večina bolnikov je imela KML že dolgo in so bili predhodno v veliki meri zdravljeni z drugimi antineoplastičnimi zdravili, vključno z imatinibom, s hidroksiureo, z interferonom, pri nekaterih celo transplantacija kostnega mozga ni bila uspešna (preglednica 9). Mediana najvišjega predhodnega odmerka imatiniba je bila 600 mg/dan. Najvišji predhodni odmerek imatiniba je bil pri 74 % vseh bolnikov enak ali večji od 600 mg/dan, 40 % bolnikov pa je prejelo odmerke imatiniba, ki so bili enaki ali večji od 800 mg/dan.

Preglednica 9 Značilnosti KML v anamnezi

	kronična faza (n=321)	pospešena faza (n=137)*
mediana časa od postavitve diagnoze v mesecih (obseg)	58 (5-275)	71 (2-298)
imatinib		
rezistenca	226 (70 %)	109 (80 %)
neprenašanje brez pomembnega citogenetičnega odziva	95 (30 %)	27 (20 %)
mediana trajanja zdravljenja z imatinibom v dnevih (25.–75. percentil)	975 (519-1.488)	857 (424-1.497)
predhodno zdravljenje s hidroksiureo	83 %	91 %
predhodno zdravljenje z interferonom	58 %	50 %
predhodna transplantacija kostnega mozga	7 %	8 %

* za enega bolnika ni podatkov o stanju rezistence/neprenašanju imatiniba

Primarni cilj opazovanja pri bolnikih v kronični fazi je bil pomemben citogenetični odziv (MCyR), ki je bil opredeljen z odsotnostjo (CCyR, popolni citogenetični odziv) ali s pomembnim zmanjšanjem deleža Ph+ metafaz na manj kot 35 % Ph+ hematopoetskih celic (delni citogenetični odziv). Popolni hematološki odziv (CHR) so pri bolnikih v kronični fazi ocenjevali kot sekundarni cilj opazovanja. Primarni cilj opazovanja pri bolnikih v pospešeni fazi so bili vsi ugotovljeni hematološki odzivi skupaj (HR), kar je bilo opredeljeno kot bodisi popolni hematološki odziv, odsotnost znakov levkemije ali vrnitev v kronično fazo.

Kronična faza

Delež pomembnih citogenetičnih odzivov je bil 51 % med 321 bolniki v kronični fazi. Večina odzivnih bolnikov je dosegla svoj pomemben citogenetični odziv hitro v prvih 3 mesecih (mediano po 2,8 mesecih) po začetku zdravljenja z zdravilom Tasigna. Ti odzivi so se ohranjali. Mediani čas do popolnega citogenetičnega odziva je bil nekaj več kot 3 mesece (mediano 3,4 mesece). Med bolniki, pri katerih je prišlo do pomembnega citogenetičnega odziva, se je pri 77 % (95-odstotni IZ: 70 % - 84 %) odziv po 24 mesecih ohranil. Mediana trajanja pomembnega citogenetičnega odziva ni bila dosežena. Med bolniki, pri katerih je prišlo do popolnega citogenetičnega odziva, se je pri 85 % (95-odstotni IZ: 78 % - 93 %) odziv po 24 mesecih ohranil. Mediana trajanja popolnega citogenetičnega odziva ni bila dosežena. Bolniki s popolnim hematološkim odzivom ob izhodišču so hitreje dosegali pomemben citogenetični odziv (1,9 meseca v primerjavi z 2,8 meseca). Izmed bolnikov v kronični fazi brez popolnega hematološkega odziva ob izhodišču jih je 70 % doseglo popoln hematološki odziv, pri tem je bila mediana časa do tega odziva 1 mesec, mediana trajanja teh odzivov je bila 32,8 meseca. Ocenjeno 24-mesečno celokupno preživetje pri bolnikih s kronično fazo KML je bilo 87 %.

Pospešena faza

Izmed 137 bolnikov v pospešeni fazi je prišlo do vseh ugotovljenih hematoloških odzivov skupaj pri 50 %. Večina odzivnih bolnikov je dosegla hematološki odziv kmalu po začetku zdravljenja z zdravilom Tasigna (mediana je 1,0 meseca). Ti odzivi so bili trajni (mediana trajanja ugotovljenih hematoloških odzivov je bila 24,2 meseca). Med bolniki, pri katerih je prišlo do hematološkega odziva, se je pri 53 % (95-odstotni IZ: 39 % - 67 %) odziv po 24 mesecih ohranil. Delež pomembnih citogenetičnih odzivov je bil 30 % z mediano časa do odziva 2,8 meseca. Med bolniki, pri katerih je prišlo do pomembnega citološkega odziva, se je pri 63 % (95-odstotni IZ: 45 % - 80 %) odziv po 24 mesecih ohranil. Mediana trajanja pomembnega citogenetičnega odziva je bila 32,7 meseca. Ocenjeno 24-mesečno celokupno preživetje pri bolnikih s pospešeno fazo KML je bilo 70 %.

Deleži odzivov v obeh terapevtskih krakih so navedeni v preglednici 10.

Preglednica 10 Odzivi pri KML

največji delež odzivov)	kronična faza			pospešena faza		
	neprenašanje (n=95)	rezistenca (n=226)	skupaj (n=321)	neprenašanje (n=27)	rezistenca (n=109)	skupaj* (n=137)
hematološki odziv (%)						
vsi skupaj (95-odstotni IZ)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
popolni NEL	87 (74-94)	65 (56-72)	70 ¹ (63-76)	37	28	30
vrnitev v kronično fazo	-	-	-	7	10	9
	-	-	-	4	13	11
citogenetični odziv (%)						
pomemben odziv (95-odstotni IZ)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
popolni delni	41	35	37	22	19	20
	16	14	15	11	10	10

NEL = odziv, pri katerem so odsotni znaki levkemije oziroma znaki s strani kostnega mozga

¹ 114 bolnikov v kronični fazi je imelo že ob izhodišču popolni hematološki odziv in zato niso bili primerni za presojo glede popolnega hematološkega odziva.

* za enega bolnika ni podatkov o stanju rezistence/neprenašanju imatiniba

Podatki o učinkovitosti pri bolnikih s KML v blastni krizi še niso dostopni. V študijo faze II so prav tako vključili ločeno dva kraka zdravljenih bolnikov, da bi raziskali zdravilo Tasigna v skupinah bolnikov v kronični in v pospešeni fazi, ki so bili predhodno v veliki meri zdravljeni z več zdravili, vključno z imatinibu dodanim zaviralcem tirozin kinaze. Izmed 36 bolnikov jih je bilo 30 (83 %) rezistentnih na zdravljenje oziroma ga niso prenašali. Izmed 22 bolnikov v kronični fazi, pri katerih so ocenjevali učinkovitost, je zdravilo Tasigna povzročilo pomemben citogenetični odziv pri 32 % bolnikov, popolni hematološki odziv pa pri 50 % bolnikov. Izmed 11 bolnikov v pospešenih fazi, pri katerih so ocenjevali učinkovitost, je zdravljenje povzročilo skupni hematološki odziv pri 36 % bolnikov.

Po neuspešnem zdravljenju z imatinibom so zabeležili 24 različnih BCR-ABL mutacij pri 42 % bolnikov v kronični fazi in pri 54 % bolnikov v pospešeni fazi KML, ki so jih pregledovali glede mutacij. Zdravilo Tasigna je bilo učinkovito pri bolnikih z različnimi BCR-Abl mutacijami, povezanimi z rezistenco na imatinib, z izjemo T315I.

Prekinitev zdravljenja pri bolnikih s Ph+ KML v kronični fazi, ki so prejeli zdravilo Tasigna kot zdravilo prve linije in so dosegli trajen globok molekularni odgovor

V odprti študiji z eno samo študijsko skupino so 215 odraslih bolnikov, ki so imeli Ph+ KML v kronični fazi in so bili zdravljeni z nilotinibom kot zdravilom za zdravljenje prvega izbora najmanj 2 leti in ki so dosegli odziv MR 4.5, kar so izmerili s preiskavo za določanje prepisov BCR-ABL MolecularMD MRDx™, vključili v nadaljnje zdravljenje z nilotinibom dodatnih 52 tednov (konsolidacijska faza zdravljenja z nilotinibom). 190 od 215 bolnikov (88,4 %) je vstopilo v fazo remisije brez zdravljenja (TFR) po tem, ko so v času konsolidacijske faze dosegli trajen globok molekularni odgovor, ki je bil opredeljen z naslednjimi kriteriji:

- izvid pri zadnjih 4 četrletnih preiskavah (opravljenih vsakih 12 tednov) je bil odziv najmanj MR 4 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % po IS) in tak odziv je vztrajal eno leto,
- izvid zadnje preiskave je bil odziv MR 4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % po IS),
- največ dva od teh izvidov sta lahko v območju med odzivom MR 4 in MR 4.5 (0,0032 % po IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % po IS).

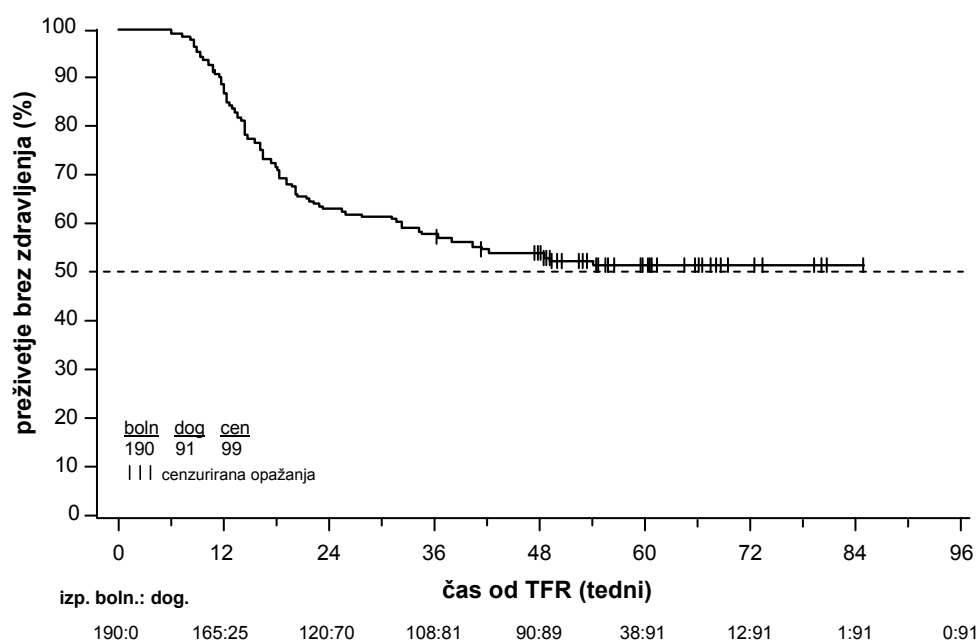
Primarni cilj študije je bil odstotek bolnikov, ki so po 48 tednih po začetku faze remisije brez zdravljenja (TFR) v stanju glavnega molekularnega odgovora (MMR) (pri čemer velja vsak bolnik, ki potrebuje ponoven začetek zdravljenja, za neodzivnega). Izmed 190 bolnikov, ki so vstopili v fazo remisije brez zdravljenja, je bilo po 48 tednih v stanju odziva MMR 98 bolnikov (51,6 % [95-odstotni IZ: 44,2, 58,9]).

Oseminosemdeset bolnikov (46,3 %) je prekinilo fazo remisije brez zdravljenja zaradi izgube odziva MMR, 1 bolnik (0,5 %) je prekinil zaradi smrti iz neznanega vzroka, 1 bolnik (0,5 %) zaradi zdravnikove odločitve, 3 bolniki (1,6 %) pa so to fazo prekinili po svoji odločitvi. Med temi 88 bolniki jih je 86 ponovno začelo prejemati nilotinib, 2 bolnika pa sta dokončno prekinila sodelovanje v študiji. Petinosemdeset od teh 86 bolnikov (98,8 %) je ponovno doseglo odziv MMR, (en bolnik je dokončno prekinil sodelovanje v študiji po svoji odločitvi) in 76 bolnikov (88,4 %) je ponovno doseglo odziv MR 4.5 do presečnega datuma.

Po oceni z metodo po Kaplan-Meierju je bila mediana trajanja zdravljenja z nilotinibom za ponovno doseganje glavnega molekularnega odziva 7,9 tedna (95-odstotni IZ: 5,1, 8,0), za doseganje odziva MR 4.5 pa 13,1 tedna (95-odstotni IZ: 12,3, 15,7). Po oceni z metodo po Kaplan-Meierju je bila pogostnost ponovnega doseganja glavnega molekularnega odziva po 24 tednih po ponovni uvedbi zdravljenja 98,8 % (95-odstotni IZ: 94,2, 99,9), pogostnost doseganja odziva MR 4.5 pa 90,9 % (95-odstotni IZ: 83,2, 96,0).

Po oceni z metodo po Kaplan-Meierju mediana trajanja preživetja brez zdravljenja (TFS - *treatment-free survival*) ni bila dosežena (Slika 4); pri 99 od 190 bolnikov (52,1 %) ni prišlo do TFS dogodka.

Slika 4 Kaplan-Meierjeva ocena preživetja brez zdravljenja po začetku faze remisije brez zdravljenja (podatki skupine bolnikov za celotno analizo - Full Analysis Set)



Prekinitev zdravljenja pri bolnikih, ki imajo KML v kronični fazi, ki so dosegli trajen globok molekularni odgovor v času zdravljenja z nilotinibom, pred tem pa so bili zdravljeni z imatinibom
 V odprti študiji z eno samo študijsko skupino so 163 odraslih bolnikov, ki so imeli Ph+ KML v kronični fazi in so jemali zaviralce tirozin kinaze najmanj 3 leta (imatinib kot zdravilo za zdravljenje prvega izbora iz skupine zaviralcev tirozin kinaze več kot 4 tedne in so bili v času prehoda na nilotinib brez dokumentiranega odziva MR 4, po prehodu na nilotinib pa so tega prejeli najmanj dve leti), nato pa so z nilotinibom dosegli odziv MR 4.5, kar so izmerili s preiskavo za določanje prepisov BCR-ABL MolecularMD MRDx™, vključili v nadaljnje zdravljenje z nilotinibom dodatnih 52 tednov (konsolidacijska faza zdravljenja z nilotinibom). 126 od 163 bolnikov (77,3 %) je vstopilo v fazo remisije brez zdravljenja (TFR) po tem, ko so v času konsolidacijske faze dosegli trajen globok molekularni odgovor, ki je bil opredeljen z naslednjimi kriterijem:

- izvid pri zadnjih 4 četrtletnih preiskavah (opravljenih vsakih 12 tednov) ni kazal potrjene izgube odziva MR 4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % po IS) v času enega leta,

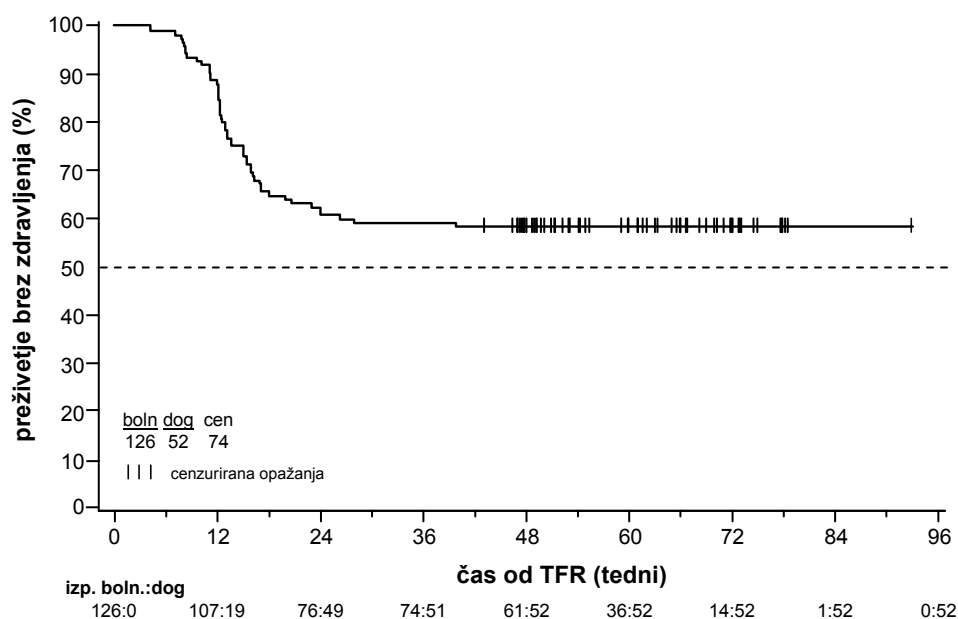
Primarni cilj študije je bil delež bolnikov brez potrjene izgube odziva MR 4.0 ali izgube glavnega molekularnega odgovora v 48 tednih po prekinitvi zdravljenja. Izmed 126 bolnikov, ki so vstopili v fazo remisije brez zdravljenja, pri 73 bolnikih (57,9 %, [95-odstotni IZ: 48,8, 66,7]) v 48 tednih ni prišlo niti do izgube glavnega molekularnega odgovora niti do potrjene izgube odziva MR 4.0 in niso potrebovali ponovne uvedbe zdravljenja z nilotinibom.

Med 53 bolniki, ki so prekinili fazo remisije brez zdravljenja zaradi potrjene izgube odziva MR 4.0 ali izgube glavnega molekularnega odgovora, je 51 bolnikov ponovno začelo prejemati nilotinib, 2 bolnika pa sta prekinila sodelovanje v študiji. Osemindeset od teh 51 bolnikov (94,1 %) je ponovno doseglo odziv MR 4.0, 47 bolnikov (92,2 %) pa je ponovno doseglo odziv MR 4.5 do presečnega datuma.

Po oceni z metodo po Kaplan-Meierju je bila mediana trajanja zdravljenja z nilotinibom za ponovno doseganje odziva MR 4.0 12,0 tednov (95-odstotni IZ: 8,3, 12,7), za ponovno doseganje odziva MR 4.5 pa 13,1 tedna (95-odstotni IZ: 12,4, 16,1). Po oceni z metodo po Kaplan-Meierju je bila pogostnost ponovnega doseganja odziva MR 4.0 po 48 tednih po ponovni uvedbi zdravljenja 100,0 % (95-odstotni IZ: ni ocenjen), pogostnost ponovnega doseganja odziva MR 4.5 pa 94,8 % (95-odstotni IZ: 85,1, 99,0).

Mediana trajanja preživetja brez zdravljenja (TFS) ni bila dosežena (slika 5); pri 74 od 126 bolnikov (58,7 %) ni prišlo do TFS dogodka.

Slika 5 Kaplan-Meierjeva ocena preživetja brez zdravljenja po začetku faze remisije brez zdravljenja (podatki skupine bolnikov za celotno analizo - *Full Analysis Set*)



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tasigna za zdravljenje kronične mieločne levkemije s prisotnim kromosomom Philadelphia pri pediatričnih bolnikih od rojstva do starosti manj kot 18 let (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Do najvišjih koncentracij nilotiniba pride 3 ure po zaužitju. Po zaužitju se absorbira približno 30 % nilotiniba. Absolutne biološke uporabnosti nilotiniba niso določali. V primerjavi s pitjem peroralne raztopine (z vrednostjo pH od 1,2 do 1,3) je relativna biološka uporabnost nilotiniba iz kapsul približno 50 %. Pri zdravih prostovoljcih je pri zaužitju zdravila Tasigna skupaj s hrano C_{max} nilotiniba zvišana za 112 %, površina pod krivuljo časovnega poteka koncentracije nilotiniba v serumu (AUC) pa je zvečana za 82 % v primerjavi z zaužitjem zdravila Tasigna na tešče. Aplikacija zdravila Tasigna 30 minut po obroku je zvečala biološko uporabnost nilotiniba za 29 %, 2 uri po obroku pa za 15% (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Pri bolnikih po odstranitvi celotnega želodca je lahko absorpcija nilotiniba (relativna biološka uporabnost) manjša za 48 %, po delni odstranitvi želodca pa za 22 %.

Porazdelitev

Razmerje vsebnosti kri/plazma je pri nilotinibu 0,71. Glede na poskuse *in vitro* kaže, da se nilotinib veže na proteine v plazmi v približno 98 %.

Biotransformacija

Poglavitna presnovna procesa, ki so ju ugotovili pri zdravih osebah, sta oksidacija in hidroksilacija. Od vseh presnovnih stopenj kroži v serumu v glavnem nilotinib. Noben od presnovkov ne prispeva pomembno k farmakološkemu delovanju nilotiniba. Nilotinib se presnavlja predvsem s CYP3A4, nekoliko lahko k presnovi prispeva tudi CYP2C8.

Izločanje

Pri zdravih osebah se je po enkratnem odmerku več kot 90 % odmerka radioaktivno označenega nilotiniba izločilo v 7 dneh, večinoma v blato (94 % odmerka). Nespremenjeni nilotinib je znašal 69 % odmerka.

Navidezni razpolovni čas izločanja, ocenjen na podlagi farmakokinetike večkratnih odmerkov pri odmerjanju enkrat dnevno, je bil približno 17 ur. Pri farmakokinetičnih lastnostih nilotiniba je variabilnost med bolniki zmerna do visoka.

Linearnost/nelinearnost

V stanju dinamičnega ravnovesja je bila izpostavljenost nilotinibu odvisna od odmerka in sicer se je pri odmerjanju več kot 400 mg v enem odmerku dnevno sistemska izpostavljenost nilotinibu zviševala manj kot premosorazmerno z odmerkom. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila dnevna sistemska izpostavljenost nilotinibu pri odmerjanju 400 mg dvakrat na dan 35 % večja kot pri odmerjanju 800 mg enkrat na dan. Pri odmerjanju 400 mg dvakrat dnevno je bila sistemska izpostavljenost nilotinibu v stanju dinamičnega ravnovesja približno za 13,4 % večja kot pri odmerjanju 300 mg dvakrat dnevno. Povprečne najnižje in najvišje koncentracije nilotiniba v 12 mesecih so bile približno za 15,7 % oziroma 14,8 % višje pri odmerjanju 400 mg dvakrat dnevno v primerjavi z odmerjanjem 300 mg dvakrat dnevno. Pri zvišanju odmerjanja s 400 mg dvakrat dnevno na 600 mg dvakrat dnevno ni prišlo do pomembnega zvečanja izpostavljenosti nilotinibu.

Do stanja dinamičnega ravnovesja je v glavnem prišlo do 8. dne. Pri odmerjanju enkrat dnevno se je od prvega odmerka do stanja dinamičnega ravnovesja izpostavljenost nilotinibu zvečala približno 2-krat, pri odmerjanju dvakrat dnevno pa 3,8-krat.

Študije biološke uporabnosti/bioekvivalentnosti

Dokazali so, da je zaužitje enkratnega odmerka 400 mg nilotiniba v obliki 2 trdih kapsul po 200 mg, katerih vsebino so zmešali v čajno žličko jabolčnega soka, biološko enakovredno zaužitju enkratnega odmerka v obliki 2 nepoškodovanih trdih kapsul po 200 mg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Nilotinib so ocenjevali v farmakoloških študijah varnosti, študijah toksičnosti ponovljenih odmerkov, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja, fototoksičnosti in karcinogenosti (pri podganah in miših).

Nilotinib ni vplival na centralno živčevje oziroma na dihalne funkcije. Z rezultati *in vitro* študij varnosti za srce so na izoliranih kunčjih srcih na podlagi zapore hERG tokov dokazali, da nilotinib povzroča predklinične znake podaljšanja intervala QT in podaljšanja trajanja akcijskega potenciala. Vpliva na meritve EKG niso opazili niti pri psih niti pri opicah, ki so jih z nilotinibom zdravili do 39 tednov, niti v posebni telemetrični študiji na psih.

Študije toksičnosti ponovljenih odmerkov s psi, ki so trajale do 4 tedne, in z opicami vrste javanski makak, ki so trajale do 9 mesecev, so razkrile, da so glavni tarčni organ toksičnosti nilotiniba jetra. Spremembe so vključevale zvišano aktivnost alanin aminotransferaze in alkalne fosfataze ter histopatološke spremembe (predvsem hiperplazijo/hipertrofijo sinusoidnih oziroma Kupfferjevih celic, hiperplazijo žolčnih vodov in periportalno fibrozo). Na splošno so bile spremembe s področja klinične kemije popolnoma reverzibilne v 4-tedenskem obdobju okrevanja, histološke spremembe pa so bile le deloma reverzibilne. Izpostavljenosti pri najnižjih ravneh odmerkov, pri katerih so opazili vpliv na jetra, so bile nižje od izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerku 800 mg/dan. Pri miših in podganah, ki so prejemale zdravilo do 26 tednov, so opazili le manjše spremembe v jetrih. Pri podganah, psih in opicah so opazili večinoma reverzibilna zvišanja koncentracij holesterola.

Študije genotoksičnosti na bakterijskih sistemih *in vitro* ter na sesalskih sistemih *in vitro* in *in vivo*, z metabolično aktivacijo ali brez nje, niso dale nobenega dokaza za mutageni potencial nilotiniba.

V 2-letni študiji karcinogenosti pri podganah je bila maternica glavni tarčni organ za ne-neoplastične lezije (dilatacija, žilne ektazije, hiperplazija endotelijskih celic, vnetje in/ali hiperplazija epitelija). Po odmerjanju nilotiniba 5, 15 in 40 mg/kg/dan ni bilo nobenih znakov karcinogenega delovanja. Izpostavljenost zdravilu (v smislu AUC) je pri najvišjem odmerku predstavljala dvakratno do trikratno vrednost izpostavljenosti nilotinibu (glede na AUC) pri ljudeh v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerku 800 mg/dan.

V 26-tedenski študiji karcinogenosti, v kateri so Tg.rasH2 mišim dajali nilotinib v odmerkih 30, 100 in 300 mg/kg/dan, so opazili papilome/karcinome na koži pri odmerkih 300 mg/kg, kar predstavlja približno 30 do 40-krat večjo izpostavljenost nilotinibu (glede na AUC) kot pri ljudeh pri odmerjanju najvišjega priporočenega odmerka 800 mg/dan (danega kot 400 mg dvakrat na dan). Odmerjanje brez opaženih neželenih učinkov (No-Observed-Adverse-Effect-Levels) za kožne neoplastične lezije je bilo 100 mg/kg/dan, kar predstavlja približno 10 do 20-krat večjo izpostavljenost nilotinibu kot pri ljudeh pri odmerjanju najvišjega priporočenega odmerka 800 mg/dan (danega kot 400 mg dvakrat na dan). Glavni tarčni organi za ne-neoplastične lezije so bili koža (epidermalna hiperplazija), izraščajoči zobje (degeneracija/atrofija sklenine zgornjih sekalcev in vnetje dlesni/odontogenega epitelija sekalcev) ter priželjc (povečana pojavnost in/ali izraženost znižanega števila limfocitov).

Nilotinib ni povzročal teratogenosti, je pa izkazal toksičnost za zarodek in plod pri odmerkih, ki so bili toksični tudi za mater. V dveh študijah, tako v študiji plodnosti, v kateri so zdravilo prejemali samci in samice, kot tudi v študiji toksičnosti za zarodek, v kateri so zdravilo prejemale samice, so opazili več smrti zarodkov po ugnezdenju. V študijah toksičnosti za zarodek pri podganah so opazili smrtonosnost za zarodek in vplive na plod (večinoma zmanjšano telesno maso zarodka, prezgodnje zraščanje obraznih kosti (zraščena zgornja čeljustnica in ličnice), variacije skeleta in drobovja), pri kuncih pa večji obseg resorpcije zarodkov in variacije skeleta. V študijah antenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je izpostavljenost samic zdravilu povzročila znižano telesno maso mladičev in s tem povezane spremembe parametrov telesnega razvoja ter zmanjšanje kazalcev parjenja in plodnosti pri potomcih. Pri samicah je bila izpostavljenost na ravni brez opaženih neželenih učinkov (No-Observed-Adverse-Effect-Levels) večinoma manjša ali enaka kot pri ljudeh pri odmerjanju 800 mg na dan.

V študiji razvoja mladičev so podganjim mladičem dajali nilotinib preko gastrične sonde od prvega tedna po rojstvu do starosti mladih odraslih živali (do 70. dne po rojstvu) v odmerkih 2, 6 in 20 mg/kg/dan. Poleg standardnih študijskih parametrov so ocenjevali še razvojne mejnike, vpliv na osrednje živčevje, parjenje in plodnost. Na podlagi zmanjšanja telesne mase pri obeh spolih in kasnejšega ločevanja prepucija pri samcih (kar je lahko povezano z zmanjšanjem telesne mase) menijo, da je višina odmerka brez opaznega škodljivega učinka 6 mg/kg/dan. V primerjavi z odraslimi živalmi pri mladičih ni bilo opaziti povečane občutljivosti za nilotinib. Poleg tega je bil tudi profil toksičnosti pri mladičih primerljiv s tistim, ki so ga opazili pri odraslih živalih.

Pri podganjih samcih in samicah niso opazili vpliva na število/gibljivost spermijev in na plodnost do najvišjega testiranega odmerka, ki je približno 5-kratnik priporočenega odmerka za ljudi.

Pokazalo se je, da nilotinib absorbira svetlobo v UV-B in UV-A delu spektra in se porazdeli v koži. *In vitro* je kazal možnost fototoksičnosti, *in vivo* pa niso opazili nobenega učinka. Zato je tveganje, da bi nilotinib povzročal fotosenzitivnost, ocenjeno za zelo nizko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina trde kapsule

laktoza monohidrat
krospovidon
poloksamer 188
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica trde kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo

šelak (E904)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

pretisni omoti iz PVC/PVDC/Alu in iz PA/Alu/PVC/Alu

Zdravilo Tasigna je na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

- Posamezno pakiranje vsebuje 28 trdih kapsul v zloženki.
- Posamezno pakiranje vsebuje 28 trdih kapsul (7 dnevnih pretisnih omotov, od katerih vsak vsebuje 4 trde kapsule) ali 40 trdih kapsul (5 pretisnih omotov, od katerih vsak vsebuje 8 trdih kapsul).
- Skupno pakiranje vsebuje 112 (4 zloženke po 28) trdih kapsul.
- Skupno pakiranje vsebuje 112 (4 pakiranja po 28) trdih kapsul, 120 (3 pakiranja po 40) trdih kapsul ali 392 (14 pakiranj po 28) trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 19. november 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo pred prihodom zdravila na tržišče vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo, in vsi farmacevti, ki bodo lahko izdajali zdravilo, prejeli komplet podatkov za strokovno zdravstveno osebo, ki bo vseboval sledeče:

- izobraževalno knjižico,
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SPC), Navodilo za uporabo in Označevanje.

Izobraževalna knjižica mora vsebovati sledeče ključne vsebine:

- kratek opis zdravila Tasigna, njegovih odobrenih indikacij in odmerjanja,
- informacije o tveganju za srce v povezavi z uporabo zdravila Tasigna in sicer:
 - da zdravilo Tasigna lahko povzroča podaljšanje intervala QT in da je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Tasigna pri bolnikih, ki že imajo podaljšan interval QTc oziroma obstaja pri njih tveganje za razvoj podaljšanega intervala QTc. Pri sočasni uporabi zdravila Tasigna in antiaritmikov ali drugih zdravil, ki lahko podaljšajo interval QT, je potrebna previdnost.
 - da je potrebna previdnost pri predpisovanju zdravila bolnikom z anamnezo koronarne bolezni ali s tveganjem za zanjo,
 - da zdravilo Tasigna lahko povzroča zastajanje tekočine, popuščanje srca in pljučni edem,
- da se zdravilo Tasigna presnavlja s CYP3A4 in da močni zaviralci ali induktorji tega encima lahko pomembno vplivajo na izpostavljenost zdravilu Tasigna:
 - da zaviralci lahko povečajo možnost neželenih učinkov, še posebno podaljšanja intervala QT,
 - da je treba bolnike opozoriti glede uporabe zdravil brez recepta, še posebno šentjanževke,
- da je treba bolnike obvestiti o vplivu hrane na zdravilo Tasigna in sicer:
 - naj ne jedo dve uri pred zaužitjem zdravila Tasigna in eno uro po njem,
 - naj se izogibajo uživanju živil, kot je grenivkin sok, ki zavira encime CYP3A4.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA POSAMEZNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Tasigna 150 mg trde kapsule
nilotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg nilotiniba (v obliki hidroklorid monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo – za več podatkov glejte Navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Trde kapsule

28 trdih kapsul
40 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/422/005	28 trdih kapsul
EU/1/07/422/009	40 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tasigna 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Tasigna 150 mg trde kapsule
nilotinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Tasigna 150 mg trde kapsule
nilotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg nilotiniba (v obliki hidroklorid monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo - za več podatkov glejte Navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Trde kapsule

Skupno pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) trdih kapsul.
Skupno pakiranje: 120 (3 pakiranja po 40) trdih kapsul.
Skupno pakiranje: 392 (14 pakiranj po 28) trdih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/422/006	112 trdih kapsul
EU/1/07/422/010	120 trdih kapsul
EU/1/07/422/013	392 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tasigna 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Tasigna 150 mg trde kapsule
nilotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg nilotiniba (v obliki hidroklorid monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo - za več podatkov glejte Navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Trde kapsule

28 trdih kapsul. Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.
40 trdih kapsul. Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/422/006	112 trdih kapsul
EU/1/07/422/010	120 trdih kapsul
EU/1/07/422/013	392 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tasigna 150 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA POSAMEZNO PAKIRANJE (ZLOŽENKA)
ŠKATLA ZA POSAMEZNO PAKIRANJE (ŠKATLA)

1. IME ZDRAVILA

Tasigna 200 mg trde kapsule
nilotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg nilotiniba (v obliki hidroklorid monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo – za več podatkov glejte Navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Trde kapsule

28 trdih kapsul

40 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/422/001	PVC/PVDC/Alu [v zloženki] 28 trdih kapsul
EU/1/07/422/002	PA/Alu/PVC/Alu [v zloženki] 28 trdih kapsul
EU/1/07/422/007	PVC/PVDC/Alu [v škatli] 28 trdih kapsul
EU/1/07/422/011	PVC/PVDC/Alu [v škatli] 40 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tasigna 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Tasigna 200 mg trde kapsule
nilotinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (ZLOŽENKA)(VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (ŠKATLA) (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Tasigna 200 mg trde kapsule
nilotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg nilotiniba (v obliki hidroklorid monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo - za več podatkov glejte Navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Trde kapsule

Skupno pakiranje: 112 (4 zloženke po 28) trdih kapsul.

Skupno pakiranje: 112(4 pakiranja po 28) trdih kapsul.

Skupno pakiranje: 120 (3 pakiranja po 40) trdih kapsul.

Skupno pakiranje: 392 (14 pakiranj po 28) trdih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alu [v zloženki] 112 trdih kapsul
EU/1/07/422/004	PA/Alu/PVC/Alu [v zloženki] 112 trdih kapsul
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alu [v škatli] 112 trdih kapsul
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alu [v škatli] 120 trdih kapsul
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alu [v škatli] 392 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tasigna 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ZLOŽENKA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)
VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

Tasigna 200 mg trde kapsule
nilotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg nilotiniba (v obliki hidroklorid monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo - za več podatkov glejte Navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Trde kapsule

28 trdih kapsul. Del skupnega pakiranja, ki obsega 4 zloženske. Ni namenjeno izdajanju posamično.

28 trdih kapsul. Del skupnega pakiranja, ki obsega 4 škatle. Ni namenjeno izdajanju posamično.

40 trdih kapsul. Del skupnega pakiranja, ki obsega 3 škatle. Ni namenjeno izdajanju posamično.

28 trdih kapsul. Del skupnega pakiranja, ki obsega 14 škatel. Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alu [v zloženki] 112 trdih kapsul
EU/1/07/422/004	PA/Alu/PVC/Alu [v zloženki] 112 trdih kapsul
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alu [v škatli] 112 trdih kapsul
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alu [v škatli] 120 trdih kapsul
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alu [v škatli] 392 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tasigna 200 mg

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tasigna 150 mg trde kapsule nilotinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tasigna in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tasigna
3. Kako jemati zdravilo Tasigna
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tasigna
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tasigna in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Tasigna

Tasigna je zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino imenovano nilotinib.

Za kaj uporabljamo zdravilo Tasigna

Zdravilo Tasigna se uporablja za zdravljenje vrste levkemije, ki se imenuje kronična mieloična levkemija s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph-pozitivna KML). KML je krvni rak, zaradi katerega telo izdeluje preveč nenormalnih levkocitov.

Zdravilo Tasigna se uporablja pri bolnikih z novo odkrito KML.

Kako zdravilo Tasigna deluje

Pri bolnikih, ki imajo kronično mieloično levkemijo, pride do spremembe v DNA (genskem zapisu), ki sproži signal, zaradi katerega telo izdeluje nenormalne levkocite. Zdravilo Tasigna ovira ta signal in tako ustavi izdelovanje teh celic.

Spremljanje zdravljenja z zdravilom Tasigna

Med zdravljenjem boste redno opravljali preiskave, med drugim tudi preiskave krvi. Preiskave bodo pokazale:

- število krvnih celic (levkocitov, eritrocitov in trombocitov) v telesu, da boste vedeli, kako prenašate zdravilo Tasigna.
- delovanje trebušne slinavke in jeter v vašem telesu, kar kaže, kako prenašate zdravilo Tasigna.
- vrednosti elektrolitov (kalija in magnezija) v telesu. Ti elektroliti so pomembni za delovanje srca.
- vrednosti sladkorja in maščob v vaši krvi.

Z napravo za merjenje električne aktivnosti srca vam bodo posneli srčni utrip (preiskava se imenuje "EKG").

Zdravnik bo redno ocenjeval vaše zdravljenje in presojal, ali je pri vas potrebno nadaljnje zdravljenje z zdravilom Tasigna ali ne. Če vam bo zdravnik svetoval, da prekinete jemanje zdravila Tasigna, bo še naprej spremljal stanje vaše kronične mieloične levkemije in vam bo morda kasneje naročil, da ponovno začnete jemati zdravilo Tasigna, če bo glede na stanje vaše bolezni to potrebno.

Če imate kakšna vprašanja glede tega, kako zdravilo Tasigna deluje ali zakaj so vam ga predpisali, vprašajte svojega zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tasigna

Skrbno se ravnajte po vseh navodilih vašega zdravnika. Morda se ta razlikujejo od splošnih navodil v tem navodilu za uporabo.

Ne jemljite zdravila Tasigna

- če ste alergični na nilotinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če mislite, da bi bili lahko alergični, povejte svojemu zdravniku **preden vzamete zdravilo Tasigna**.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Tasigna se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste že kdaj doživeli srčnožilni dogodek kot je srčna kap, bolečina v prsih (angina pectoris), težave s preskrbo možganov s krvjo (možganska kap) ali težave s pretokom krvi v nogah (klavdikacija) ali če imate dejavnike tveganja za nastanek srčnožilnih bolezni, kot so visok krvni tlak (hipertenzija), sladkorna bolezen ali težave z vrednostjo maščob v krvi (motnje lipidov).
- če imate **težave s srcem**, kot je nepravilnost, ki se v zapisu električne aktivnosti srca (EKG) kaže kot "podaljšanje intervala QT";
- če se **zdravite z zdravili**, ki vplivajo na bitje srca (antiaritmiki) ali na jetra (glejte **Druga zdravila in zdravilo Tasigna**);
- če vam primanjkuje kalija ali magnezija;
- če imate bolezen jeter ali trebušne slinavke;
- če imate simptome kot so modrice že po rahli poškodbi, občutek utrujenosti ali zadihanosti ali pa ste doživeli ponavljajoče se okužbe;
- če ste imeli kirurški poseg, ki je vključeval odstranitev celotnega želodca (popolna gastrektomija);
- če ste kdaj bili ali ste sedaj okuženi z virusom hepatitisa B. Zdravilo Tasigna namreč lahko povzroči ponovno aktivacijo hepatitisa B, kar utegne biti v nekaterih primerih smrtno nevarno. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik skrbno pregledal bolnike glede znakov te okužbe.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, povejte svojemu zdravniku.

V času zdravljenja z zdravilom Tasigna

- če v času jemanja zdravila Tasigna kdaj omedlite (izgubite zavest) ali če pride do nepravilnega bitja srca, **takoj povejte svojemu zdravniku**, ker je to lahko znak resne bolezni srca. Podaljšanje intervala QT ali nepravilno bitje srca lahko vodita v nenadno smrt. Občasno so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Tasigna, poročali o nenadni smrti.
- če občutite nenadno močno bitje srca, hudo mišično oslabelost ali paralizo, epileptične napade ali nenadne spremembe v zmožnosti mišljenja ali stopnji zavedanja, **takoj povejte svojemu zdravniku**, saj je to lahko znak hitrega razpada tumorskih celic, ki mu pravimo sindrom tumorske lize. Poročali so o redkih primerih sindroma tumorske lize pri pacientih, zdravljenih z zdravilom Tasigna.

- če se pri vas pojavi bolečina ali neugodje v prsih, odrevenelost ali šibkost, težave pri hoji ali govoru, bolečina, sprememba barve ali hladnost uda, o tem **takoj obvestite zdravnika**, to so namreč lahko znaki srčnožilnega dogodka. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Tasigna so poročali o resnih srčnožilnih dogodkih, vključno z oteženim pretokom krvi v nogah (periferna arterijska okluzivna bolezen), ishemično boleznijo srca in oteženo preskrbo možganov s krvjo (ishemična cerebrovaskularna bolezen). Vaš zdravnik mora pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Tasigna preverjati vrednost maščob (lipidov) in sladkorja v vaši krvi.
- če vam zatečejo stopala ali dlani ali se pojavi razširjena oteklina ali hitro povečanje telesne teže o tem obvestite zdravnika. To so lahko znaki hudega zastajanja tekočine. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Tasigna so občasno poročali o hudem zastajanju tekočine.

Druga zdravila in zdravilo Tasigna

Zdravilo Tasigna lahko vpliva na nekatera druga zdravila in obratno.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja še posebno za:

- antiaritmike – uporabljajo se za zdravljenje nepravilnega bitja srca;
- klorokin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin – zdravila, ki imajo lahko neželene učinke na delovanje srca;
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin – uporabljajo se za zdravljenje okužb;
- ritonavir – zdravilo iz skupine “antiproteaz”, ki se uporablja pri zdravljenju okužbe s HIV;
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – uporabljajo se za zdravljenje epilepsije;
- rifampicin – uporablja se za zdravljenje tuberkuloze;
- šentjanževko – zeliščno sredstvo, ki se uporablja za zdravljenje depresije in drugih težav (znana tudi kot *Hypericum perforatum*);
- midazolam – uporablja se za lajšanje tesnobe pred operacijo;
- alfentanil in fentanil – uporabljata se za lajšanje bolečine in kot pomirjevalo pred ali med operacijo ali drugim zdravstvenim postopkom;
- ciklosporin, sirolimus in takrolimus – zdravila, ki zavirajo sposobnost telesa za lastno obrambo in premagovanje okužb in jih običajno uporabljamo za preprečevanje zavrnitve presajenega organa, kot so jetra, srce in ledvica;
- dihidroergotamin in ergotamin – uporabljata se pri zdravljenju demence;
- lovastatin, simvastatin – uporabljata se za zdravljenje visoke ravni maščob v krvi;
- varfarin – uporablja se za zdravljenje boleznij strjevanja krvi (kot so krvni strdki ali tromboza);
- astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil ali ergot alkaloidi (ergotamin, dihidroergotamin).

Tem zdravilom se je treba med zdravljenjem z zdravilom Tasigna izogibati. Če jemljete katero od teh zdravil, vam bo zdravnik morda predpisal drugo ustrezno zdravilo.

Preden začnete jemati zdravilo Tasigna, morate svojega zdravnika ali farmacevta obvestiti tudi v primeru, da jemljete katerega od antacidov, to je zdravil, ki jih uporabljamo proti zgagi. Navedena zdravila je treba jemati ločeno od zdravila Tasigna:

- antagoniste histaminskih receptorjev H₂, ki zmanjšujejo nastajanje kisline v želodcu, je treba jemati približno 10 ur pred ali približno 2 uri po tem, ko vzamete zdravilo Tasigna;
- antacide, kot so zdravila, ki vsebujejo aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid ali simetikon in nevtralizirajo prekomerno kislost v želodcu, je treba jemati približno 2 uri pred ali približno 2 uri po tem, ko vzamete zdravilo Tasigna.

Zdravniku morate povedati tudi v primeru, **da že jemljete zdravilo Tasigna**, pa vam predpišejo novo zdravilo, ki ga prej med zdravljenjem z zdravilom Tasigna še niste jemali.

Zdravilo Tasigna skupaj s hrano in pijačo

Zdravila Tasigna ne jemljite s hrano. Hrana lahko poveča absorpcijo zdravila Tasigna in tako poveča količino zdravila Tasigna v krvi, lahko tudi toliko, da postane škodljivo. Ne pijte grenivkinega soka in ne jejte grenivk. To bi vam lahko povečalo količino zdravila Tasigna v krvi, lahko tudi toliko, da postane škodljivo.

Starejši ljudje (stari 65 let in več)

Ljudje, stari 65 let in več, lahko uporabljajo zdravilo Tasigna v enakih odmerkih kot drugi odrasli.

Nosečnost, dojenje in plodnost

- **Uporaba zdravila Tasigna med nosečnostjo ni priporočena**, če to ni nujno potrebno. Če ste noseči ali domnevate, da bi lahko bili, povejte zdravniku, da se bo z vami pogovoril o tem, ali lahko jemljete zdravilo Tasigna med nosečnostjo.
- **Ženskam, ki bi lahko zanosile**, se med zdravljenjem in še dva tedna po zaključku zdravljenja priporoča uporaba zelo učinkovite kontracepcijske metode.
- **Dojenje ni priporočeno** v času jemanja zdravila Tasigna. Zdravniku povejte, če dojite. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če pri vas po jemanju zdravila Tasigna pride do stranskih učinkov (kot so omotičnost in motnje vida), ki bi lahko vplivali na sposobnost varne vožnje ali upravljanja z orodji in s stroji, ne smete opravljati teh dejavnosti, dokler neželeni učinki ne izzvenijo popolnoma.

Zdravilo Tasigna vsebuje laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo (znano tudi kot mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Tasigna

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Tasigna je treba jemati

- Priporočeni odmerek je 600 mg na dan. Ta odmerek je mogoče vzeti v obliki dveh trdih kapsul po 150 mg dvakrat na dan.

Zdravnik vam bo morda predpisal nižji odmerek glede na vaš odziv na zdravljenje.

Kdaj jemati zdravilo Tasigna

Trdi kapsuli vzemite:

- dvakrat na dan (približno vsakih 12 ur);
- vsaj 2 uri po uživanju kakršnekoli hrane;
- nato počakajte vsaj 1 uro, preden spet jeste.

Če imate vprašanja o tem, kdaj jemati zdravilo Tasigna, se pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom. Če boste jemali zdravilo Tasigna vsak dan ob istem času, si boste najlažje zapomnili, kdaj morate vzeti trdi kapsuli.

Kako jemati zdravilo Tasigna

- Trde kapsule pogoltnite cele z vodo.
- Skupaj s trdimi kapsulami ne uživajte nobene hrane.
- Trdih kapsul ne odpirajte razen, če jih ne morete pogoltniti. Če je temu tako, lahko vsebino vsake trde kapsule zmešate v **eni** čajni žlički jabolčnega soka (ali jabolčne kaše) in to zaužijete takoj. Pri tem ne smete uporabiti več kot ene čajne žličke jabolčnega soka za vsako trdo kapsulo in nobenega drugega živila, ki ni jabolčni sok.

Kako dolgo je treba jemati zdravilo Tasigna

Zdravilo Tasigna jemljite vsak dan in nadaljujte, dokler vam tako svetuje zdravnik. Gre za dolgotrajno zdravljenje. Vaš zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in preverjal, ali zdravljenje dosega želeni učinek.

Zdravnik lahko na osnovi določenih kriterijev pretehta možnost, da bi prekinili zdravljenje z zdravilom Tasigna.

Če imate vprašanja o tem, kako dolgo je treba jemati zdravilo Tasigna, se pogovorite z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tasigna, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila Tasigna, kot bi smeli, ali če je nekdo drug pomotoma zaužil vaše trde kapsule, se nemudoma posvetujte z zdravnikom oziroma pokličite v bolnišnico. Pokažite jim škatlo s trdimi kapsulami in to Navodilo za uporabo. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tasigna

Če pozabite vzeti en odmerek, vzemite naslednjega ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo trdo kapsulo.

Če ste prenehali jemati zdravilo Tasigna

Ne prenehajte jemati zdravila Tasigna, če vam tega ni naročil zdravnik. Če prenehate jemati zdravilo Tasigna brez zdravnikovega priporočila, tvegate poslabšanje bolezni, kar lahko ima življenjsko ogrožujoče posledice. Če bi želeli prenehati jemati zdravilo Tasigna, se pred tem pogovorite s svojim zdravnikom, z medicinsko sestro in/ali s farmacevtom.

Če vam zdravnik priporoči, da prekinete zdravljenje z zdravilom Tasigna

Zdravnik bo redno ocenjeval vaše zdravljenje s pomočjo specifičnih diagnostičnih preiskav in presojal, ali je pri vas potrebno nadaljnje zdravljenje z zdravilom Tasigna ali ne. Če vam bo zdravnik svetoval, da prekinete jemanje zdravila Tasigna, bo še naprej skrbno spremljal stanje vaše kronične mieloične levkemije pred in med prekinitvijo ter po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasigna in vam bo morda kasneje naročil, da ponovno začnete jemati zdravilo Tasigna, če bo glede na stanje vaše bolezni to potrebno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih in večinoma izzvenijo po nekaj dneh do nekaj tednih zdravljenja.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

Ti neželeni učinki so pogosti (lahko se pojavijo pri 1 od 10 bolnikov), občasni (lahko se pojavijo pri 1 od 100 bolnikov) ali pa so o njih poročali le pri manjšem številu bolnikov.

- hitro pridobivanje telesne teže, otekanje rok, gležnjev, stopal ali obraza (znaki zadrževanja vode v telesu)
- bolečina v prsnem košu, visok krvni tlak, nepravilno bitje srca, modrikasta obarvanost ustnic, jezika ali kože (znaki srčnih bolezni)
- oteženo dihanje, kašelj, piskanje pri dihanju z zvišano telesno temperaturo ali brez nje, otekanje stopal ali nog (znaki pljučnih bolezni)
- vročina, modrice že po rahli poškodbi, pogoste okužbe (znaki krvnih bolezni)
- zamegljen vid, izguba vida, kri v očesu (znaki očesnih bolezni)
- otekanje in bolečina v enem delu telesa (znaki strdka v veni)
- bolečine v trebuhu, slabost, zaprtje, napihnjen trebuh (znaki prebavnih bolezni)
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (znak vnetja trebušne slinavke)
- rumena koža in oči, slabost, izguba apetita, temno obarvan urin (znaki jetrnih bolezni)
- izpuščaj, boleči rdeči vozlički, bolečine v sklepih in mišicah (znaki kožnih bolezni)
- prekomerna žeja, izločanje velikih količin urina, povečan apetit z izgubo telesne teže, utrujenost (znaki visoke koncentracije sladkorja v krvi)
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea), zadihanost, neredno bitje srca, moten urin, utrujenost in/ali bolečine v sklepih skupaj z nenormalnimi izvidi laboratorijskih preiskav (na primer z visokimi vrednostmi kalija, sečne kisline in fosforja ter nizko vrednostjo kalcija v krvi)
- bolečine, neprijeten občutek, šibkost ali krči v mišicah nog, ki se lahko pojavijo zaradi zmanjšane pretoka krvi, rane na nogah ali rokah, ki se celijo počasi ali se sploh ne, in opazne spremembe v barvi (modrikavost ali bledica) ali temperaturi (hladnost) nog ali rok, kar so simptomi, ki so lahko znaki zapore arterij v prizadeti okončini (nogi ali roki) in prstih (nog in rok)
- ponovitev (reaktivacija) okužbe s hepatitisom B, če ste imeli hepatitis B v preteklosti (okužba jeter)

Če pride do katerega od teh neželenih učinkov, **takoj obvestite svojega zdravnika.**

Nekateri neželeni učinki so zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- utrujenost
- bolečine v mišicah
- srbenje, izpuščaj, urtikarija
- slabost
- izpadanje las
- zvišana raven bilirubina v krvi (kar kaže na delovanje jeter)
- zvišana raven lipaze v krvi (kar kaže na delovanje trebušne slinavke)

mišično-skeletne bolečine, bolečine v mišicah, bolečine v okončini, bolečine v sklepih, bolečine v kosteh in bolečine v hrbtenici po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasigna Če se kateri od navedenih neželenih učinkov pojavi pri vas v težji obliki, to povejte zdravniku.

Nekateri neželeni učinki so pogosti (lahko se pojavijo pri 1 od 10 bolnikov)

- driska, bruhanje, neprijeten občutek v trebuhu, tiščanje v trebuhu po obrokih, nabiranje plinov v trebuhu, otekanje ali napihnjenost trebuha
- bolečine v kosteh, bolečine v sklepih, mišični krči, bolečine v okončinah, bolečine v hrbtu, bolečine ali neprijeten občutek ob strani telesa
- draženje oči, otekanje oči, izcedek iz oči, srbenje ali rdečina oči, suhe oči (znaki očesnih bolezni)
- pordečitev kože, suha koža, akne, bradavice, zmanjšana občutljivost kože
- izguba apetita, motnje okušanja, zvečanje telesne teže
- nespečnost, tesnoba
- nočno potenje, prekomerno potenje, vročinski oblivi
- omotičnost, vrtoglavica
- palpitacije (občutek hitrega bitja srca)

Če se kateri od navedenih neželenih učinkov pojavi pri vas v težji obliki, to povejte zdravniku.

Nekateri neželeni učinki so občasni (lahko se pojavijo pri 1 od 100 bolnikov)

- boleča koža
- otekanje vek
- krvavitev iz nosu
- gripi podobni simptomi
- mravljinčenje ali odrevenelost
- motnje vida
- zaznavanje sprememb telesne temperature (vključno z občutkom vročine in občutkom mraza)
- predeli zadebeljene rdeče/srebrne barve kože (znaki luskavice)
- občutljivost zob

Če se kateri od navedenih neželenih učinkov pojavi pri vas v težji obliki, to povejte zdravniku.

O naslednjih drugih neželenih učinkih so poročali le pri manjšem številu bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tasigna:

- izguba spomina, motnje razpoloženja ali depresivno razpoloženje, pomanjkanje energije, splošno slabo počutje
- ustne gobice, bakterijska okužba kože
- mehurček, kožna cista, mastna koža, tanjšanje kože, temne lise na koži, sprememba barve kože
- povečana občutljivost kože
- krvaveče, občutljive ali otekle dlesni
- nahod ali zamašen nos, kihanje
- suha usta, vneto žrelo oziroma grlo, rane v ustni votlini
- tresenje
- boleče ali rdeče oči, bolečina, srbenje vek
- boleči in otekli sklepi (protin), mišična oslabelost
- nezavest
- težave in bolečine pri uriniranju, zelo izražen občutek potrebe po uriniranju
- pogosto uriniranje, nenormalna barva urina
- hemoroidi
- občutek otrdelosti dojke, močne menstrualne krvavitve, otekanje prsnih bradavic
- motnje apetita, zmanjšanje telesne teže
- hud glavobol, pogosto z občutkom slabosti, bruhanjem in s povečano občutljivostjo na svetlobo
- zgaga
- povečanje dojk pri moških
- simptomi sindroma nemirnih nog (neustavljiva potreba po premiku dela telesa, običajno nog, ki jo spremljajo neprijetni občutki)

Če se kateri od navedenih neželenih učinkov pojavi pri vas v težji obliki, to povejte zdravniku.

V času zdravljenja z zdravilom Tasigna lahko pride tudi do nenormalnih izvidov nekaterih krvnih preiskav, kot so nizko število krvnih celic (belih ali rdečih krvnih celic ali trombocitov), do zvišanih ravni lipaze ali amilaze (kar kaže delovanje trebušne slinavke), zvišane ravni bilirubina v krvi (kar kaže delovanje jeter) ali zvišane ravni kreatinina v krvi (kar kaže delovanje ledvic), znižane ali zvišane ravni insulina v krvi (insulin je hormon, ki uravnava raven krvnega sladkorja), znižane ali zvišane ravni sladkorja v krvi ali previsoke ravni maščob v krvi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tasigna

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tasigna

- Zdravilna učinkovina je nilotinib. Vsaka trda kapsula vsebuje 150 mg nilotiniba (v obliki hidroklorid monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, krospovidon, poloksamer 188, brezvodni koloidni silicijev dioksid in magnezijev stearat. Ovojnica trde kapsule je iz želatine, titanovega dioksida (E171), rdečega in rumenega železovega oksida (E172), šelaka in črnega železovega oksida (E172) za tiskanje oznake.

Izgled zdravila Tasigna in vsebina pakiranja

Zdravilo Tasigna je na voljo v obliki trdih kapsul. Trde kapsule so rdeče. Na vsaki trdi kapsuli je natisnjena črna oznaka ("NVR/BCR").

Zdravilo Tasigna je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 28 ali 40 trdih kapsul in v skupnih pakiranjih po 112 trdih kapsul (obsega 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje 28 trdih kapsul), 120 trdih kapsul (obsega 3 škatle, od katerih vsaka vsebuje 40 trdih kapsul) ali 392 trdih kapsul (obsega 14 škatel, od katerih vsaka vsebuje 28 trdih kapsul).

V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za uporabo

Tasigna 200 mg trde kapsule nilotinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tasigna in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tasigna
3. Kako jemati zdravilo Tasigna
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tasigna
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tasigna in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Tasigna

Tasigna je zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino imenovano nilotinib.

Za kaj uporabljamo zdravilo Tasigna

Zdravilo Tasigna se uporablja za zdravljenje vrste levkemije, ki se imenuje kronična mieloična levkemija s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph-pozitivna KML). KML je krvni rak, zaradi katerega telo izdeluje preveč nenormalnih levkocitov.

Zdravilo Tasigna se uporablja pri bolnikih z novo odkrito KML ali pri bolnikih s kronično mieloično levkemijo, ki jim predhodno zdravljenje, vključno z imatinibom, ne koristi več. Uporablja se tudi pri bolnikih, ki so imeli resne neželene učinke zaradi predhodnih zdravil in teh zdravil ne morejo več uporabljati.

Kako zdravilo Tasigna deluje

Pri bolnikih, ki imajo kronično mieloično levkemijo, pride do spremembe v DNA (genskem zapisu), ki sproži signal, zaradi katerega telo izdeluje nenormalne levkocite. Zdravilo Tasigna ovira ta signal in tako ustavi izdelovanje teh celic.

Spremljanje zdravljenja z zdravilom Tasigna

Med zdravljenjem boste redno opravljali preiskave, med drugim tudi preiskave krvi. Preiskave bodo pokazale:

- število krvnih celic (levkocitov, eritrocitov in trombocitov) v telesu, da boste vedeli, kako prenašate zdravilo Tasigna.
- delovanje trebušne slinavke in jeter v vašem telesu, kar kaže, kako prenašate zdravilo Tasigna.
- vrednosti elektrolitov (kalija in magnezija) v telesu. Ti elektroliti so pomembni za delovanje srca.
- vrednosti sladkorja in maščob v vaši krvi.

Z napravo za merjenje električne aktivnosti srca vam bodo posneli srčni utrip (preiskava se imenuje "EKG").

Zdravnik bo redno ocenjeval vaše zdravljenje in presojal, ali je pri vas potrebno nadaljnje zdravljenje z zdravilom Tasigna ali ne. Če vam bo zdravnik svetoval, da prekinete jemanje zdravila Tasigna, bo še naprej spremljal stanje vaše kronične mieloične levkemije in vam bo morda kasneje naročil, da ponovno začnete jemati zdravilo Tasigna, če bo glede na stanje vaše bolezni to potrebno.

Če imate kakšna vprašanja glede tega, kako zdravilo Tasigna deluje ali zakaj so vam ga predpisali, vprašajte svojega zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tasigna

Skrbno se ravnajte po vseh navodilih vašega zdravnika. Morda se ta razlikujejo od splošnih navodil v tem navodilu za uporabo.

Ne jemljite zdravila Tasigna

- če ste alergični na nilotinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če mislite, da bi bili lahko alergični, povejte svojemu zdravniku **preden vzamete zdravilo Tasigna**.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Tasigna se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste že kdaj doživeli srčnožilni dogodek kot je srčna kap, bolečina v prsih (angina pectoris), težave s preskrbo možganov s krvjo (možganska kap) ali težave s pretokom krvi v nogah (klavdikacija) ali če imate dejavnike tveganja za nastanek srčnožilnih bolezni, kot so visok krvni tlak (hipertenzija), sladkorna bolezen ali težave z vrednostjo maščob v krvi (motnje lipidov).
- če imate **težave s srcem**, kot je nepravilnost, ki se v zapisu električne aktivnosti srca (EKG) kaže kot "podaljšanje intervala QT";
- če se **zdravite z zdravili**, ki vplivajo na bitje srca (antiaritmiki) ali na jetra (glejte **Druga zdravila in zdravilo Tasigna**);
- če vam primanjkuje kalija ali magnezija;
- če imate bolezen jeter ali trebušne slinavke;
- če imate simptome kot so modrice že po rahli poškodbi, občutek utrujenosti ali zadihanosti ali pa ste doživeli ponavljajoče se okužbe;
- če ste imeli kirurški poseg, ki je vključeval odstranitev celotnega želodca (popolna gastrektomija);
- če ste kdaj bili ali ste sedaj okuženi z virusom hepatitisa B. Zdravilo Tasigna namreč lahko povzroči ponovno aktivacijo hepatitisa B, kar utegne biti v nekaterih primerih smrtno nevarno. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik skrbno pregledal bolnike glede znakov te okužbe.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, povejte svojemu zdravniku.

V času zdravljenja z zdravilom Tasigna

- če v času jemanja zdravila Tasigna kdaj omedlite (izgubite zavest) ali če pride do nepravilnega bitja srca, **takoj povejte svojemu zdravniku**, ker je to lahko znak resne bolezni srca. Podaljšanje intervala QT ali nepravilno bitje srca lahko vodita v nenadno smrt. Občasno so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Tasigna, poročali o nenadni smrti.
- če občutite nenadno močno bitje srca, hudo mišično oslabelost ali paralizo, epileptične napade ali nenadne spremembe v zmožnosti mišljenja ali stopnji zavedanja, **takoj povejte svojemu zdravniku**, saj je to lahko znak hitrega razpada tumorskih celic, ki mu pravimo sindrom tumorske lize. Poročali so o redkih primerih sindroma tumorske lize pri pacientih, zdravljenih z zdravilom Tasigna.

- če se pri vas pojavi bolečina ali neugodje v prsih, odrevenelost ali šibkost, težave pri hoji ali govoru, bolečina, sprememba barve ali hladnost uda, o tem **takoj obvestite zdravnika**, to so namreč lahko znaki srčnožilnega dogodka. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Tasigna so poročali o resnih srčnožilnih dogodkih, vključno z oteženim pretokom krvi v nogah (periferna arterijska okluzivna bolezen), ishemično boleznijo srca in oteženo preskrbo možganov s krvjo (ishemična cerebrovaskularna bolezen). Vaš zdravnik mora pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Tasigna preverjati vrednost maščob (lipidov) in sladkorja v vaši krvi.
- če vam zatečejo stopala ali dlani ali se pojavi razširjena oteklina ali hitro povečanje telesne teže o tem obvestite zdravnika. To so lahko znaki hudega zastajanja tekočine. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Tasigna so občasno poročali o hudem zastajanju tekočine.

Druga zdravila in zdravilo Tasigna

Zdravilo Tasigna lahko vpliva na nekatera druga zdravila in obratno.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja še posebno za:

- antiaritmike – uporabljajo se za zdravljenje nepravilnega bitja srca;
- klorokin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin – zdravila, ki imajo lahko neželene učinke na delovanje srca;
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin – uporabljajo se za zdravljenje okužb;
- ritonavir – zdravilo iz skupine “antiproteaz”, ki se uporablja pri zdravljenju okužbe s HIV;
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – uporabljajo se za zdravljenje epilepsije;
- rifampicin – uporablja se za zdravljenje tuberkuloze;
- šentjanževko – zeliščno sredstvo, ki se uporablja za zdravljenje depresije in drugih težav (znana tudi kot *Hypericum perforatum*);
- midazolam – uporablja se za lajšanje tesnobe pred operacijo;
- alfentanil in fentanil – uporabljata se za lajšanje bolečine in kot pomirjevalo pred ali med operacijo ali drugim zdravstvenim postopkom;
- ciklosporin, sirolimus in takrolimus – zdravila, ki zavirajo sposobnost telesa za lastno obrambo in premagovanje okužb in jih običajno uporabljamo za preprečevanje zavrnitve presajenega organa, kot so jetra, srce in ledvica;
- dihidroergotamin in ergotamin – uporabljata se pri zdravljenju demence;
- lovastatin, simvastatin – uporabljata se za zdravljenje visoke ravni maščob v krvi;
- varfarin – uporablja se za zdravljenje boleznij strjevanja krvi (kot so krvni strdki ali tromboza);
- astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil ali ergot alkaloidi (ergotamin, dihidroergotamin).

Tem zdravilom se je treba med zdravljenjem z zdravilom Tasigna izogibati. Če jemljete katero od teh zdravil, vam bo zdravnik morda predpisal drugo ustrezno zdravilo.

Preden začnete jemati zdravilo Tasigna, morate svojega zdravnika ali farmacevta obvestiti tudi v primeru, da jemljete katerega od antacidov, to je zdravil, ki jih uporabljamo proti zgagi. Navedena zdravila je treba jemati ločeno od zdravila Tasigna:

- antagoniste histaminskih receptorjev H₂, ki zmanjšujejo nastajanje kisline v želodcu, je treba jemati približno 10 ur pred ali približno 2 uri po tem, ko vzamete zdravilo Tasigna;
- antacide, kot so zdravila, ki vsebujejo aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid ali simetikon in nevtralizirajo prekomerno kislost v želodcu, je treba jemati približno 2 uri pred ali približno 2 uri po tem, ko vzamete zdravilo Tasigna.

Zdravniku morate povedati tudi v primeru, **da že jemljete zdravilo Tasigna**, pa vam predpišejo novo zdravilo, ki ga prej med zdravljenjem z zdravilom Tasigna še niste jemali.

Zdravilo Tasigna skupaj s hrano in pijačo

Zdravila Tasigna ne jemljite s hrano. Hrana lahko poveča absorpcijo zdravila Tasigna in tako poveča količino zdravila Tasigna v krvi, lahko tudi toliko, da postane škodljivo. Ne pijte grenivkega soka in ne jejte grenivk. To bi vam lahko povečalo količino zdravila Tasigna v krvi, lahko tudi toliko, da postane škodljivo.

Starejši ljudje (stari 65 let in več)

Ljudje, stari 65 let in več, lahko uporabljajo zdravilo Tasigna v enakih odmerkih kot drugi odrasli.

Nosečnost, dojenje in plodnost

- **Uporaba zdravila Tasigna med nosečnostjo ni priporočena**, če to ni nujno potrebno. Če ste noseči ali domnevate, da bi lahko bili, povejte zdravniku, da se bo z vami pogovoril o tem, ali lahko jemljete zdravilo Tasigna med nosečnostjo.
- **Ženskam, ki bi lahko zanosile**, se med zdravljenjem in še dva tedna po zaključku zdravljenja priporoča uporaba zelo učinkovite kontracepcijske metode.
- **Dojenje ni priporočeno** v času jemanja zdravila Tasigna. Zdravniku povejte, če dojite. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če pri vas po jemanju zdravila Tasigna pride do stranskih učinkov (kot so omotičnost in motnje vida), ki bi lahko vplivali na sposobnost varne vožnje ali upravljanja z orodji in s stroji, ne smete opravljati teh dejavnosti, dokler neželeni učinki ne izzvenijo popolnoma.

Zdravilo Tasigna vsebuje laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo (znano tudi kot mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Tasigna

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Tasigna je treba jemati

- Priporočeni odmerek je 800 mg na dan. Ta odmerek je mogoče vzeti v obliki dveh trdih kapsul po 200 mg dvakrat na dan.

Zdravnik vam bo morda predpisal nižji odmerek glede na vaš odziv na zdravljenje.

Kdaj jemati zdravilo Tasigna

Trdi kapsuli vzemite:

- dvakrat na dan (približno vsakih 12 ur);
- vsaj 2 uri po uživanju kakršnekoli hrane;
- nato počakajte vsaj 1 uro, preden spet jeste.

Če imate vprašanja o tem, kdaj jemati zdravilo Tasigna, se pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom. Če boste jemali zdravilo Tasigna vsak dan ob istem času, si boste najlažje zapomnili, kdaj morate vzeti trdi kapsuli.

Kako jemati zdravilo Tasigna

- Trde kapsule pogoltnite cele z vodo.
- Skupaj s trdimi kapsulami ne uživajte nobene hrane.
- Trdih kapsul ne odpirajte razen, če jih ne morete pogoltniti. Če je temu tako, lahko vsebino vsake trde kapsule zmešate v **eni** čajni žlički jabolčnega soka (ali jabolčne kaše) in to zaužijete takoj. Pri tem ne smete uporabiti več kot ene čajne žličke jabolčnega soka za vsako trdo kapsulo in nobenega drugega živila, ki ni jabolčni sok.

Kako dolgo je treba jemati zdravilo Tasigna

Zdravilo Tasigna jemljite vsak dan in nadaljujte, dokler vam tako svetuje zdravnik. Gre za dolgotrajno zdravljenje. Vaš zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in preverjal, ali zdravljenje dosega želeni učinek.

Zdravnik lahko na osnovi določenih kriterijev pretehta možnost, da bi prekinili zdravljenje z zdravilom Tasigna. Če imate vprašanja o tem, kako dolgo je treba jemati zdravilo Tasigna, se pogovorite z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tasigna, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila Tasigna, kot bi smeli, ali če je nekdo drug pomotoma zaužil vaše trde kapsule, se nemudoma posvetujte z zdravnikom oziroma pokličite v bolnišnico. Pokažite jim škatlo s trdimi kapsulami in to Navodilo za uporabo. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tasigna

Če pozabite vzeti en odmerek, vzemite naslednjega ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo trdo kapsulo.

Če ste prenehali jemati zdravilo Tasigna

Ne prenehajte jemati zdravila Tasigna, če vam tega ni naročil zdravnik. Če prenehate jemati zdravilo Tasigna brez zdravnikovega priporočila, tvegate poslabšanje bolezni, kar lahko ima življenjsko ogrožujoče posledice. Če bi želeli prenehati jemati zdravilo Tasigna, se pred tem pogovorite s svojim zdravnikom, z medicinsko sestro in/ali s farmacevtom.

Če vam zdravnik priporoči, da prekinete zdravljenje z zdravilom Tasigna

Zdravnik bo redno ocenjeval vaše zdravljenje s pomočjo specifičnih diagnostičnih preiskav in presojal, ali je pri vas potrebno nadaljnje zdravljenje z zdravilom Tasigna ali ne. Če vam bo zdravnik svetoval, da prekinete jemanje zdravila Tasigna, bo še naprej skrbno spremljal stanje vaše kronične mieloične levkemije pred in med prekinitvijo ter po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tasigna in vam bo morda kasneje naročil, da ponovno začnete jemati zdravilo Tasigna, če bo glede na stanje vaše bolezni to potrebno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih in večinoma izzvenijo po nekaj dneh do nekaj tednih zdravljenja.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

Ti neželeni učinki so pogosti (lahko se pojavijo pri 1 od 10 bolnikov), občasni (lahko se pojavijo pri 1 od 100 bolnikov) ali pa so o njih poročali le pri manjšem številu bolnikov.

- hitro pridobivanje telesne teže, otekanje rok, gležnjev, stopal ali obraza (znaki zadrževanja vode v telesu)
- bolečina v prsnem košu, visok krvni tlak, nepravilno bitje srca, modrikasta obarvanost ustnic, jezika ali kože (znaki srčnih bolezni)
- oteženo dihanje, kašelj, piskanje pri dihanju z zvišano telesno temperaturo ali brez nje, otekanje stopal ali nog (znaki pljučnih bolezni,
- vročina, modrice že po rahli poškodbi, pogoste okužbe (znaki krvnih bolezni)
- šibkost ali ohromelost okončin ali obraza, težave pri govoru, hud glavobol, vidne, čutne ali slušne zaznave nečesa, kar v resnici ne obstaja (znaki okvar živčevja)
- žeja, suha koža, razdražljivost, temen urin, zmanjšano izločanje urina (znaki ledvičnih bolezni)
- zamegljen vid, izguba vida, kri v očesu (znaki očesnih bolezni)
- otekanje in bolečina v enem delu telesa (znaki strdka v veni)
- bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje krvi, črno blato, zaprtje, napihnjen trebuh (znaki prebavnih bolezni)
- hude bolečine v zgornjem delu trebuha (znaki vnetja trebušne slinavke)
- rumena koža in oči, slabost, izguba apetita, temno obarvan urin (znaki jetrnih bolezni)
- izpuščaj, boleči rdeči vozlički, bolečine v sklepih in mišicah (znaki kožnih bolezni)
- prekomerna žeja, izločanje velikih količin urina, povečan apetit z izgubo telesne teže, utrujenost (znaki visoke koncentracije sladkorja v krvi)
- hitro bitje srca, izbuljene oči, izguba telesne teže, oteklina na sprednjem delu vratu (znaki prekomernega delovanja žleze ščitnice)
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea), zadihanost, neredno bitje srca, moten urin, utrujenost in/ali bolečine v sklepih skupaj z nenormalnimi izvidi laboratorijskih preiskav (na primer z visokimi vrednostmi kalija, sečne kisline in fosforja ter nizko vrednostjo kalcija v krvi)
- bolečine, neprijeten občutek, šibkost ali krči v mišicah nog, ki se lahko pojavijo zaradi zmanjšane pretoka krvi, rane na nogah ali rokah, ki se celijo počasi ali se sploh ne, in opazne spremembe v barvi (modrikavost ali bledica) ali temperaturi (hladnost) nog ali rok, kar so simptomi, ki so lahko znaki zapore arterij v prizadeti okončini (nogi ali roki) in prstih (nog in rok)
- ponovitev (reaktivacija) okužbe s hepatitisom B, če ste imeli hepatitis B v preteklosti (okužba jeter)

Če pride do katerega od teh neželenih učinkov, **takoj obvestite svojega zdravnika.**

Nekateri neželeni učinki so zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska
- glavobol
- utrujenost
- bolečine v mišicah
- srbenje, izpuščaj, urtikarija
- slabost
- bruhanje
- izpadanje las
- zvišana raven bilirubina v krvi (kar kaže na delovanje jeter)
- zvišana raven lipaze v krvi (kar kaže na delovanje trebušne slinavke)
- mišično-skeletne bolečine, bolečine v mišicah, bolečine v okončini, bolečine v sklepih, bolečine v kosteh in bolečine v hrbtenici po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tassigna

Če se kateri od navedenih neželenih učinkov pojavi pri vas v težji obliki, to povejte zdravniku.

Nekateri neželeni učinki so pogosti (lahko se pojavijo pri 1 od 10 bolnikov)

- neprijeten občutek v trebuhu, tiščanje v trebuhu po obrokih, nabiranje plinov v trebuhu, otekanje ali napihnjenost trebuha
- bolečine v kosteh, bolečine v sklepih, mišični krči
- bolečine, vključno z bolečinami v hrbtu, vratu in okončinah, bolečine ali neprijeten občutek ob strani telesa
- draženje oči, otekanje oči, izcedek iz oči, srbenje ali rdečina oči, suhe oči (znaki očesnih bolezni)
- pordečitev kože, suha koža, akne, bradavice, zmanjšana občutljivost kože
- izguba apetita, motnje okušanja, zmanjšanje ali zvečanje telesne teže
- nespečnost, depresija, tesnoba
- nočno potenje, prekomerno potenje, vročinski oblivi
- omotičnost, splošno slabo počutje, vrtoglavica
- mravljinčenje ali odrevenelost
- motnje glasu
- krvavitev iz nosu
- pogosto uriniranje
- palpitacije (občutek hitrega bitja srca)

Če se kateri od navedenih neželenih učinkov pojavi pri vas v težji obliki, to povejte zdravniku.

Nekateri neželeni učinki so občasni (lahko se pojavijo pri 1 od 100 bolnikov)

- povečana občutljivost kože, boleča koža
- otekanje vek
- suha usta, vneto grlo oziroma žrelo, rane v ustni votlini
- zgaga
- bolečine v dojkah
- povečan apetit
- motnje pozornosti
- težave in bolečine pri uriniranju, prekomeren občutek potrebe po uriniranju
- nezmožnost doseganja ali vzdrževanja erekcije
- povečanje prsi pri moškem
- gripi podobni simptomi, šibkost mišic
- tresenje
- zmanjšana ostrina vida
- hud glavobol, ki ga pogosto spremljajo slabost, bruhanje in občutljivost za svetlobo
- motnje vida
- glivično vnetje ust ali nožnice
- okorelost mišic in sklepov
- nezavest
- pridobivanje telesne teže
- zaznavanje sprememb telesne temperature (vključno z občutkom vročine in občutkom mraza)
- predeli zadebeljene rdeče/srebrne barve kože (znaki luskavice)
- občutljivost zob

Če se kateri od navedenih neželenih učinkov pojavi pri vas v težji obliki, to povejte zdravniku.

O naslednjih drugih neželenih učinkih so poročali le pri manjšem številu bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tasigna:

- zmedenost, dezorientacija, izguba spomina, motnje razpoloženja, pomanjkanje energije
- bakterijska okužba kože
- mehurček, kožna cista, mastna koža, tanjšanje kože, temne lise na koži, sprememba barve kože
- krvaveče, občutljive ali otekle dlesni
- nahod ali zamašen nos, kihanje
- rdečina in/ali otekanje, lahko tudi luščenje dlani in podplatov (tako imenovan sindrom dlani in podplatov)
- povečana občutljivost oči ali kože za svetlobo
- boleče ali rdeče oči, bolečina, srbenje vek
- težave s sluhom, bolečine v ušesu, šumenje (piskanje) v ušesu
- boleči in otekli sklepi (protin)
- kri v urinu, nenormalna barva urina, urinska inkontineneca
- hemoroidi
- občutek otrdelosti dojke, močne menstrualne krvavitve, otekanje prsnih bradavic
- simptomi sindroma nemirnih nog (neustavljiva potreba po premiku dela telesa, običajno nog, ki jo spremljajo neprijetni občutki)

Če se kateri od navedenih neželenih učinkov pojavi pri vas v težji obliki, to povejte zdravniku.

V času zdravljenja z zdravilom Tasigna lahko pride tudi do nenormalnih izvidov nekaterih krvnih preiskav, kot so nizko število krvnih celic (belih ali rdečih krvnih celic ali trombocitov), do zvišanih ravni lipaze ali amilaze (kar kaže delovanje trebušne slinavke), zvišane ravni bilirubina v krvi (kar kaže delovanje jeter) ali zvišane ravni kreatinina v krvi (kar kaže delovanje ledvic), znižane ali zvišane ravni insulina v krvi (insulin je hormon, ki uravnava raven krvnega sladkorja), znižane ali zvišane ravni sladkorja v krvi ali previsoke ravni maščob v krvi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tasigna

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tasigna

- Učinkovina je nilotinib. Vsaka trda kapsula vsebuje 200 mg nilotiniba (v obliki hidroklorid monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, krospovidon, poloksamer 188, brezvodni koloidni silicijev dioksid in magnezijev stearat. Ovojnica trde kapsule je iz želatine, titanovega dioksida (E171), rumenega železovega oksida (E172), šelaka (E904) in rdečega železovega oksida (E172) za tiskanje oznake.

Izgled zdravila Tasigna in vsebina pakiranja

Zdravilo Tasigna je na voljo v obliki trdih kapsul. Trde kapsule so svetlo rumene. Na vsaki trdi kapsuli je natisnjena rdeča oznaka ("NVR/TKI").

Zdravilo Tasigna je na voljo v zloženkah, ki vsebujejo 28 trdih kapsul in v škatlah, ki vsebujejo 28 ali 40 trdih kapsul.

Zdravilo Tasigna je na voljo tudi v skupnih pakiranjih:

- 112 (4 zloženke po 28) trdih kapsul.
- 112 (4 pakiranja po 28) trdih kapsul.
- 120 (3 pakiranja po 40) trdih kapsul.
- 392 (14 pakiranj po 28) trdih kapsul.

V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.