

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasigna 50 mg capsule
Tasigna 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tasigna 50 mg capsule

O capsulă conține nilotinib 50 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

Excipient cu efect cunoscut

O capsulă conține lactoză monohidrat 39,03 mg.

Tasigna 200 mg capsule

O capsulă conține nilotinib 200 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

Excipient cu efect cunoscut

O capsulă conține lactoză monohidrat 156,11 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Tasigna 50 mg capsule

Pulbere de culoare albă până la gălbuie, în capsule gelatinoase, cu capac opac, de culoare roșie, și corp opac, de culoare galben deschis, de dimensiunea 4, cu inscripționare radială cu culoare neagră „NVR/ABL” pe capac.

Tasigna 200 mg capsule

Pulbere de culoare albă până la gălbuie, în capsule gelatinoase, opace, de culoare galben deschis, mărimea 0, cu o inscripție axială de culoare roșie „NVR/TKP”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tasigna este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți și copii și adolescenți cu leucemie granulocitară cronică (LGC) recent diagnosticată, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică,
- pacienților adulți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară care a inclus imatinib. Date despre eficacitatea la pacienții cu LGC în faza de criză blastică nu sunt disponibile,
- pacienților copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară care a inclus imatinib.

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie începută de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul pacienților cu LGC.

Doze

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

Doze la pacienții adulți cu LGC, cu cromozom Philadelphia

Doza recomandată este:

- 300 mg de două ori pe zi la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică,
- 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară.

Pentru o doză de 300 mg de două ori pe zi, sunt disponibile capsule de 150 mg.

Doze la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia

Dozele la pacienții copii și adolescenți sunt individualizate în funcție de suprafața corporală (mg/m^2). Doza recomandată de nilotinib este de $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi Tabelul 1). Pot fi combinate capsule Tasigna de concentrații diferite pentru a se obține doza dorită.

Nu există experiență privind tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani. Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.

Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ de două ori pe zi la copii și adolescenți

Suprafață corporală (SC)	Doza în mg (de două ori pe zi)
Până la $0,32 \text{ m}^2$	50 mg
$0,33 - 0,54 \text{ m}^2$	100 mg
$0,55 - 0,76 \text{ m}^2$	150 mg
$0,77 - 0,97 \text{ m}^2$	200 mg
$0,98 - 1,19 \text{ m}^2$	250 mg
$1,20 - 1,41 \text{ m}^2$	300 mg
$1,42 - 1,63 \text{ m}^2$	350 mg
$\geq 1,64 \text{ m}^2$	400 mg

Pacienți adulți cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib ca tratament de primă intenție și care au obținut răspuns molecular profund, susținut (MR4,5)

Poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții adulți eligibili, cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, timp de minimum 3 ani, dacă răspunsul molecular profund este susținut timp de minimum un an, imediat înainte de întreruperea tratamentului. Întreruperea tratamentului cu nilotinib trebuie inițiată de un medic cu experiență în tratarea pacienților cu LGC (vezi pct. 4.4 și 5.1).

La pacienții eligibili, care întrerup administrarea nilotinib, nivelurile transcriptazei BCR-ABL și hemoleucograma completă diferențială trebuie monitorizate lunar, timp de un an, apoi, la interval de 6 săptămâni în al doilea an și, ulterior, la interval de 12 săptămâni. Monitorizarea nivelurilor transcriptazei BCR-ABL trebuie efectuată împreună cu un test de diagnosticare cantitativ, validat pentru a măsura nivelurile de răspuns molecular pe Scala Internațională (SI), cu o sensibilitate de minimum MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ SI).

La pacienții care pierd MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$ SI), dar nu și RMM ($RMM = BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$ SI) pe durata etapei în care nu se administrează tratament, nivelurile transcriptazei BCR-ABL trebuie monitorizate la interval de 2 săptămâni, până când acestea revin într-un interval între MR4 și MR4,5. Pacienții la care se mențin nivelurile BCR-ABL între RMM și MR4 la minimum 4 măsurători consecutive pot reveni la schema inițială de monitorizare.

La pacienții la care se pierde RMM trebuie să se reinițieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de la momentul la care se cunoaște că a avut loc pierderea remisiunii. Tratamentul cu nilotinib trebuie reinițiat cu o doză de 300 mg, administrată de două ori pe zi sau cu o doză mai mică, de 400 mg, administrată o dată pe zi, dacă pacientul a utilizat o doză redusă înainte de întreruperea tratamentului. Pacienților cărora li se reinițiază administrarea nilotinib trebuie să li se monitorizeze lunar nivelurile transcriptazei BCR-ABL până se restabilește RMM și, ulterior, la interval de 12 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Pacienți adulți cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au obținut răspuns molecular profund, susținut (MR 4,5) la administrarea nilotinib după terapie anterioară cu imatinib

Poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții adulți eligibili, cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib timp de minimum 3 ani, dacă un răspuns molecular profund este susținut timp de minimum un an imediat înainte de întreruperea tratamentului. Întreruperea tratamentului cu nilotinib trebuie inițiată de un medic cu experiență în tratarea pacienților cu LGC (vezi pct. 4.4 și 5.1).

La pacienții eligibili, care întrerup administrarea nilotinib, nivelurile transcriptazei BCR-ABL și hemoleucograma completă diferențială trebuie monitorizate lunar, timp de un an, apoi, la interval de 6 săptămâni în al doilea an și, ulterior, la interval de 12 săptămâni. Monitorizarea nivelurilor transcriptazei BCR-ABL trebuie efectuată împreună cu un test de diagnosticare cantitativ, validat pentru a măsura nivelurile de răspuns molecular pe Scala Internațională (SI), cu o sensibilitate de minimum MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ SI).

La pacienții cu pierdere confirmată a MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$ SI) în timpul fazei în care nu se administrează tratament (două măsurători consecutive la interval de minimum 4 săptămâni, indicând pierderea MR4) sau pierderea răspunsului molecular major ($RMM = BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$ SI) trebuie să se reinițieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de la momentul la care se cunoaște că a avut loc pierderea remisiunii. Tratamentul cu nilotinib trebuie reinițiat cu o doză de 300 mg sau 400 mg, administrată de două ori pe zi. Pacienților cărora li se reinițiază administrarea nilotinib trebuie să li se monitorizeze lunar nivelurile transcriptazei BCR-ABL până se restabilește răspunsul molecular major sau MR4 și, ulterior, la interval de 12 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Ajustări sau modificări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Tasigna și/sau reducerea dozei ca urmare a apariției manifestărilor toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de leucemia deja existentă (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2 Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

Pacienți adulți cu LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* $1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite <math><50 \times 10^9/l</math>	<ol style="list-style-type: none">1. Tratamentul cu nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată.2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN >math>1,0 \times 10^9/l</math> și /sau numărul de trombocite >math>50 \times 10^9/l</math>.3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
Pacienți adulți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* <math><0,5 \times 10^9/l</math> și/sau numărul de trombocite <math><10 \times 10^9/l</math>	<ol style="list-style-type: none">1. Tratamentul cu nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată.2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN >math>1,0 \times 10^9/l</math> și /sau numărul de trombocite >math>20 \times 10^9/l</math>.3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
Pacienți copii și adolescenți, recent diagnosticați cu LGC, în fază cronică, tratați cu 230 mg/m ² de două ori pe zi, și cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică, tratați cu 230 mg/m ² de două ori pe zi	NAN* <math><1,0 \times 10^9/l</math> și/sau numărul de trombocite <math><50 \times 10^9/l</math>	<ol style="list-style-type: none">1. Tratamentul cu nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată.2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN >math>1,5 \times 10^9/l</math> și /sau numărul de trombocite >math>75 \times 10^9/l</math>.3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 230 mg/m² o dată pe zi.4. Dacă apare orice eveniment după scăderea dozei, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

*NAN = numărul absolut de neutrofile

Dacă apar manifestări de toxicitate non-hematologică, moderate sau severe, semnificative clinic, trebuie întreruptă administrarea și pacienții trebuie monitorizați și tratați ca atare. Dacă doza anterioară a fost de 300 mg de două ori pe zi la pacienții adulți, recent diagnosticați cu LGC, în fază cronică, sau de 400 mg de două ori pe zi la pacienții adulți cu LGC cu rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică sau accelerată, sau de 230 mg/m² de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți, aceasta poate fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, la pacienții adulți, și prin administrarea dozei de 230 mg/m² o dată pe zi, la pacienții copii și adolescenți, după remisiunea manifestărilor toxice. Dacă doza anterioară a fost 400 mg o dată pe zi la pacienții adulți sau 230 mg/m² o dată pe zi la pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții adulți cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienții adulți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică sau accelerată, sau la 230 mg/m² de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți.

Creșteri ale valorilor lipazemiei: În cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, la pacienții adulți trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului. La pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie întrerupt până când evenimentul revine la gradul ≤ 1 . Ulterior, dacă doza inițială a fost de 230 mg/m² de două ori pe zi, tratamentul poate fi reluat la o doză de 230 mg/m² o dată pe zi. Dacă doza inițială a fost de 230 mg/m² o dată pe zi, tratamentul trebuie întrerupt. Valorile lipazemiei trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic (vezi pct. 4.4).

Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice: În cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, la pacienții adulți trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului. În cazul creșterii valorilor bilirubinemiei la gradul ≥ 2 sau creșterilor concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice la gradul ≥ 3 la pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie întrerupt până când nivelurile revin la gradul ≤ 1 . Ulterior, dacă doza inițială a fost de 230 mg/m² de două ori pe zi, tratamentul poate fi reluat la 230 mg/m² o dată pe zi. Dacă doza inițială a fost de 230 mg/m² o dată pe zi și revenirea la gradul ≤ 1 durează peste 28 zile, tratamentul trebuie întrerupt. Valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Aproximativ 12% din subiecții înrolați în studiul de fază III la pacienți cu diagnostic recent de LGC în fază cronică și aproximativ 30% din subiecții înrolați în studiul de fază II la pacienți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată au fost persoane cu vârstă de peste 65 ani. Nu s-au observat diferențe majore în ceea ce privește profilul de eficacitate și siguranță la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani comparativ cu cel observat la adulții cu vârsta cuprinsă între 18-65 ani.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii clinice la pacienții cu insuficiență renală.

Deoarece nilotinibul și metaboliții săi nu sunt excretați pe cale renală, nu se anticipează o scădere a clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică are un efect minor asupra farmacocineticii nilotinib. Ajustarea dozei nu este considerată necesară la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.4).

Tulburări cardiace

S-au exclus din studiile clinice pacienții cu boală cardiacă necontrolată terapeutic sau semnificativă (de exemplu, infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină pectorală instabilă sau bradicardie semnificativă clinic). Este necesară precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate creșteri ale nivelului colesterolului total în timpul tratamentului cu nilotinib (vezi pct. 4.4). Profilul lipidic trebuie stabilit înainte de inițierea tratamentului cu nilotinib, evaluat în lunile 3 și 6 după inițierea tratamentului și cel puțin anual în timpul tratamentului de lungă durată.

Au fost raportate creșteri ale nivelului glicemiei în timpul tratamentului cu nilotinib (vezi pct. 4.4). Profilul glicemic trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu nilotinib și monitorizat în timpul tratamentului.

Copii și adolescenți

Au fost stabilite siguranța și eficacitatea Tassigna la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2). Nu există experiență la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani sau la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în faza accelerată sau în faza de criză blastică. Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.

Mod de administrare

Tassigna trebuie administrat de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore și nu trebuie administrat împreună cu alimente. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă. Nu trebuie să se consume alimente timp de 2 ore înainte de administrarea dozei și nu trebuie să se consume alimente timp de cel puțin o oră după administrarea dozei.

Pentru pacienții care nu pot înghiți capsulele, conținutul fiecărei capsule poate fi dizolvat într-o linguriță de suc gros de mere (piure de mere) și trebuie luat imediat. Nu trebuie utilizat mai mult de o linguriță de suc gros de mere și nu trebuie utilizat alt aliment decât sucul de mere (vezi pct. 4.4 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

Tratamentul cu nilotinib se asociază cu trombocitopenie, neutropenie și anemie (gradul 3-4 conform Criteriilor Uzuale de Toxicitate ale National Cancer Institute). Apariția acestora este mult mai frecventă la pacienți LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, mai ales la pacienți cu LGC în fază accelerată. Trebuie efectuată hemoleucograma la intervale de două săptămâni în primele 2 luni și apoi lunar sau așa cum o necesită starea clinică. În general, mielosupresia a fost reversibilă și, de obicei, controlabilă în urma întreruperii temporare a administrării Tassigna sau a reducerii dozei (vezi pct. 4.2).

Prelungirea intervalului QT

Conform măsurătorilor intervalului QT pe ECG de suprafață, s-a dovedit că nilotinib determină prelungirea repolarizării cardiace ventriculare într-o manieră dependentă de concentrație la pacienții adulți și copii și adolescenți.

În cadrul studiului de fază III la pacienți cu LGC recent diagnosticată, în fază cronică, cărora li se administrează 300 mg nilotinib de două ori pe zi, modificarea valorii inițiale în intervalul mediu de timp QTcF, la starea de echilibru, a fost de 6 msec. Niciun pacient nu a prezentat un interval QTcF >480 msec. Nu au fost observate episoade de torsada vârfurilor.

În studiul de Fază II efectuat la pacienți cu LGC în fază cronică și accelerată, care prezentau rezistență sau intoleranță la tratamentul cu imatinib, cărora li se administra 400 mg nilotinib de două ori pe zi, modificarea față de valoarea inițială a valorii medii la starea de echilibru a intervalului QTcF ponderată în funcție de timp a fost de 5 și, respectiv, 8 msec. La <1% dintre acești pacienți s-au observat valori ale QTcF >500 msec. Nu s-a observat în studiile clinice apariția episoadelor de torsadă a vârfurilor.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, la care expunerile sistemice la medicament au fost comparabile cu cele observate la pacienți, modificarea față de valoarea inițială a valorii medii a intervalului QTcF ponderat în funcție de timp, calculată prin excluderea rezultatelor obținute în cazul administrării placebo, a fost de 7 msec ($\bar{I} \pm 4$ msec). La niciun subiect nu s-au observat valori ale QTcF >450 msec. Pe lângă aceasta, în timpul desfășurării studiului, nu s-au observat cazuri de aritmii semnificative clinic. Nu s-au observat, în special, episoade de torsadă a vârfurilor (tranzitorie sau susținută).

Atunci când nilotinibul este utilizat în mod greșit în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și/sau cu medicamente despre care se știe că au potențial de prelungire a intervalului QT și/sau cu alimente poate să apară prelungirea semnificativă a intervalului QT (vezi pct. 4.5). Prezența hipokaliemiei sau hipomagneziemiei poate crește și mai mult acest efect. Prolungirea intervalului QT poate expune pacienții la riscul evoluției letale.

Tasigna trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă sau care au risc semnificativ de apariție a prelungirii intervalului QT, cum sunt cei:

- cu prelungire congenitală importantă a intervalului QT
- cu boală cardiacă necontrolată terapeutic sau semnificativă, în această categorie fiind incluși cei cu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină pectorală instabilă sau bradicardie semnificativă clinic.
- care utilizează medicamente antiaritmice sau alte substanțe care determină prelungirea intervalului QT.

Se recomandă monitorizarea atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc și efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum și după cum este indicat clinic. Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea Tasigna și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

Moarte subită

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente (0,1 până la 1%) de moarte subită la pacienții care prezintă rezistență sau intoleranță la tratamentul cu imatinib, în fază cronică sau accelerată și care au antecedente de boală cardiacă sau factori semnificativi de risc cardiac. Comorbiditățile, pe lângă afecțiunea malignă, au fost, de asemenea, deseori prezente precum și administrarea concomitentă de medicamente. Este posibil ca anomaliile ventriculare de repolarizare să fie factori care contribuie la aceasta. Nu au fost raportate cazuri de moarte subită în cadrul studiului de fază III la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică.

Retenție lichidiană și edem

Într-un studiu de fază III la pacienții recent diagnosticați cu LGC, s-au observat mai puțin frecvent (0,1 la 1%) forme severe de retenție lichidiană asociată medicamentului, cum sunt efuziune pleurală, edem pulmonar și efuziune pericardică. În raportările de după punerea pe piață au fost observate evenimente similare. Luarea în greutate, rapidă și neașteptată, trebuie investigată cu atenție. Dacă, în timpul tratamentului cu nilotinib, apar semne de retenție lichidiană severă, trebuie evaluată etiologia acesteia, iar pacienții trebuie tratați corespunzător (vezi pct. 4.2 pentru instrucțiuni privind tratarea toxicităților non-hematologice).

Evenimente cardiovasculare

Evenimente cardiovasculare au fost raportate într-un studiu randomizat, de fază III, la pacienții recent diagnosticați cu LGC, și observate în raportări de după punerea pe piață. În acest studiu clinic, cu o durată mediană a tratamentului de 60,5 luni, evenimentele cardiovasculare de grad 3-4 au inclus boală arterială periferică ocluzivă (1,4% și 1,1% la 300 mg, respectiv 400 mg nilotinib de două ori pe zi), boală cardiacă ischemică (2,2% și 6,1% la 300 mg, respectiv 400 mg nilotinib de două ori pe zi) și evenimente cerebrovasculare ischemice (1,1% și 2,2% la 300 mg, respectiv 400 mg nilotinib de două ori pe zi). Pacienților trebuie să li se recomande să solicite asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome acute de evenimente cardiovasculare. Status-ul cardiovascular al pacienților trebuie evaluat, iar factorii de risc cardiovascular monitorizați și tratați în mod activ în timpul tratamentului cu nilotinib în conformitate cu recomandările standard. Trebuie prescris tratament corespunzător pentru abordarea factorilor de risc cardiovascular (vezi pct 4.2 pentru instrucțiuni privind tratarea toxicităților non-hematologice).

Reactivarea hepatitei B

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus, după ce li s-au administrat inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale.

Înainte de inițierea tratamentului cu nilotinib, pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB. Este necesară consultarea unor specialiști în boli hepatice și în tratarea hepatitei B înainte de inițierea tratamentului la pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (inclusiv la cei cu boală activă) și la pacienții care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu nilotinib trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea specială a pacienților adulți cu LGC Ph+, în fază cronică, care au obținut un răspuns molecular profund, susținut

Eligibilitate pentru întreruperea tratamentului

Pacienții eligibili pentru care există confirmarea că exprimă transcriptaza BCR-ABL specifică, e13a2/b2a2 sau e14a2/b3a2, pot fi luați în considerare pentru întreruperea tratamentului. Pacienții trebuie să aibă transcriptaza BCR-ABL specifică pentru a permite cuantificarea BCR-ABL, evaluarea profunzimii răspunsului molecular și stabilirea unei posibile pierderi a remisiunii moleculare după întreruperea tratamentului cu nilotinib.

Monitorizarea pacienților care au întrerupt tratamentul

Monitorizarea frecventă a nivelurilor transcriptazei BCR-ABL la pacienții eligibili pentru întreruperea tratamentului trebuie efectuată cu ajutorul unui test de diagnosticare cantitativ, validat pentru a măsura nivelurile răspunsului molecular, cu o sensibilitate de minimum MR4,5 (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032% SI). Nivelurile transcriptazei BCR-ABL trebuie evaluate înaintea și în timpul întreruperii tratamentului (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pierderea răspunsului molecular major (RMM=BCR-ABL/ABL \leq 0,1% SI) la pacienții cu LGC la care s-a administrat nilotinib ca tratament de prima și a doua linie sau pierderea confirmată a MR4 (două măsurători consecutive, la interval de minimum 4 săptămâni, care indică pierderea MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL \leq 0,01% SI)) la pacienții cu LGC la care s-a administrat nilotinib ca tratament de a doua linie va determina reinițierea tratamentului în decurs de 4 săptămâni de la momentul la care se cunoaște că a avut loc pierderea remisiunii. Remisiunea moleculară poate apărea în timpul fazei în care nu se administrează tratament și nu sunt disponibile încă date privind rezultatele pe termen lung. Prin urmare, este esențial să se efectueze monitorizarea frecventă a nivelurilor transcriptazei BCR-ABL și a hemoleucogramei complete diferențiale pentru detectarea pierderii posibile a remisiunii (vezi pct. 4.2). La pacienții care nu obțin RMM la trei luni de la reinițierea tratamentului, trebuie efectuat testul mutației domeniului kinazei BCR-ABL.

Analize de laborator și monitorizare

Lipide sanguine

În cadrul unui studiu de fază III efectuat la pacienții recent diagnosticați cu LGC, 1,1% dintre pacienții tratați cu 400 mg de nilotinib administrat de două ori pe zi au prezentat o creștere a nivelului colesterolului total la gradul 3-4; cu toate acestea, nu au fost observate creșteri la gradul 3-4 în cadrul grupului în care s-au administrat 300 mg de nilotinib de două ori pe zi (vezi pct. 4.8). Se recomandă stabilirea profilurilor lipidice înainte de începerea tratamentului cu nilotinib, evaluat în lunile 3 și 6 după inițierea tratamentului și cel puțin anual în timpul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.2). Dacă este necesară administrarea unui inhibitor al reductazei HMG-CoA (o substanță care reduce cantitatea de lipide), vă rugăm vedeți pct. 4.5 înainte de inițierea tratamentului deoarece anumiți inhibitori ai reductazei HMG-CoA sunt, de asemenea, metabolizați prin intermediul CYP3A4.

Glicemie

În cadrul unui studiu de fază III efectuat la pacienții recent diagnosticați cu LGC, 6,9% și 7,2% dintre pacienții tratați cu nilotinib 400 mg și nilotinib 300 mg de două ori pe zi au prezentat o creștere de gradul 3-4 a glicemiei. Se recomandă evaluarea valorilor glicemiei înainte de începerea tratamentului cu Tasigna și monitorizarea în timpul tratamentului conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2). Dacă rezultatele testelor confirmă beneficiile tratamentului, medicii trebuie să urmeze standardele locale de practică și recomandările privind tratamentul.

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu trebuie să se administreze Tasigna în asociere cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 (categorie în care sunt incluse ketoconazolul, itraconazolul, voriconazolul, claritromicina, telitromicina, ritonavirul precum și alte medicamente). În cazul în care este necesar tratamentul cu oricare dintre aceste medicamente, se recomandă întreruperea terapiei cu nilotinib, dacă acest lucru este posibil (vezi pct. 4.5). Dacă nu este posibilă întreruperea temporară a tratamentului, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului pentru observarea promptă a apariției prelungirii intervalului QT (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2).

Utilizarea concomitentă a nilotinib cu medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul sau preparate pe bază de sunătoare) poate determina reducerea expunerii sistemice la nilotinib într-o măsură relevantă clinic. De aceea, la pacienții care utilizează nilotinib, trebuie aleasă utilizarea concomitentă a altor medicamente cu potențial mai scăzut de inducere a CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Efectul alimentelor

Alimentele determină creșterea biodisponibilității nilotinibului. Tasigna nu trebuie administrat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2 și 4.5) și trebuie administrat la 2 ore după masă. Nu trebuie să se consume alimente timp de cel puțin o oră după administrarea dozei. Nu trebuie să se consume suc de grepfrut sau alte alimente despre care se știe că inhibă CYP3A4. Pentru pacienții care nu pot înghiți capsulele, conținutul fiecărei capsule poate fi dizolvat într-o linguriță de suc gros de mere (piure de mere) și trebuie luat imediat. Nu trebuie utilizat mai mult de o linguriță de suc gros de mere și nu trebuie utilizat alt aliment decât sucul de mere (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică are un efect minor asupra farmacocineticii nilotinib. Administrarea de nilotinib în doză unică de 200 mg a condus la creșteri ale ASC de 35%, 35% și 19% la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, comparativ cu un grup de control format din subiecți cu funcție hepatică normală. Valoarea estimată a C_{max} la starea de echilibru a nilotinib a înregistrat o creștere de 29%, 18% și, respectiv, 22%. S-au exclus din studiile clinice pacienții cu valori ale alanin transaminazei (ALT) și/sau ale aspartat transaminazei (AST) >2,5 ori (sau >5 ori, dacă această creștere este determinată de boală) decât limita superioară a valorilor normale și/sau cu bilirubinemie totală >1,5 ori decât limita superioară a valorilor normale. Metabolizarea nilotinibului este, în principal, hepatică. De aceea, pacienții cu insuficiență hepatică pot prezenta o expunere crescută la nilotinib și trebuie tratați cu precauție (vezi pct. 4.2).

Lipazemie

S-au observat creșteri ale lipazemiei. Se recomandă efectuarea cu precauție a tratamentului la pacienții cu antecedente patologice de pancreatită. În cazul în care creșterile valorii lipazei serice sunt însoțite de simptome abdominale, administrarea nilotinib trebuie întreruptă și trebuie avute în vedere măsuri diagnostice adecvate pentru a exclude apariția pancreatitei.

Gastrectomie totală

Biodisponibilitatea nilotinibului poate fi redusă la pacienții cu gastrectomie totală (vezi pct. 5.2). Trebuie avută în vedere monitorizarea mai frecventă a acestor pacienți.

Sindromul de liză tumorală

Din cauza posibilei apariții a sindromului de liză tumorală (SLT), se recomandă corectarea deshidratării clinic semnificative și tratamentul concentrațiilor ridicate de acid uric anterior inițierii tratamentului cu nilotinib (vezi pct. 4.8).

Lactoză

Capsulele Tasigna conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Copii și adolescenți

La copii au fost observate anomalii ale rezultatelor analizelor de laborator privind creșterile tranzitorii, ușoare până la moderate, ale valorilor aminotransferazei și bilirubinei totale, cu o frecvență mai mare decât la adulți, ceea ce indică un risc mai mare de hepatotoxicitate la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8). Funcția hepatică (concentrațiile bilirubinei and transaminazelor hepatice) trebuie monitorizată lunar sau după cum este clinic indicat. Creșterile bilirubinemiei și concentrațiilor transaminazelor hepatice trebuie tratate prin întreruperea temporară a administrării nilotinib, scăderea dozei și/sau întreruperea definitivă a nilotinib (vezi pct. 4.2). Nu se cunosc efectele pe termen lung ale tratamentului prelungit cu nilotinib la copii și adolescenți. Într-un studiu la pacienții copii și adolescenți cu LGC, întârzierea creșterii a fost documentată la pacienții tratați cu nilotinib (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea atentă a creșterii la pacienții copii și adolescenți tratați cu nilotinib.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tasigna poate fi administrat în asociere cu factori de creștere hematopoietici, cum este eritropoietina sau factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), dacă acest lucru este indicat clinic. Tasigna poate fi administrat în asociere cu hidroxiuree sau anagrelidă, dacă acest lucru este indicat clinic.

Nilotinibul este metabolizat în principal la nivel hepatic, CYP3A4 anticipându-se a fi principala enzimă care contribuie la metabolizarea oxidativă. Nilotinib este, de asemenea, substrat al pompei de eflux polimedamentos, glicoproteina P (P-gp). Prin urmare, absorbția și eliminarea ulterioară a nilotinibului absorbit sistemic poate fi influențată de substanțe care afectează CYP3A4 și/sau P-gp.

Substanțe care pot să determine creșterea concentrației plasmatice ale nilotinibului

Administrarea concomitentă de nilotinib și imatinib (substrat și moderator de P-gp și CYP3A4) a avut un efect ușor inhibitor asupra CYP3A4 și/sau P-gp. ASC a imatinibului a crescut cu 18 până la 39%, iar ASC a nilotinibului a crescut cu 18 până la 40%. Aceste modificări sunt probabil minore din punct de vedere clinic.

La subiecții sănătoși expunerea la nilotinib a crescut de 3 ori în cazul administrării în asociere cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4. Nu trebuie efectuat tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, categorie în care sunt incluse ketoconazolul, itraconazolul, voriconazolul, ritonavirul, claritromicina și telitromicina (vezi pct. 4.4). De asemenea, poate fi de așteptat creșterea expunerii la nilotinib în cazul utilizării acestuia concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4. Trebuie avută în vedere utilizarea concomitentă a altor medicamente care nu inhibă sau inhibă în mică măsură CYP3A4.

Substanțe care pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale nilotinibului

Rifampicina, un puternic inductor al CYP3A4, scade C_{max} a nilotinibului cu 64% și reduce ASC a nilotinibului cu 80%. Rifampicina și nilotinibul nu trebuie utilizate concomitent.

Administrarea concomitentă a altor medicamente care induc CYP3A4 (de exemplu fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul și preparatele pe bază de sunătoare) poate, de asemenea, determina reducerea expunerii sistemice la nilotinib într-o măsură relevantă clinic. La pacienții care prezintă indicație terapeutică pentru utilizarea inductorilor CYP3A4, trebuie alese alte medicamente cu un potențial mai scăzut de inducere enzimatică.

Solubilitatea nilotinibului este dependentă de pH, solubilitatea fiind cu atât mai mică, cu cât valoarea pH-ului este mai mare. La subiecții sănătoși cărora li s-a administrat ezomeprazol în doze de 40 mg o dată pe zi, timp de 5 zile, valoarea pH-ului gastric a crescut considerabil, dar absorbția nilotinibului a înregistrat o scădere moderată (27% reducere a C_{max} și 34% reducere a $ASC_{0-\infty}$). Dacă este necesar, Nilotinib poate fi utilizat concomitent cu ezomeprazol sau alți inhibitori de pompă de protoni.

În cadrul unui studiu la subiecții sănătoși, nu s-a observat nicio modificare semnificativă a farmacocineticii nilotinibului când s-a administrat o doză unică de nilotinib de 400 mg la 10 ore după administrarea famotidinei și cu 2 ore înainte de aceasta. Prin urmare, când este necesară administrarea concomitentă a blocantului H₂, acesta se poate administra cu aproximativ 10 ore înainte de doza de Tasigna și cu aproximativ 2 după aceasta.

În cadrul studiului menționat mai sus, nici administrarea unui antiacid (hidroxid de aluminiu/hidroxid de magneziu/simeticonă) cu 2 ore înainte sau după doza unică de nilotinib de 400 mg nu a modificat farmacocinetica nilotinibului. Prin urmare, dacă este necesar, se poate administra un antiacid cu aproximativ 2 ore înainte de administrarea dozei de Tasigna sau cu aproximativ 2 ore după aceasta.

Substanțe ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de către nilotinib

In vitro, nilotinibul este un inhibitor relativ puternic al CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 și al UGT1A1 cu valoarea K_i mai mică pentru CYP2C9 ($K_i=0,13$ microM).

Un studiu cu doză unică privind interacțiunile între medicamente, efectuat la voluntari sănătoși, cu administrarea a 25 mg warfarină, un substrat sensibil la CYP2C9 și 800 mg nilotinib, nu a condus la modificări ale parametrilor farmacocinetici ai warfarinei sau ale farmacodinamicii warfarinei măsurate ca timp de protrombină (TP) și raport normalizat internațional (INR). Nu există date la starea de echilibru. Acest studiu sugerează faptul că o interacțiune clinic semnificativă între medicamentele, nilotinib și warfarină, este mai puțin probabilă la o doză de până la 25 mg de warfarină. Din cauza lipsei datelor la starea de echilibru, se recomandă controlul parametrilor farmacodinamicii warfarinei (INR sau TP) după inițierea terapiei cu nilotinib (cel puțin în primele 2 săptămâni).

La pacienții cu LGC, nilotinibul administrat la o doză de 400 mg de două ori pe zi timp de 12 zile a crescut de 2,6 și respectiv 2,0 ori expunerea sistemică (ASC și C_{max}) a midazolamului (un substrat al CYP3A4) administrat pe cale orală. Nilotinibul este un inhibitor moderat al CYP3A4. Prin urmare, expunerea sistemică a altor medicamente metabolizate, în principal, de CYP3A4 (de exemplu, anumiți inhibitori ai reductazei HMG-CoA) poate crește când acestea sunt administrate concomitent cu nilotinib. Pot fi necesare monitorizarea și ajustarea dozei medicamentelor care sunt substraturi CYP3A4 și care au un indice terapeutic îngust (inclusiv și nu numai alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, sirolimus și tacrolimus) când sunt administrate concomitent cu nilotinib.

Asocierea nilotinib cu statine, care sunt eliminate, în principal, prin intermediul CYP3A4, poate crește potențialul apariției miopatiei induse de statine, inclusiv a rabdomiolizei.

Medicamente antiaritmice și alte substanțe care pot determina prelungirea intervalului QT

Nilotinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă sau pot prezenta prelungirea intervalului QT, în această categorie fiind incluși acei pacienți care utilizează medicamente antiaritmice, cum ar fi amiodarona, disopiramida, procainamida, chinidina și sotalolul, sau alte medicamente care pot determina prelungirea intervalului QT, cum ar fi clorochina, halofantrina, claritromicina, haloperidolul, metadona și moxifloxacină (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni cu alimente

Absorbția și biodisponibilitatea nilotinib este crescută dacă administrarea acestui medicament se face împreună cu alimente, rezultatul acestei interacțiuni fiind obținerea unor concentrații plasmatice mai mari (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2). Nu trebuie să se consume suc de grepfrut sau alte alimente despre care se știe că inhibă CYP3A4.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficiente în timpul tratamentului cu nilotinib și timp de până la două săptămâni după finalizarea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea nilotinibului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Tasigna nu trebuie utilizat în timpul sarcinii dacă situația clinică a femeii nu necesită tratament cu nilotinib. Dacă se utilizează medicamentul în timpul sarcinii, pacienta trebuie să fie informată despre riscul potențial la care este expus fătul.

Dacă o femeie tratată cu nilotinib ia în considerare să rămână gravidă, poate fi avută în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, în funcție de criteriile de eligibilitate pentru întreruperea tratamentului, conform informațiilor de la pct. 4.2 și 4.4. Există date limitate privind sarcinile la pacientele la care încearcă obținerea remisiei fără administrarea tratamentului (TFR). Dacă sarcina este planificată în timpul fazei în care nu se administrează tratament, pacienta trebuie informată cu privire la necesitatea posibilă de a reiniția tratamentul cu nilotinib în timpul sarcinii (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nilotinibul se excretă în laptele uman. Datele toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția nilotinibului în lapte (vezi pct. 5.3). Dat fiind că nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Tasigna și timp de 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au arătat niciun efect asupra fertilității la șobolani masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tasigna nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra abilității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, se recomandă ca pacienții care prezintă amețeli, stare de oboseală, tulburări vizuale sau alte reacții adverse care au potențial de a afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în condiții de siguranță nu trebuie să efectueze aceste activități atâta timp cât reacțiile adverse persistă (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele prezentate mai jos reflectă expunerea la nilotinib a unui total de 737 de pacienți adulți în cadrul unui studiu randomizat de fază III la pacienții recent diagnosticați cu LGC Ph+ în fază cronică, tratați cu doza recomandată de 300 mg de două ori pe zi (n=279) și în cadrul unui studiu deschis multicentric, de fază II, la pacienți adulți cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică (n=321) și accelerată (n=137), tratați cu doza recomandată de 400 mg de două ori pe zi. De asemenea, sunt furnizate informații de siguranță provenite din două studii privind întreruperea tratamentului cu Tasigna și dintr-un studiu neintervențional prospectiv, efectuat la pacienți adulți diagnosticați cu LGC rezistentă sau intolerantă la imatinib, în fază cronică, cu o perioadă de observație de doi ani (n=507).

Pacienți adulți recent diagnosticați cu LGC, în fază cronică

Mediana duratei de expunere a fost de 60,5 luni (interval 0,1-70,8 luni).

Cele mai frecvente ($\geq 10\%$) reacții adverse non-hematologice au fost erupție cutanată tranzitorie, prurit, cefalee, greață, fatigabilitate, alopecie, mialgie și durere în partea superioară a abdomenului. Majoritatea acestor reacții adverse au fost ușoare până la moderate în ce privește gravitatea. Mai puțin frecvent ($< 10\%$ și $\geq 5\%$) au fost observate constipație, xerodermie, astenie, spasme musculare, diaree, astenie, durere abdominală, vărsături și edem periferic și au avut o gravitate ușoară până la moderată, au putut fi rezolvate și, în general, nu au necesitat reducerea dozei.

Reacțiile toxice hematologice determinate de tratament includ mielosupresie: trombocitopenie (18%), neutropenie (15%) și anemie (8%). Reacțiile adverse biochimice la medicament includ valori crescute ale alanin aminotransferazei (24%), hiperbilirubinemiei (16%), aspartat aminotransferazei (12%), lipazei (11%), bilirubinei (10%), hiperglicemiei (4%), hipercolesterolemiei (3%) și hipertrigliceridemiei ($< 1\%$). Exudatele pleurale și pericardice, indiferent de cauzalitate, au apărut la 2%, respectiv $< 1\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi. Hemoragia gastro-intestinală, indiferent de cauzalitate, s-a raportat la 3% dintre acești pacienți.

Modificarea față de valoarea inițială a valorii medii la starea de echilibru a intervalului QTcF ponderată în funcție de timp a fost de 6 msec. Niciun pacient nu a avut un interval QTcF absolut > 500 msec pe durata administrării medicamentului studiat. Creșterea intervalului QTcF de la valoarea inițială care depășește 60 msec a fost observată la $< 1\%$ dintre pacienți pe durata administrării medicamentului studiat. Nu au fost observate cazuri de moarte subită sau episoade de torsada vârfurilor (tranzitorii sau susținute). Nu s-a observat reducerea de la valoarea de bază a fracției medii de ejeție ventriculară stângă (FEVS) în niciun moment din timpul tratamentului. Niciun pacient nu a avut FEVS $< 45\%$ în timpul tratamentului, nicio reducere absolută a FEVS de peste 15%.

Înteruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse la medicament a fost observată la 10% dintre pacienți.

La pacienți adulți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în faza cronică și faza accelerată

Datele prezentate mai jos reflectă expunerea la nilotinib a 458 de pacienți adulți în cadrul unui studiu deschis multicentric de fază II, la pacienți cu LGC care prezentau rezistență sau intoleranță la tratamentul cu imatinib, în fază cronică ($n=321$) și fază accelerată ($n=137$), tratați cu doza recomandată de 400 mg de două ori pe zi.

Cele mai frecvente evenimente adverse non-hematologice ($\geq 10\%$), determinate de medicamentul administrat, au fost erupții cutanate, prurit, greață, fatigabilitate, cefalee, vărsături, mialgie, constipație și diaree. Majoritatea acestor evenimente adverse au fost ușoare sau moderate ca severitate. Alopecie, spasme musculare, apetit alimentar scăzut, artralgie, durere abdominală, durere osoasă, edeme periferice, astenie, durere în partea superioară a abdomenului, uscăciunea pielii, eritem și durere la nivelul extremităților s-au observat mai puțin frecvent ($< 10\%$ and $\geq 5\%$), acestea fiind ușoare sau moderate ca severitate (grad 1 sau 2). La 16% dintre pacienții în fază cronică și la 10% dintre pacienții în fază accelerată s-a întrerupt administrarea medicamentului.

Manifestările toxice hematologice apărute ca urmare a tratamentului includ mielosupresia: trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) și anemia (14%). La $< 1\%$ dintre pacienții care au utilizat Tassigna au apărut efuziuni pleurale și pericardice precum și complicații determinate de retenția lichidiană. La $< 1\%$ dintre pacienți s-a observat apariția insuficienței cardiace. La 1% și, respectiv, $< 1\%$ dintre pacienți s-a raportat apariția hemoragiilor gastro-intestinale și, respectiv, a hemoragiilor SNC.

La $< 1\%$ dintre pacienți s-au observat valori ale intervalului QTcF de peste 500 msec. Nu s-au observat episoade de torsadă a vârfurilor (tranzitorii sau susținute).

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Aceste reacții adverse sunt clasificate în funcție de frecvența lor de apariție, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice cu Tasigna

Reacțiile adverse non-hematologice (cu excepția valorilor anormale ale testelor de laborator), raportate la cel puțin 5% dintre pacienții adulți care au utilizat Tasigna în cadrul studiilor clinice care constituie baza indicațiilor aprobate, sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3 Reacții adverse non-hematologice ($\geq 5\%$ din totalul pacienților)*

LGC recent diagnosticată – faza cronică 300 mg de două ori pe zi n=279 analiza la 60 luni				LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib – faza cronică și LGC – faza accelerată 400 mg de două ori pe zi n=458 analiza la 24 luni				
Aparate, sisteme și organe/ Reacție adversă	Frecvență	Toate gradele	Grad 3-4	Frecvență	Toate gradele	Grad 3-4	LGC-F C n=321 Grad 3-4	LGC-F A n=137 Grad 3-4
	%	%	%	%	%	%	%	%
Tulburări metabolice și de nutriție								
Apetit alimentar scăzut**	Frecvente	4	0	Frecvente	8	<1	<1	0
Tulburări ale sistemului nervos								
Cefalee	Foarte frecvente	16	2	Foarte frecvente	15	1	2	<1
Tulburări gastro-intestinale								
Greață	Foarte frecvente	14	<1	Foarte frecvente	20	<1	<1	<1
Constipație	Frecvente	10	0	Foarte frecvente	12	<1	<1	0
Diaree	Frecvente	9	<1	Foarte frecvente	11	2	2	<1
Vărsături	Frecvente	6	0	Foarte frecvente	10	<1	<1	0
Durere abdominală în partea superioară a abdomenului	Foarte frecvente	10	1	Frecvente	5	<1	<1	0
Durere abdominală	Frecvente	6	0	Frecvente	6	<1	<1	<1
Dispepsie	Frecvente	5	0	Frecvente	3	0	0	0

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat								
Erupții cutanate tranzitorii	Foarte frecvente	33	<1	Foarte frecvente	28	1	2	0
Prurit	Foarte frecvente	18	<1	Foarte frecvente	24	<1	<1	0
Alopecie	Foarte frecvente	10	0	Frecvente	9	0	0	0
Xerodermie	Frecvente	10	0	Frecvente	5	0	0	0
Eritem	Frecvente	3	0	Frecvente	5	<1	<1	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv								
Mialgie	Foarte frecvente	10	<1	Foarte frecvente	10	<1	<1	<1
Spasme musculare	Frecvente	9	0	Frecvente	8	<1	<1	0
Artralgie	Frecvente	8	<1	Frecvente	7	<1	1	0
Dureri osoase	Frecvente	4	0	Frecvente	6	<1	<1	0
Dureri la nivelul extremităților	Frecvente	5	<1	Frecvente	5	<1	<1	<1
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare								
Fatigabilitate	Foarte frecvente	12	0	Foarte frecvente	17	1	1	<1
Astenie	Frecvente	9	<1	Frecvente	6	0	0	0
Edem periferic	Frecvente	5	<1	Frecvente	6	0	0	0

* Procentele sunt rotunjite pentru a fi prezentate în acest tabel. Cu toate acestea, procentele cu o acuratețe de o zecimală sunt utilizate pentru a identifica termenii cu o frecvență de cel puțin 5% și pentru a clasifica termenii în conformitate cu categoriile de frecvență.

** Include și termenul agreat „anorexie”

Reacțiile adverse care au fost raportate la pacienții adulți din cadrul studiilor efectuate cu Tasigna, care constituie baza indicațiilor aprobate, cu o frecvență de cel puțin 5%, sunt prezentate în Tabelul 4. În cazul rezultatelor anormale ale testelor de laborator, s-au raportat, de asemenea, reacții adverse foarte frecvente care nu au fost incluse în Tabelul 3. Aceste reacții adverse sunt incluse pe baza relevanței clinice.

Tabelul 4 Reacții adverse la pacienții adulți din studiile clinic cu Tasigna (<5% dintre toți pacienții)

Infecții și infestări	
Frecvente:	Foliculită, infecție a căilor respiratorii superioare (inclusiv faringită, rinofaringită, rinită), pneumonie*
Mai puțin frecvente:	Infecție la nivelul căilor urinare, gastroenterită, bronșită, infecție cu virusul herpes, candidoză (inclusiv candidoză orală)
Cu frecvență necunoscută:	Septicemie, abces subcutanat, abces anal, furuncul, tinea pedis, reactivare a hepatitei B
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente:	Papilom cutanat
Cu frecvență necunoscută:	Papilom bucal, paraproteinemie
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Leucopenie, eozinofilie, neutropenie febrilă, pancitopenie, limfopenie
Mai puțin frecvente:	Trombocitemie, leucocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută:	Hipersensibilitate
Tulburări endocrine	
Mai puțin frecvente:	Hipertiroidism, hipotiroidism
Cu frecvență necunoscută:	Hiperparatiroidism secundar, tiroidită
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Hipofosfatemie (inclusiv concentrație sanguină redusă de fosfor)
Frecvente:	Dezechilibru electrolitic (inclusiv hipomagnezemie, hiperkaliemie, hipokaliemie, hiponatremie, hipocalcemie, hipercalcemie, hiperfosfatemie), diabet zaharat, hiperglicemie, hipercolesterolemie, hiperlipidemie, hipertrigliceridemie
Mai puțin frecvente:	Deshidratare, creștere a apetitului alimentar, gută, dislipidemie
Cu frecvență necunoscută:	Hiperurcemie, hipoglicemie
Tulburări psihice	
Frecvente:	Depresie, insomnie, anxietate
Cu frecvență necunoscută:	Dezorientare, stare de confuzie, amnezie, disforie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Amețeli, neuropatie periferică, hipoestezie, parestezie
Mai puțin frecvente:	Hemoragie intracraniană, accident vascular cerebral ischemic, accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu, infarct cerebral, migrenă, pierdere a conștienței (inclusiv sincopă), tremor, tulburări de atenție, hiperestezie
Cu frecvență necunoscută:	Accident vascular cerebral, edem cerebral, nevrită optică, letargie, dizestezie, sindromul picioarelor neliniștite

Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemoragie oculară, edem periorbital, prurit ocular, conjunctivită, keratoconjunctivită sicca (inclusiv xeroftalmie)
Mai puțin frecvente:	Afectare oculară, vedere neclară, hemoragie conjunctivală, acuitate vizuală diminuată, edem la nivelul pleoapelor, fotopsie, hiperemie (sclerală, conjunctivală, oculară), iritație oculară
Cu frecvență necunoscută:	Edem papilar, corioretinopatie, diplopie, fotofobie, tumefiere oculară, blefarită, durere oculară, conjunctivită alergică, afecțiune corneală
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Vertij
Cu frecvență necunoscută:	Hipoacuzie, otalgie, tinitus
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Angină pectorală, aritmie (inclusiv bloc atrioventricular, flutter, extrasistole, tahicardie, fibrilație atrială, bradicardie), palpitații, interval QT prelungit pe traseul de electrocardiogramă, insuficiență cardiacă*
Mai puțin frecvente:	Infarct miocardic, boală arterială coronariană, murmur cardiac, exudat pericardic, cianoză
Cu frecvență necunoscută:	Disfuncție ventriculară, pericardită, fracție de ejecție redusă
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hipertensiune arterială, eritem facial tranzitoriu, stenoza arterială periferică
Mai puțin frecvente:	Criză hipertensivă, boală ocluzivă arterială periferică, claudicație intermitentă, boală ocluzivă arterială periferică, hematom, arterioscleroză
Cu frecvență necunoscută:	Șoc hemoragic, hipotensiune arterială, tromboză
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Dispnee, dispnee de efort, epistaxis, tuse, disfonie
Mai puțin frecvente:	Edem pulmonar, exudat pleural, boală pulmonară interstițială, pleurodinie, pleurezie, durere faringo-laringiană, iritație faringiană
Cu frecvență necunoscută:	Hipertensiune pulmonară, wheezing, durere orofaringiană
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Pancreatită, disconfort abdominal, distensie abdominală, disgeuzie, flatulență
Mai puțin frecvente:	Hemoragie gastro-intestinală, melenă, ulcerații bucale, reflux gastro-esofagian, stomatită, durere esofagiană, xerostomie, gastrită, sensibilitatea dinților
Cu frecvență necunoscută:	Perforație a ulcerului gastro-intestinal, hemoragie retroperitoneală, hematemeză, ulcer gastric, esofagită ulcerativă, subileus, enterocolită, hemoroizi, hernie hiatală, hemoragie rectală, gingivită
Tulburări hepatobiliare	
Foarte frecvente:	Hiperbilirubinemie (inclusiv concentrații sanguine crescute ale bilirubinei)
Frecvente:	Valori anormale ale funcției hepatice
Mai puțin frecvente:	Hepatotoxicitate, hepatită toxică, icter
Cu frecvență necunoscută:	Colestază, hepatomegalie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente:	Transpirații nocturne, eczemă, urticarie, hiperhidroză, contuzie, acnee, dermatită (inclusiv alergică, exfoliativă și acneiformă)
Mai puțin frecvente:	Erupție cutanată exfoliativă, erupție determinată de medicamente, durere la nivelul pielii, echimoze, edem facial
Cu frecvență necunoscută:	Eritem polimorf, eritem nodos, ulcerații cutanate, sindrom de eritrodisesteze palmo-plantară, peteșii, fotosensibilitate, vezicule, chisturi la nivelul pielii, hiperplazie a glandelor sebacee, atrofie cutanată, modificare a culorii tegumentelor, exfoliere cutanată, hiperpigmentare a pielii, hipertrofie cutanată, hiperkeratoză, psoriazis
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Durere musculo-scheletică toracică, durere musculo-scheletică, dorsalgie, durere în flanc, cervicalgie, slăbiciune musculară
Mai puțin frecvente:	Rigiditate musculoscheletică, tumefiere articulară
Cu frecvență necunoscută:	Artrită
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, insuficiență renală*
Mai puțin frecvente:	Disurie, micțiune imperioasă, nicturie
Cu frecvență necunoscută:	Hematurie, incontinență urinară, cromaturie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Mastodinie, ginecomastie, disfuncție erectilă
Cu frecvență necunoscută:	Indurație a sânului, menoragie, edem la nivelul mamelonului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente:	Durere toracică (inclusiv durere toracică necardiacă), durere, febră, disconfort toracic, stare generală de rău
Mai puțin frecvente:	Edem facial, edeme gravitaționale, sindrom asemănător gripei, frisoane, senzație de modificare a temperaturii corpului (inclusiv senzație de căldură, senzație de frig)
Cu frecvență necunoscută:	Edem localizat
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale lipazei, valori crescute ale colesterolului lipoproteic (inclusiv fracțiile cu densitate scăzută și densitate crescută), valori crescute ale colestrolului total, valori crescute ale trigliceridelor
Frecvente:	Valori scăzute ale hemoglobinei, valori crescute ale amilazemiei, valori crescute ale concentrației plasmatice de fosfatază alcalină, creșterea concentrației plasmatice a gamma-glutamilttransferazei, creștere a concentrației plasmatice a creatininfosfokinazei, pierdere în greutate, creștere în greutate, valori crescute ale insulinei din sânge, scădere a numărului de globuline
Mai puțin frecvente:	Valori crescute ale concentrației plasmatice a lactat dehidrogenazei, valori scăzute ale glicemiei, valori crescute ale uremiei
Cu frecvență necunoscută:	Valori crescute ale troponinei, valori crescute ale bilirubinei neconjugate, valori scăzute ale insulinei din sânge, valori scăzute ale insulinei C-peptidă, valori crescute ale hormonului paratiroidian

* Estimări ale frecvenței pe baza datelor provenite dintr-un studiu neintervențional prospectiv, efectuat la pacienți adulți diagnosticați cu LGC rezistentă sau intolerantă la imatinib, în fază cronică, cu o perioadă de observație de doi ani (n=507)

Valorile anormale ale testelor de laborator hematologice sau biochimice de rutină cu relevanță clinică sau severe la pacienții adulți sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5 Valori anormale de gradul 3-4 ale testelor de laborator*

	LGC recent diagnosticată – FC 300 mg de două ori pe zi	LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, fază cronică și fază accelerată 400 mg de două ori pe zi	
	n=279 (%)	LGC-FC n=321 (%)	LGC-FA n=137 (%)
Parametri hematologici			
Mielosupresie			
- Neutropenie	12	31	42
- Trombocitopenie	10	30	42
- Anemie	4	11	27
Parametri biochimici			
- valori crescute ale creatininei	0	1	<1
- valori crescute ale lipazemiei	9	18	18
- valori crescute ale GOT (AST)	1	3	2
- valori crescute ale GPT (ALT)	4	4	4
- Hipofosfatemie	8	17	15
- valori crescute ale bilirubinei (totale)	4	7	9
- valori crescute ale glicemiei	7	12	6
- valori crescute ale colesterolului (total)	0	**	**
- valori crescute ale trigliceridelor	0	**	**

*Se utilizează procentaje cu o acuratețe de o zecimală, rotunjite pentru a fi prezentate în acest tabel.

**Parametri neevaluați.

Înteruperea tratamentului la pacienții adulți cu LGC Ph+, în fază cronică care au obținut un răspuns molecular profund, susținut

După întreruperea tratamentului cu nilotinib, în cadrul încercării de obținere a remisiunii fără tratament (TFR), pacienții pot prezenta simptome musculo-scheletice mai frecvent decât înainte de întreruperea tratamentului, de exemplu, mialgie, durere la nivelul extremităților, artralgie, durere osoasă, durere la nivelul coloanei vertebrale sau durere musculo-scheletică.

Într-un 21 ompar clinic de fază II efectuat la pacienți adulți cu LGC Ph+, recent diagnosticată, în fază cronică (N=190), simptomele musculo-scheletice au fost raportate în decurs de un an de la întreruperea tratamentului cu Tasigna la 24,7% dintre pacienți, 21 omparative cu 16,3% dintre pacienți, în anul anterior în care s-a administrat tratament cu nilotinib.

Într-un 21 ompar clinic de fază II, efectuat la pacienți adulți cu LGC Ph+, în fază cronică, cărora li s-a administrat tratament cu nilotinib și care au fost tratați anterior cu imatinib (N=126) simptomele musculo-scheletice au fost raportate în decurs de un an de la întreruperea tratamentului cu Tasigna la 42,1% dintre pacienți, 21 omparative cu 14,3% dintre pacienți, în anul anterior în care s-a administrat tratament cu nilotinib.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Moarte subită

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente (0,1 până la 1%) de moarte subită în cadrul studiilor clinice cu Tassigna și/sau în cadrul programelor de utilizare umanitară, la pacienții cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică sau fază accelerată, cu antecedente de boală cardiacă sau factori semnificativi de risc cardiac (vezi pct. 4.4.).

Reactivarea hepatitei B

A fost raportată reactivarea hepatitei B în asociere cu utilizarea de inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale (vezi pct. 4.4).

Experiența de după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost derivate din experiența de după punerea pe piață cu Tassigna prin raportări spontane, programe extinse de acces și studii clinice, altele decât studiile de înregistrare globală. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar de o populație de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să estimăm cu precizie frecvența acestora sau să stabilim o relație cauzală cu expunerea la nilotinib.

Foarte frecvente: Întârzierea creșterii a fost documentată la pacienții copii și adolescenți tratați cu nilotinib.

Cu frecvență rară: Au fost raportate cazuri de sindrom de liză tumorală la pacienți tratați cu nilotinib.

Cu frecvență necunoscută: Au fost raportate cazuri de paralizie facială la pacienții tratați cu nilotinib.

Copii și adolescenți

Siguranța nilotinib la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani) cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică (n=69), a fost investigată în două studii (vezi pt. 5.1). La pacienții copii și adolescenți, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor observate au corespuns, în general, celor observate la adulți, cu excepția anomaliilor de laborator, hiperbilirubinemiei (gradul 3/4: 13,0%) și creșterilor concentrațiilor transaminazelor (AST gradul 3/4: 1,4%, ALT gradul 3/4: 8,7%), care au fost raportate ca având o frecvență mai mare decât la pacienții adulți. Pe durata tratamentului trebuie monitorizate concentrațiile bilirubinei și transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Întârzierea creșterii la pacienții copii și adolescenți

Într-o analiză intermediară, în cadrul unui studiu la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu o expunere mediană de 33 luni în fiecare cohortă (LGC Ph+ recent diagnosticată și rezistentă sau intolerantă – faza cronică), întârzierea creșterii (depășind două linii procentuale față de valoarea inițială) a fost documentată la 12,1% dintre pacienți. Se recomandă o monitorizare atentă a creșterii la pacienții copii și adolescenți tratați cu nilotinib (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri izolate de supradozaj intenționat în care a fost ingerat un număr nespecificat de capsule de Tasigna concomitent cu alcool etilic și alte medicamente. Evenimentele au inclus neutropenie, vărsături și somnolență. Nu au fost raportate modificări ale ECG sau hepatotoxicitate. Rezultatele au fost raportate pe măsură ce au fost înregistrate.

În cazul producerii unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat și trebuie să i se administreze tratament adecvat de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Substanțe antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01XE08

Mecanism de acțiune

Nilotinib este un inhibitor potent al activității tirozin kinazice a subunității ABL din cadrul oncoproteinei BCR-ABL atât în cadrul liniilor celulare cât și în cadrul celulelor leucemice primare care prezintă cromozomul Philadelphia. Substanța activă se leagă cu afinitate înaltă de situsul de legare a ATP-ului în așa fel încât aceasta este un inhibitor potent al variantei sălbatice a BCR-ABL și își menține activitatea și asupra formelor mutante 32/33 ale BCR-ABL rezistente la imatinib. Drept consecință a acestui mod biochimic de acțiune, nilotinibul inhibă selectiv proliferarea și induce apoptoza în cadrul liniilor celulare și în cadrul celulelor leucemice primare care prezintă cromozomul Philadelphia ale pacienților cu LGC. În cadrul modelelor de studiu realizate la șoareci cu LGC, nilotinibul, administrat pe cale orală ca monoterapie, reduce încărcarea tumorală și prelungește perioada de supraviețuire.

Efecte farmacodinamice

Nilotinib nu are niciun efect sau are efect minor asupra majorității celorlalte protein kinaze studiate, inclusiv Src, cu excepția kinazelor receptorilor PDGF, KIT și Ephrin, pe care le inhibă în cazul atingerii unor concentrații cuprinse în intervalul celor obținute după administrarea orală a dozelor terapeutice recomandate pentru tratamentul LGC (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6 Profilul kinazic al nilotinibului (CI₅₀ ale fosforilării nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Eficacitate clinică

Studii clinice privind LGC recent diagnosticată, în fază cronică

A fost efectuat un studiu deschis, multicentric, randomizat, de fază III, pentru a se stabili eficacitatea nilotinib în comparație cu imatinib la 846 de pacienți adulți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, recent diagnosticată, confirmată citogenetic, în fază cronică. Pacienții se aflau la șase luni de la stabilirea diagnosticului și nu fuseseră tratați anterior, cu excepția administrării de hidroxiuree și/sau anagrelidă. Pacienții au fost randomizați 1:1:1 pentru a li se administra nilotinib 300 mg de două ori pe zi (n=282), nilotinib 400 mg de două ori pe zi (n=281) sau imatinib 400 mg o dată pe zi (n=283). Randomizarea a fost stratificată prin scorul de risc Sokal la data stabilirii diagnosticului.

Caracteristicile inițiale au fost bine echilibrate între cele trei brațe de tratament. Vârsta mediană a fost de 47 de ani în ambele brațe de tratament cu nilotinib și de 46 de ani în brațul de tratament cu imatinib, cu 12,8%, 10,0% și 12,4% dintre pacienți cu vârsta ≥ 65 ani în brațele de tratament cărora li s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, nilotinib 400 mg de două ori pe zi, respectiv imatinib 400 mg o dată pe zi. Numărul de pacienți de sex masculin a fost puțin mai mare decât numărul de paciente (56,0%, 62,3% și 55,8%, în brațul de tratament cărora li s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 400 mg de două ori pe zi, respectiv imatinib 400 mg o dată pe zi). Mai mult de 60% dintre toți pacienții au fost albi și 25% dintre toți pacienții au fost asiatici.

Data analizei primare a informațiilor a fost la finalizarea celor 12 luni de tratament de către toți cei 846 de pacienți (sau la întreruperea prematură a acestuia). Analizele ulterioare reflectă momentul în care pacienții au finalizat 24, 36, 48, 60 și 72 de luni de tratament (sau l-au întrerupt prematur). Durata mediană a tratamentului a fost de aproximativ 70 de luni în grupele de tratament în care s-a administrat nilotinib și de 64 luni în grupa de tratament în care s-a administrat imatinib. Intensitatea mediană a dozei a fost de 593 mg/zi pentru nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 772 mg/zi pentru nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 400 mg/zi pentru imatinib 400 mg o dată pe zi. Studiul este în curs.

Criteriul final de evaluare principal privind eficacitatea a fost răspunsul molecular major (RMM) la 12 luni. RMM a fost definit ca $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL% conform scării internaționale (SI) măsurate prin RQ-PCR, care corespunde unei reduceri ≥ 3 log a transcript BCR-ABL față de valoarea inițială standardizată. Rata RMM la 12 luni a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic pentru nilotinib 300 mg de două ori pe zi în comparație cu imatinib 400 mg o dată pe zi (44,3% față de 22,3%, $p < 0,0001$). Rata RMM la 12 luni a fost, de asemenea, semnificativ mai mare din punct de vedere statistic pentru nilotinib 400 mg de două ori pe zi în comparație cu imatinib 400 mg o dată pe zi (42,7% față de 22,3%, $p < 0,0001$).

Ratele RMM la 3, 6, 9 și 12 luni au fost 8,9%, 33,0%, 43,3% și 44,3% pentru nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 5,0%, 29,5%, 38,1% și 42,7% pentru nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 0,7%, 12,0%, 18,0% și 22,3% pentru imatinib 400 mg o dată pe zi.

Rata RMM la 12, 24, 36, 48, 60 și 72 de luni este prezentată în Tabelul 7.

Tabelul 7 Rata RMM

	Nilotinib 300 mg de două ori pe zi n=282 (%)	Nilotinib 400 mg de două ori pe zi n=281 (%)	Imatinib 400 mg o dată pe zi n=283 (%)
RMM la 12 luni			
Răspuns (Î 95%)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
RMM la 24 luni			
Răspuns (Î 95%)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
RMM la 36 luni²			
Răspuns (Î 95%)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
RMM la 48 luni³			
Răspuns (Î 95%)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
RMM la 60 luni⁴			
Răspuns (Î 95%)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
RMM la 72 luni⁵			
Răspuns (Î 95%)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Valoarea p test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) pentru rata de răspuns (comparativ cu imatinib 400 mg) <0,0001

² Numai pacienții care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluși ca subiecți la acel moment. Un total de 199 (35,2%) dintre toți pacienții nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 36 de luni (87 în grupul nilotinib 300 mg de două ori pe zi și 112 în grupul imatinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=17), transcripturi atipice la momentul inițial (n=7) sau oprirea tratamentului înainte de luna 36 (n=175).

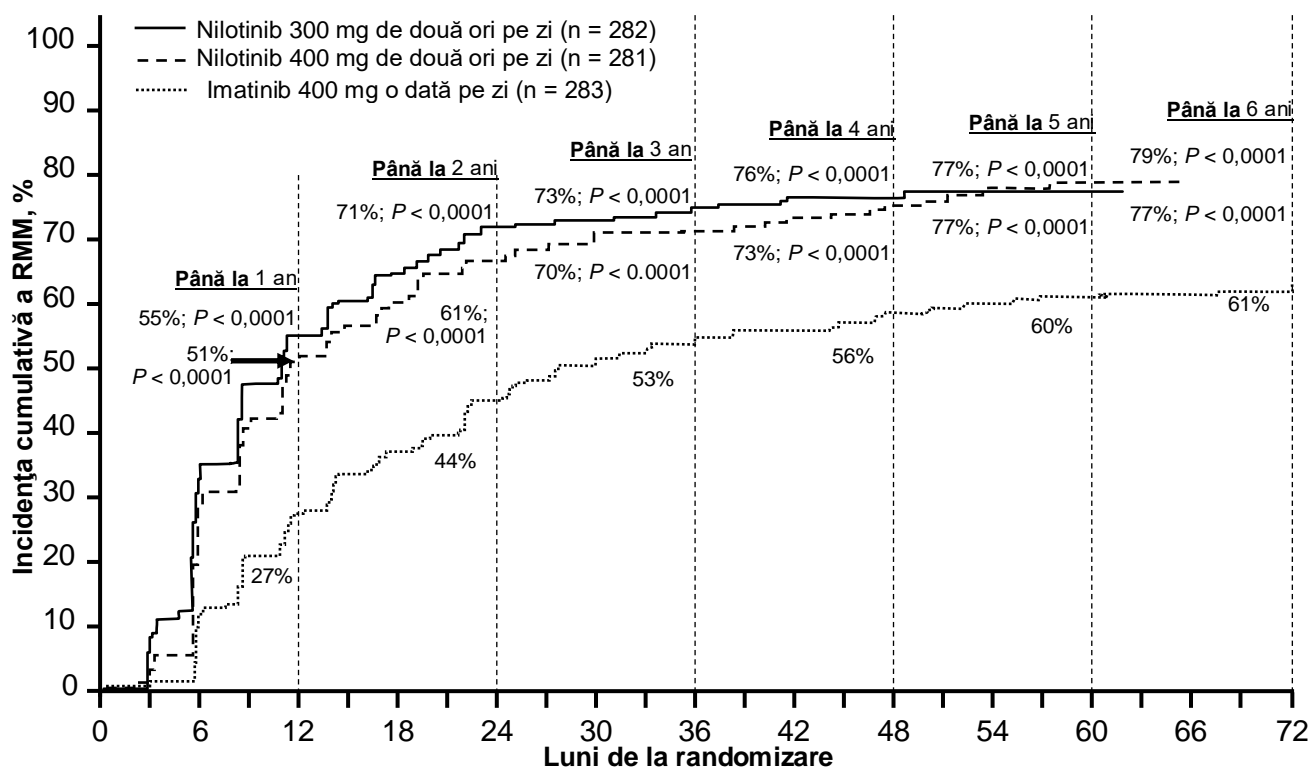
³ Numai pacienții care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluși ca subiecți la acel moment. Un total de 305 (36,1%) dintre toți pacienții nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 48 de luni (98 în grupul nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 88 în grupul imatinib 400 mg de două ori pe zi și 119 în grupul imatinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=18), transcripturi atipice la momentul inițial (n=8) sau oprirea tratamentului înainte de luna 48 (n=279).

⁴ Numai pacienții care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluși ca subiecți la acel moment. Un total de 322 (38,1%) dintre toți pacienții nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 60 de luni (99 în grupul nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 93 în grupul imatinib 400 mg de două ori pe zi și 130 în grupul imatinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=9), transcripturi atipice la momentul inițial (n=8) sau oprirea tratamentului înainte de luna 60 (n=305).

⁵ Numai pacienții care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluși ca subiecți la acel moment. Un total de 395 (46,7%) dintre toți pacienții nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 72 luni (130 în grupul în care s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 110 în grupul în care s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi și 155 în grupul în care s-a administrat nilotinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=25), transcripturi atipice la momentul inițial (n=8) sau oprirea tratamentului înainte de luna 72 (n=362).

Ratele RMM în funcție de diferitele momente (inclusiv pacienți care au atins RMM la sau înainte de acele momente ca subiecți) sunt prezentate la incidența cumulativă a RMM (vezi Figura 1).

Figura 1 Incidența cumulativă a RMM



Pentru toate grupele de risc Sokal, ratele RMM la toate momentele au fost în mod constant mai mari pentru cele două grupuri în cadrul cărora s-a administrat nilotinib decât pentru grupul în cadrul căruia s-a administrat imatinib.

În cadrul unei analize retrospective, 91% (234/258) dintre pacienții cărora li s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi au atins niveluri BCR-ABL $\leq 10\%$ la 3 luni de tratament comparativ cu 67% (176/264) dintre pacienții cărora li s-a administrat imatinib 400 mg o dată pe zi. Pacienții cu niveluri BCR-ABL $\leq 10\%$ la 3 luni de tratament au prezentat o rată mai mare a supraviețuirii totale la 72 de luni comparativ cu cei care nu au atins acest nivel de răspuns molecular (94,5% comparativ cu 77,1% [p=0,0005]).

Pe baza analizei Kaplan-Meier a timpului până la primul RMM, probabilitatea atingerii RMM la diverse momente din timp a fost mai mare atât pentru nilotinib la 300 mg, cât și 400 mg de două ori pe zi în comparație cu imatinib 400 mg o dată pe zi (RR=2,17 și valoare logaritmică stratificată a p<0,0001 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib 400 mg o dată pe zi, RR=1,88 și valoare logaritmică stratificată a p<0,0001 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib 400 mg o dată pe zi).

Proporția de pacienți care au avut un răspuns molecular de $\leq 0,01\%$ și $\leq 0,0032\%$ în funcție de SI la diferite momente este prezentată în Tabelul 8, iar proporția de pacienți care au avut un răspuns molecular de $\leq 0,01\%$ și $\leq 0,0032\%$ în funcție de SI în funcție de diferitele momente este prezentată în Figurile 2 și 3. Răspunsurile moleculare de $\leq 0,01\%$ și $\leq 0,0032\%$ în funcție de SI corespunde unei reduceri ≥ 4 log, respectiv unei reduceri $\geq 4,5$ log a transcript BCR-ABL față de valoarea inițială standardizată.

Tabelul 8 Proporțiile de pacienți care au avut un răspuns molecular de $\leq 0,01\%$ (reducere 4 log) și $\leq 0,0032\%$ (reducere 4,5 log)

	Nilotinib 300 mg de două ori pe zi n=282 (%)		Nilotinib 400 mg de două ori pe zi n=281 (%)		Imatinib 400 mg o dată pe zi n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
La 12 luni	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
La 24 luni	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
La 36 luni	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
La 48 luni	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
La 60 luni	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
La 72 luni	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Figura 2 Incidența cumulativă a răspunsului molecular de $\leq 0,01\%$ (reducere 4 log)

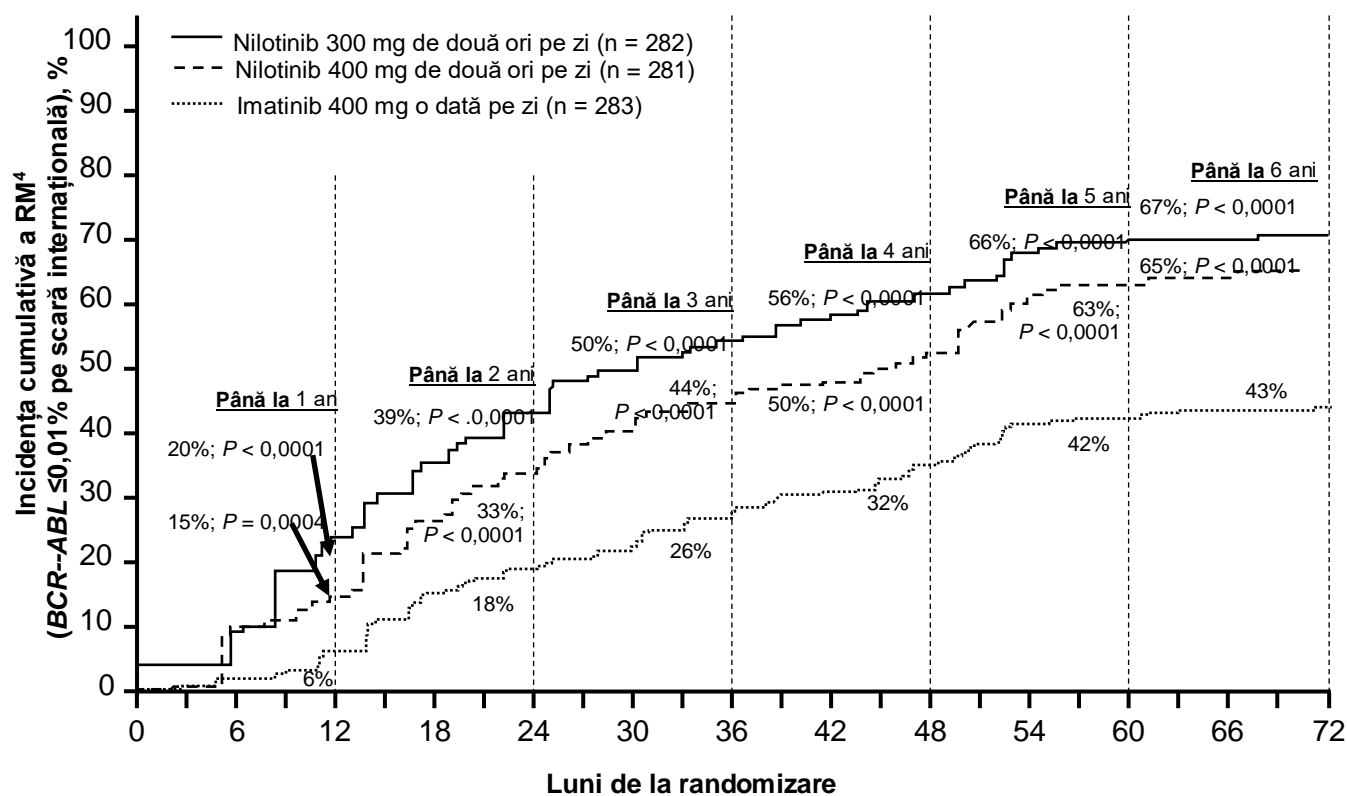
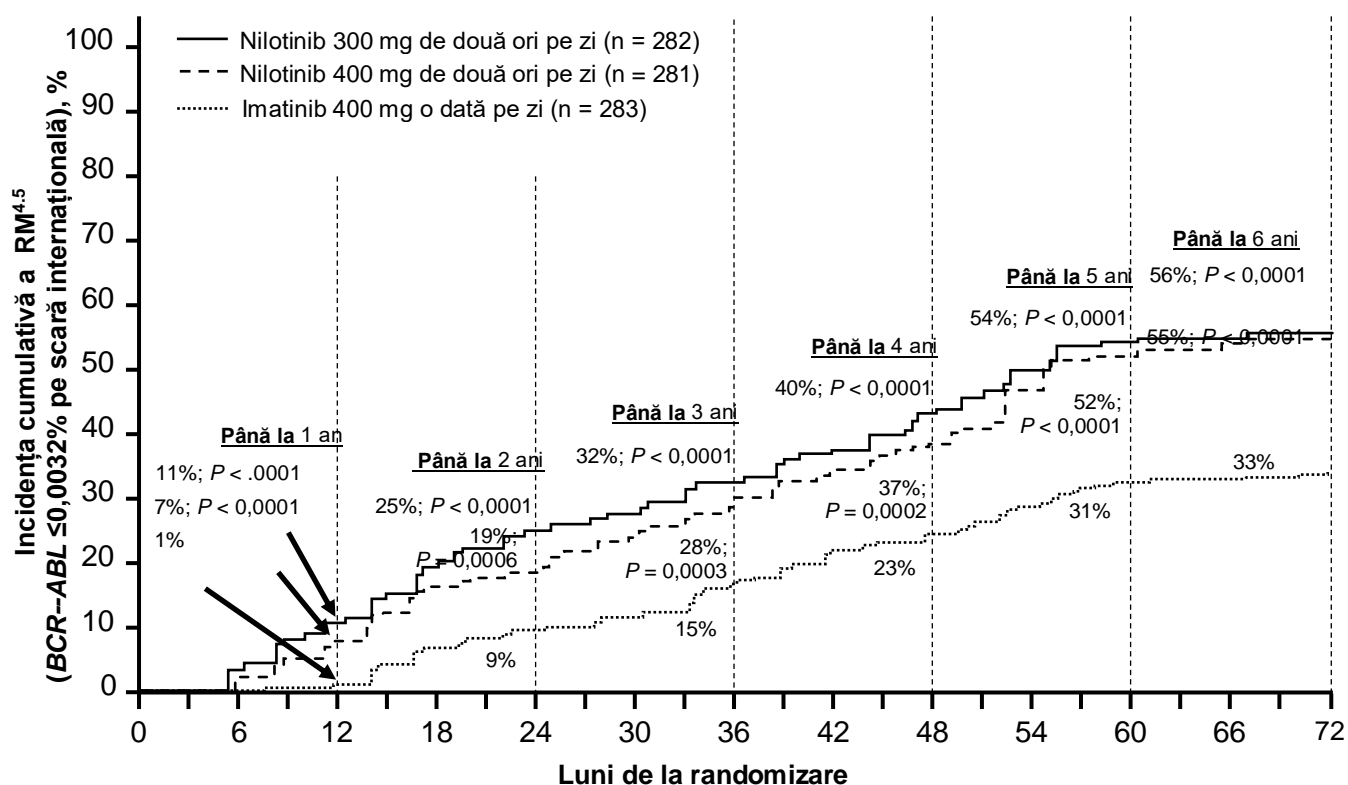


Figura 3 Incidența cumulativă a răspunsului molecular de $\leq 0,0032\%$ (reducere 4,5 log)



Pe baza estimărilor Kaplan-Meier privind perioada până la atingerea primului RMM, proporțiile de pacienți care au menținut răspunsul timp de 72 de luni dintre pacienții care au atins RMM au fost 92,5% (ÎI 95%: 88,6-96,4%) din grupul căruia i s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 92,2% (ÎI 95%: 88,5-95,9%) din grupul căruia i s-a administrat nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 88,0% (ÎI 95%: 83,0-93,1%) din grupul căruia i s-a administrat imatinib 400 mg o dată pe zi.

Răspunsul citogenetic complet (CCyR) a fost definit la 0% Ph+ metafaze la nivelul măduvei osoase pe baza unui număr minim de 20 metafaze evaluate. Cea mai bună rată CCyR până la 12 luni (inclusiv pacienți care au atins CCyR la sau înainte de momentul 12 luni ca subiecți) a fost statistic mai mare atât pentru nilotinib 300 mg, cât și pentru 400 mg de două ori pe zi, în comparație cu imatinib 400 mg o dată pe zi, vezi Tabelul 9.

Rata CCyR până la 24 de luni (include pacienți care au atins CCyR la sau înainte de 24 de luni ca pacienți care au răspuns la tratament) a fost mai mare din punct de vedere statistic la ambele grupuri cărora li s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi și 400 mg de două ori pe zi comparativ cu grupul căruia i s-a administrat 400 mg o dată pe zi.

Tabelul 9 Cea mai bună rată a CCyR

	Nilotinib 300 mg de două ori pe zi n=282 (%)	Nilotinib 400 mg de două ori pe zi n=281 (%)	Imatinib 400 mg o dată pe zi n=283 (%)
Până la 12 luni			
Răspuns (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Fără răspuns	19,9	22,1	35,0
Valoare p test CMH pentru rata de răspuns (față de imatinib 400 mg o dată pe zi)	<0,0001	0,0005	
Până la 24 luni			
Răspuns (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Fără răspuns	13,1	15,3	23,0
Valoare p test CMH pentru rata de răspuns (față de imatinib 400 mg o dată pe zi)	0,0018	0,0160	

Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, proporțiile de pacienți care au menținut răspunsul timp de 72 de luni dintre pacienții care au atins CCyR au fost 99,1% (Î 95%: 97,9-100%) din grupul căruia i s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 98,7% (Î 95%: 97,1-100%) din grupul căruia i s-a administrat nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 97,0% (Î 95%: 94,7-99,4%) din grupul căruia i s-a administrat imatinib 400 mg o dată pe zi.

Evoluția la faza accelerată (FA) sau faza de criză blastică (CB) în timpul tratamentului este definită ca perioada de timp de la data randomizării până la prima evoluție documentată a bolii la faza accelerată sau faza de criză blastică sau deces din cauza LGC. Evoluția la faza accelerată sau faza de criză blastică a fost observată la un total de 17 pacienți: 2 pacienți cărora li s-au administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 3 pacienți cărora li s-au administrat nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 12 pacienți cărora li s-au administrat imatinib 400 mg o dată pe zi. Ratele estimate de pacienți fără evoluția bolii la faza accelerată sau faza de criză blastică la 72 de luni au fost de 99,3%, 98,7%, respectiv 95,2% (RR=0,1599 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0059 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib o dată pe zi, RR=0,2457 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0185 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib o dată pe zi). Nu au fost raportate noi evenimente de evoluție a FA/CB după analiza la 2 ani.

Incluzând evoluția clonală ca și criteriu al evoluției bolii, un total de 25 de pacienți a evoluat la faza accelerată sau faza de criză blastică în timpul tratamentului până la data centralizării (3 din grupul de tratament cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 5 din grupul de tratament cu nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 17 din grupul de tratament cu imatinib 400 mg o dată pe zi). Ratele estimate ale pacienților fără evoluția bolii, la faza accelerată sau faza de criză blastică, inclusiv evoluția clonală la 72 de luni au fost 98,7%, 97,9%, respectiv 93,2% (RR=0,1626 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0009 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib o dată pe zi, RR = 0,2848 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0085 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib o dată pe zi).

Un total de 55 de pacienți au decedat în timpul tratamentului sau în timpul perioadei de urmărire după întreruperea tratamentului (21 din grupul de tratament cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 11 din grupul de tratament cu nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 23 din grupul de tratament cu imatinib 400 mg o dată pe zi). Douăzeci și șase (26) din aceste 55 de decese au fost legate de LGC (6 din grupul de tratament cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 4 din grupul de tratament cu nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 16 din grupul de tratament cu imatinib 400 mg o dată pe zi). Ratele estimate de pacienți în viață la 72 de luni au fost 91,6%, 95,8%, respectiv 91,4% (RR=0,8934 și valoare logaritmică stratificată a $p=0,7085$ între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib, RR=0,4632 și valoare logaritmică stratificată a $p=0,0314$ între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib). Luând în considerare numai decesele cauzate de LGC ca evenimente, ratele estimate de supraviețuire totală la 72 de luni au fost de 97,7%, 98,5%, respectiv 93,9% (RR=0,3694 și valoare logaritmică stratificată a $p=0,0302$ între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib, RR=0,2433 și valoare logaritmică stratificată a $p=0,0061$ între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib).

Studii clinice privind LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și fază accelerată

S-a efectuat un studiu de Fază II, deschis, necontrolat, multicentric pentru a se determina eficacitatea nilotinib la pacienții adulți cu LGC, care prezentau rezistență sau intoleranță la imatinib, cu brațe separate de tratament pentru faza cronică și pentru faza accelerată a bolii. Evaluarea eficacității s-a făcut pe baza datelor obținute de la 321 de pacienți înrolați în FC și de la 137 de pacienți înrolați în FA. Valoarea mediană a duratei de tratament a fost de 561 zile pentru pacienții în FC și 264 zile pentru pacienții în FA (vezi Tabelul 10). S-a administrat Tasigna în mod continuu (de două ori pe zi la 2 ore după masă și fără a se consuma alimente timp de cel puțin o oră după administrare) cu excepția cazurilor în care au existat semne ale unui răspuns terapeutic inadecvat sau ale progresiei bolii. Doza a fost de 400 mg de două ori pe zi și s-a permis creșterea dozei la 600 mg de două ori pe zi.

Tabelul 10 Durata de expunere la nilotinib

	Faza cronică n=321	Faza accelerată n=137
Valoarea mediană a duratei terapiei exprimată în zile (între a 25-a și a 75-a percentilă)	561 (196-852)	264 (115-595)

În categoria de rezistență la imatinib s-au inclus cazurile de lipsă de obținere a unui răspuns hematologic complet (în decurs de 3 luni), a unui răspuns citogenetic complet (în decurs de 6 luni) sau a unui răspuns citogenetic major (în decurs de 12 luni) sau de progresie a bolii după obținerea anterioară a unui răspuns citogenetic sau hematologic. În categoria de rezistență la imatinib s-au inclus și cazurile de întrerupere a administrării imatinibului datorită manifestărilor toxice apărute și care nu prezentau răspuns citogenetic major în momentul înrolării în studiu.

În general, 73% dintre pacienți prezentau rezistență la imatinib, în timp ce 27% prezentau intoleranță la imatinib. Majoritatea acestor pacienți prezentau un istoric îndelungat al LGC și de tratament anterior intensiv cu alte medicamente antineoplazice, inclusiv imatinib, hidroxiuree, interferon, iar unii au prezentat chiar eșec terapeutic al transplantului de organ (Tabelul 11). Cea mai mare valoare mediană a dozei anterioare de imatinib a fost de 600 mg/zi. Cea mai mare doză anterioară de imatinib a fost de ≥ 600 mg/zi în cazul a 74% din totalul pacienților, la 40% dintre pacienți administrându-se doze de imatinib de ≥ 800 mg/zi.

Tabelul 11 Caracteristicile istoricului LGC

	Faza cronică (n=321)	Faza accelerată (n=137)*
Valoarea mediană a duratei din momentul diagnosticului exprimată în luni (interval)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Rezistență	226 (70%)	109 (80%)
Intoleranță fără RCM	95 (30%)	27 (20%)
Valoarea mediană a duratei de tratament cu imatinib exprimată în zile (între a 25-a și a 75-a percentilă)	975 (519-1488)	857 (424-1497)
Tratament anterior cu hidroxiuree	83%	91%
Tratament anterior cu interferon	58%	50%
Transplant anterior de măduvă osoasă	7%	8%

* Informații lipsă privind starea de rezistență/intoleranță la imatinib pentru un pacient.

Pentru categoria de pacienți aflați în FC, obiectivul principal a fost răspunsul citogenetic major (RCM), definit ca eliminarea (RCC, răspuns citogenetic complet) sau reducerea semnificativă de <35% a metafazelor Ph+ (răspuns citogenetic parțial) din celulele hematopoietice Ph+. Pentru categoria de pacienți aflați în FC, răspunsul hematologic complet (RHC) a fost evaluat ca obiectiv secundar. Pentru categoria de pacienți aflați în FA, obiectivul principal a fost răspunsul hematologic (RH) general confirmat, definit fie ca răspuns hematologic complet, fie ca lipsa semnelor de leucemie sau trecerea pacientului în fază cronică.

Faza cronică

Rata RCM la cei 321 de pacienți aflați în FC a fost de 51%. La majoritatea celor care au prezentat răspuns terapeutic, RCM a fost obținut rapid, în decurs de 3 luni (mediana 2,8 luni) după începerea tratamentului cu nilotinib și a fost susținut. Valoarea mediană a duratei de obținere a RCC a fost puțin peste 3 luni (valoarea mediană 3,4 luni). Dintre pacienții care au obținut RCM, 77% (ÎI 95%: 70% - 84%) au menținut răspunsul la 24 luni. Valoarea mediană a duratei de obținere a RCM nu a fost atinsă. Dintre pacienții care au obținut RCC, 85% (ÎI 95%: 78% - 93%) au menținut răspunsul la 24 luni. Valoarea mediană a duratei de obținere a RCC nu a fost atinsă. La pacienții care prezentau RHC în momentul inițial RCM s-a obținut mai repede (1,9 luni față de 2,8 luni). Dintre pacienții care în momentul inițial se aflau în FC, dar nu prezentau RHC, la 70% s-a obținut RHC, valoarea mediană a duratei de obținere a RHC a fost de 1 lună, iar valoarea mediană a duratei RHC a fost de 32,8 luni. Rata estimată totală de supraviețuire la 24 de luni la pacienții LGC-FC a fost de 87%.

Faza accelerată

La cei 137 de pacienți aflați în FA, rata medie a RH confirmat a fost de 50%. La majoritatea celor care au prezentat răspuns terapeutic, RH a fost obținut rapid după începerea tratamentului cu nilotinib (mediana 1,0 lună) și a fost durabil (mediana duratei confirmată a RH a fost de 24,2 luni). Dintre pacienții care au obținut RH, 53% (ÎI 95%: 39% - 67%) au menținut răspunsul la 24 luni. Rata RCM a fost de 30% iar mediana timpului până în momentul obținerii răspunsului a fost de 2,8 luni. Dintre pacienții care au obținut RCM, 63% (ÎI 95%: 45% - 80%) au menținut răspunsul la 24 luni. Mediana duratei de obținere a RCM a fost de 32,7 luni. Rata estimată totală de supraviețuire la 24 de luni la pacienții LGC-FC a fost de 70%.

Ratele răspunsurilor din cadrul celor două brațe de tratament sunt raportate în Tabelul 12.

Tabelul 12 Răspuns în LGC

(Cea mai bună rată de răspuns)	Fază cronică			Accelerată		
	Intoleranță (n=95)	Rezistență (n=226)	Total (n=321)	Intoleranță (n=27)	Rezistență (n=109)	Total* (n=237)
Răspuns hematologic (%)						
Total (Î 95%)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Complet	87 (74-94)	65 (56-72)	70 ¹ (63-76)	37	28	30
ASL	-	-	-	7	10	9
Revenire la faza cronică	-	-	-	4	13	11
Răspuns citogenetic (%)						
Major (Î 95%)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Complet	41	35	37	22	19	20
Parțial	16	14	15	11	10	10

ASL = absența semnelor de leucemie/răspuns medular

¹ 114 pacienți aflați în FC au prezentat RHC în momentul inițial și, de aceea, nu au fost evaluabili din punct de vedere al răspunsului hematologic complet

* Informații lipsă privind starea de rezistență/intoleranță la imatinib pentru un pacient.

Datele privind eficacitatea administrării la pacienții cu LGC-CB nu sunt disponibile. Cele două brațe de tratament s-au inclus, de asemenea, în studiul de Fază II efectuat pentru investigarea Tasigna la un grup de pacienți aflați în FC și FA cărora li s-a efectuat tratament anterior intensiv, alcătuit din mai multe terapii care au inclus un medicament inhibitor de tirozin kinază în asociere cu imatinib. Dintre acești pacienți 30/36 (83%) prezentau rezistență dar nu intoleranță. La 22 de pacienți aflați în FC, la care sa evaluat eficacitatea terapeutică, nilotinib a determinat o rată a RCM de 32% și o rată a RHC de 50%. La 11 pacienți aflați în FA, la care s-a evaluat eficacitatea terapeutică, tratamentul a determinat o rată medie a RH de 36%.

După eșecul terapiei cu imatinib, la 42% dintre pacienții cu LGC în FC și la 54% dintre pacienții cu LGC în FA, care au fost investigați pentru evidențierea mutațiilor, s-au observat 24 mutații diferite ale BCR-ABL. S-a demonstrat eficacitatea Tasigna la pacienții care prezentau diverse mutații ale BCR-ABL asociate cu rezistență la imatinib, cu excepția celor care prezentau mutația T315I.

Înteruperea tratamentului la pacienți adulți cu LGC Ph+, în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib ca terapie de primă linie și care au obținut un răspuns molecular profund, susținut

Într-un studiu deschis, cu un singur braț de tratament, 215 pacienți adulți cu LGC Ph+, în fază cronică, tratați cu nilotinib ca tratament de primă linie timp de ≥ 2 ani, care au obținut MR4,5, conform măsurărilor efectuate cu testul Molecular MD MRDx BCR-ABL, au fost înrolați pentru a continua tratamentul cu nilotinib timp de încă 52 săptămâni (faza de consolidare cu nilotinib). 190 din 215 pacienți (88,4%) au intrat în faza TFR după obținerea unui răspuns molecular profund, susținut, în timpul fazei consolidate, definit conform criteriilor următoare:

- ultimele 4 evaluări trimestriale (efectuate la interval de 12 săptămâni) au fost de minimum MR4 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), și menținute timp de un an
- ultima evaluare fiind MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- nu mai mult de două evaluări care se încadrează între MR4.0 și MR4,5 (0,0032% IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS).

Criteriul principal de evaluare a fost procentul de pacienți cu RMM la 48 săptămâni de la începerea fazei TFR (luând în considerare orice pacient care a necesitat reinițierea tratamentului din cauza lipsei răspunsului la tratament).

Tabelul 13 Remisiunea bolii fără tratament după administrarea nilotinib în tratamentul de primă linie

Pacienți care au intrat în faza TFR	190	
săptămâni după începerea fazei TFR	48 săptămâni	264 săptămâni
pacienți care au rămas în RMM sau mai profund	98 (51,6%, [Î 95%: 44,2; 58,9])	79 ^[2] (41,6%, Î 95%: 34,5; 48,9)
Pacienți care au întrerupt definitiv faza TFR	93 ^[1]	109
din cauza pierderii RMM	88 (46,3%)	94 (49,5%)
din alte motive	5	15
Pacienți care au reînceput tratamentul după pierderea RMM	86	91
recâștigarea RMM	85 (98,8%)	90 (98,9%)
recâștigarea MR4.5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

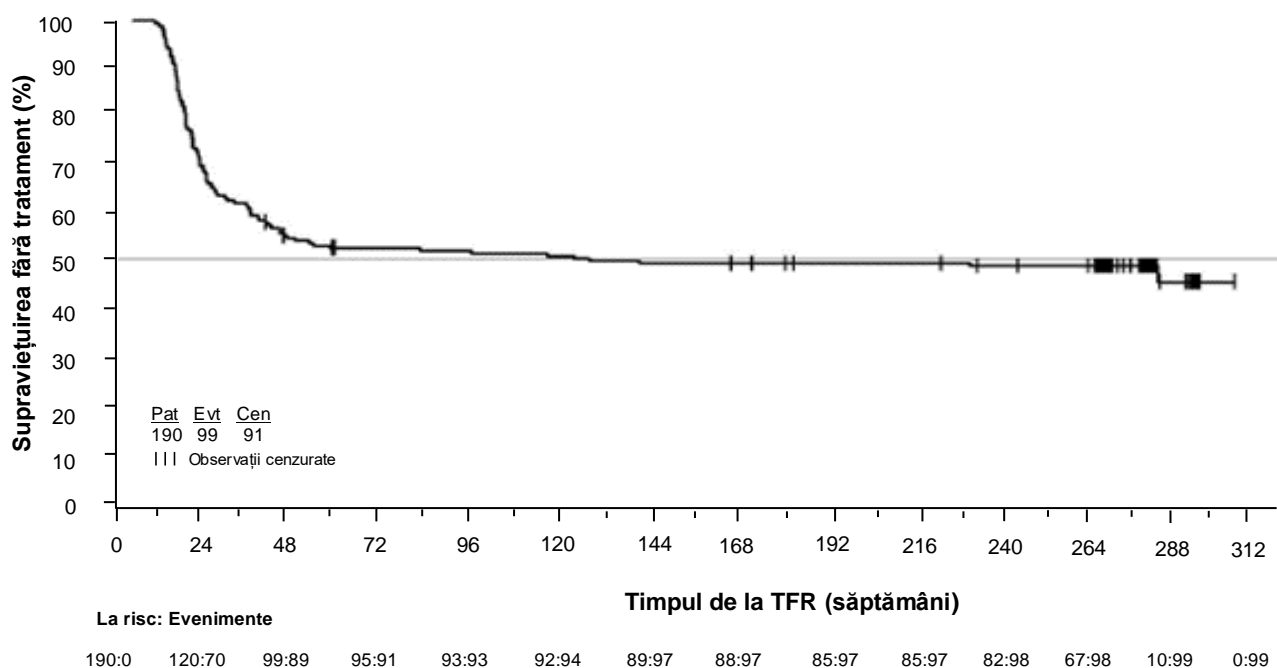
[1] Un pacient nu a pierdut RMM până în săptămâna 48, dar a întrerupt definitiv faza TFR.

[2] La 2 pacienți, evaluarea PCR nu a fost disponibilă în săptămâna 264, prin urmare, răspunsul lor nu a fost luat în considerare la analiza de centralizare a datelor din săptămâna 264.

Timpul până la care 50% dintre toți pacienții retratați au recâștigat RMM și MR4.5 a fost de 7, respectiv 12,9 săptămâni. Rata cumulativă a RMM, recâștigat la 24 săptămâni după reînceperea tratamentului a fost de 97,8% (89/91 pacienți) și a RM4.5 recâștigat la 48 săptămâni a fost de 91,2% (83/91 pacienți).

Estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii mediane fără tratament (TFS) a fost de 120,1 săptămâni (Î 95%: 36,9, nefiind estimată [NE]) (Figura 4); 91 din 190 pacienți (47,9%) nu au prezentat un eveniment TFS.

Figura 4 Estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii fără tratament după începerea TFR (set complet de analiză)



Înteruperea tratamentului la pacienții adulți cu LGC, în fază cronică, care au atins un răspuns molecular profund, susținut, la administrarea tratamentului cu nilotinib, după administrarea unui tratament anterior cu imatinib

Într-un studiu deschis, cu un singur braț de tratament, 163 pacienți adulți cu LGC Ph+, în faza cronică, cărora li s-au administrat inhibitori de tirozin kinază (TKI) timp de ≥ 3 ani (imatinib ca tratament inițial TKI timp de peste 4 săptămâni, fără MR4,5 documentat în timpul tratamentului cu imatinib la momentul schimbării tratamentului cu nilotinib, cărora li s-a administrat apoi tratament cu nilotinib timp de minimum doi ani) și care au atins MR4,5 la administrarea tratamentului cu nilotinib conform măsurătorilor efectuate cu testul MolecularMD MRDx BCR-ABL, au fost înrolați pentru a continua tratamentul cu nilotinib timp de încă 52 săptămâni (faza de consolidare cu nilotinib). 126 din 163 pacienți (77,3%) au intrat în faza TFR după ce au atins un răspuns molecular profund, susținut, în faza de consolidare, definit după criteriul următor:

- Ultimele 4 evaluări trimestriale (efectuate la interval de 12 săptămâni) nu au evidențiat nicio pierdere confirmată a MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS) pe parcursul unui an.

Criteriul principal a fost procentul de pacienți fără pierdere confirmată a MR4,0 sau pierderea RMM în 48 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Tabelul 14 Remisiunea bolii fără tratament după tratamentul cu nilotinib în urma terapiei prealabile cu imatinib

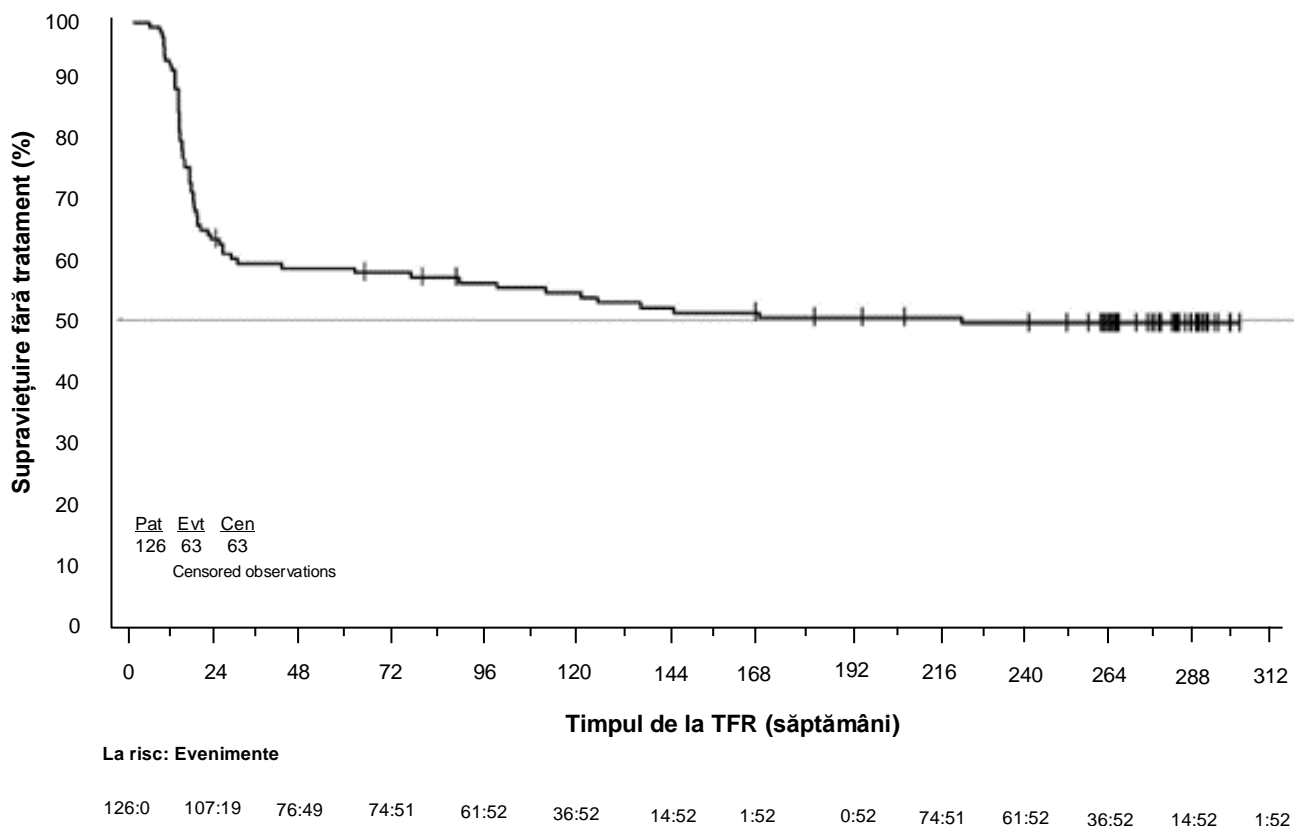
Pacienți care au intrat în faza TFR	126	
săptămâni după începerea fazei TFR	48 săptămâni	264 săptămâni
pacienți care au rămas în RMM, fără pierderea confirmată a MR4.0 și fără reînceperea administrării nilotinib	73 (57,9%, [Î 95%: 48,8; 66,7])	54 (42,9% [54/126, Î 95%: 34,1; 52,0])
Pacienți care au întrerupt definitiv faza TFR	53	74 ^[1]
din cauza pierderii confirmate a MR4.0 sau pierderii RMM	53 (42,1%)	61 (82,4%)
din alte motive	0	13
Pacienți care au reînceput tratamentul după pierderea RMM sau pierderea confirmată a MR4.0	51	59
recâștigarea MR4.0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
recâștigarea MR4.5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] doi pacienți au prezentat RMM (evaluare PCR) la 264 săptămâni, dar ulterior au întrerupt definitiv și nu au efectuat o altă evaluare PCR.

Timpul median Kaplan-Meier estimat în care s-a administrat nilotinib pentru redobândirea MR4,0 și MR4,5 a fost de 11,1 săptămâni (Î 95%: 8,1, 12,1), respectiv 13,1 săptămâni (Î 95%: 12,0, 15,9). Rata cumulativă a RM4 și RM4.5 recâștigat până la 48 săptămâni după reinițierea tratamentului a fost de 94,9% (56/59 pacienți), respectiv 91,5% (54/59 pacienți).

Estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii mediane fara tratament TFS este de 224 săptămâni (Î 95%: 39,9, NE) (Figura 5); 63 din 126 pacienți (50,0%) nu au prezentat un eveniment TFS.

Figura 5 Estimarea Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără tratament după începerea TFR (set complet de analiză)



Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nilotinib la pacienții copii și adolescenți cu LGC Ph+, în fază cronică, au fost investigate în două studii. Un total de 69 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani) fie cu CML Ph+ recent diagnosticată, în fază cronică (n=25), fie cu LGC Ph+ care prezintă rezistență la imatinib/dasatinib sau intoleranță la imatinib, în fază cronică (n=44), au administrat tratamentul cu nilotinib la o doză de 230 mg/m² de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg).

La populația totală de pacienți cu LGC, concentrația reală mediană a dozei a fost de 435,5 mg/m² și zi (interval: 149 până la 517 mg/m² și zi) și concentrația relativă mediană a dozei a fost de 94,7% (interval: 32 până la 112%). Patruzeci de pacienți (58,0%) au prezentat o concentrație relativă a dozei de peste 90%. Timpul median de administrare a tratamentului cu nilotinib a fost de 13,80 luni (interval: 0,7-30,9 luni).

La pacienții cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță, rata răspunsului molecular major (MMR; BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) a fost de 40,9% (ÎÎ 95%: 26,3, 56,8) la 12 cicluri, 18 pacienți fiind în MMR. La pacienții cu LGC recent diagnosticată, rata MMR a fost de 60,0% (ÎÎ 95%: 38,7, 78,9) la 12 cicluri, 15 pacienți atingând MMR. La pacienții cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță, rata MMR cumulată a fost de 47,7% până la ciclul 12. La pacienții cu LGC recent diagnosticați, rata MMR cumulată a fost de 64,0% până la ciclul 12.

Dintre cei 21 pacienți cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță, care au fost în MMR, în orice moment de pe durata tratamentului, timpul median până la primul MMR a fost de 2,76 luni (ÎÎ 95%: 0,03, 5,55). Pentru cei 17 pacienți cu LGC recent diagnosticați, care au atins MMR, timpul median până la primul MMR a fost de 5,55 luni (ÎÎ 95%: 5,52, 5,75).

Dintre pacienții cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță, procentajul de pacienți care au atins BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS (MR4.0) până la data centralizării a fost de 11,4%, în timp ce 4,5% dintre pacienți au atins BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS (MR4.5). Dintre pacienții recent diagnosticați, procentajul de pacienți care au atins MR4.0 a fost de 32%, în timp ce 28,0% au atins MR4.5.

Niciunul dintre cei 21 pacienți cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță, care au fost în MMR în timpul tratamentului, nu confirmaseră pierderea MMR. Dintre cei 17 pacienți recent diagnosticați cu LGC, care au atins MMR, un pacient confirmase pierderea MMR (pacientul a pierdut CHR din cauza unei creșteri a numărului de bazofile, totuși, nu a progresat la AP/BC).

Un pacient cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță, a progresat la AP/BC după aproximativ 10 luni de tratament.

În ambele studii, nu au fost raportate decese în timpul administrării tratamentului sau după întreruperea tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime ale nilotinibului se obțin la 3 ore după administrarea orală. După administrare orală, absorbția nilotinibului a fost de aproximativ 30%. Nu s-a stabilit biodisponibilitatea absolută a nilotinibului. Comparativ cu o soluție orală (pH de 1,2 la 1,3), biodisponibilitatea relativă a capsulei de nilotinib este de aproximativ 50%. La voluntarii sănătoși, în cazul administrării Tasigna în timpul consumului de alimente, C_{max} și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) ale nilotinibului sunt crescute cu 112% și, respectiv, 82%, comparativ cu cele obținute în condiții de repaus alimentar. Administrarea Tasigna la 30 minute sau 2 ore după consumul de alimente a avut ca efect creșterea biodisponibilității nilotinibului cu 29% sau, respectiv, 15% (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Absorbția nilotinibului (biodisponibilitate relativă) poate fi redusă cu aproximativ 48% și 22% la pacienții cu gastrectomie totală, respectiv parțială.

Distribuire

Raportul concentrațiilor din sânge față de cele din plasmă ale nilotinibului este de 0,71. Conform studiilor *in vitro*, legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de aproximativ 98%.

Metabolizare

Principalele căi de metabolizare identificate la subiecții sănătoși sunt oxidarea și hidroxilarea. Nilotinibul este principalul compus circulant decelat în ser. Niciunul dintre metaboliți nu contribuie la activitatea farmacologică a nilotinibului. Nilotinibul este metabolizat, în principal, de către CYP3A4 și, posibil, în mai mică măsură, de către CYP2C8.

Eliminare

După administrarea la subiecții sănătoși a unei doze de nilotinib marcat radioactiv, peste 90% din doza administrată s-a eliminat în decurs de 7 zile, în principal în materiile fecale (94% din doza administrată). Medicamentul sub formă nemetabolizată a constituit 69% din doza eliminată.

Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare estimat conform profilului farmacocinetic al dozelor multiple în cazul administrării zilnice a fost de aproximativ 17 ore. Variabilitatea de la un pacient la altul a parametrilor farmacocinetici ai nilotinibului a fost de amploare moderată până la înaltă.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la nilotinib la starea de echilibru a fost dependentă de doză, în cazul administrării zilnice a dozelor unice mai mari de 400 mg creșterile expunerii sistemice fiind mai puțin decât proporționale cu doza administrată. În cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi, la starea de echilibru, expunerea sistemică zilnică la nilotinib a fost cu 35% mai mare decât cea determinată de administrarea zilnică a dozei unice de 800 mg. Expunerea sistemică (ASC) la nilotinib, la starea de echilibru, la un nivel de dozare de 400 mg de două ori pe zi a fost cu aproximativ 13,4% mai mare decât la un nivel de dozare de 300 mg de două ori pe zi. Concentrațiile medii și maxime de nilotinib într-un interval de 12 luni au fost cu aproximativ 15,7% și 14,8% mai mari decât după administrarea dozelor de 400 mg de două ori pe zi în comparație cu 300 mg de două ori pe zi. Nu a existat nicio creștere relevantă a expunerii la nilotinib în cazul creșterii dozei de la 400 mg de două ori pe zi la 600 mg de două ori pe zi.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru s-au obținut în principal în ziua 8. Creșterea expunerii serice la nilotinib dintre cea determinată de prima doză administrată și cea observată la starea de echilibru a fost de aproximativ 2 ori în cazul administrării zilnice în doză unică și de 3,8 ori în cazul administrării de două ori pe zi.

Studii de biodisponibilitate/bioechivalență

S-a arătat că administrarea unei doze unice de 400 mg nilotinib, utilizându-se 2 capsule a 200 mg, cu dizolvarea conținutului fiecărei capsule într-o linguriță de suc gros de mere, este bioechivalentă cu administrarea unei doze unice de 2 capsule intacte de 200 mg.

Copii și adolescenți

În urma administrării nilotinib la pacienții copii și adolescenți la o doză de 230 mg/m² de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg), expunerea la starea de echilibru și clearance-ul nilotinibului au fost similare (mai puțin de duble) cu cele la pacienții adulți tratați cu 400 mg de două ori pe zi. Expunerea farmacocinetică a nilotinibului după administrarea de doze unice sau multiple a părut comparabilă la pacienții copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 10 ani și ≥ 10 ani și sub 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nilotinibul a fost evaluat în studii de siguranță farmacologică, toxicitate după dozelor repetate, genotoxicitate, toxicitate asupra funcției de reproducere, fototoxicitate și carcinogeneză (la șobolan și șoarece).

Studii privind farmacologia de siguranță

Nilotinibul nu a determinat efecte asupra SNC sau asupra funcției respiratorii. Studiile *in vitro* de siguranță cardiacă au demonstrat semnalarea încă din faza preclinică a prelungirii intervalului QT, pe baza blocării de către nilotinib a curenților hERG și a prelungirii duratei potențialului de acțiune în cadrul modelului de studiu cu inimă de iepure izolată. Nu s-au observat efecte în cazul determinărilor ECG la câinii și maimuțele cărora li s-a administrat tratament timp de până la 39 săptămâni sau într-un studiu special de telemetrie efectuat la câini.

Studii privind toxicitatea la doze repetate

Studiile de toxicitate cu administrarea de dozele repetate efectuate la câini, pe durata a până la 4 săptămâni, și la maimuțele macac (*Cynomolgus*), pe durata a până la 9 luni, au indicat ficatul ca principalul organ țintă a toxicității determinate de nilotinib. Modificările au inclus intensificarea activității alanin-aminotransferazei și a fosfatazei alcaline și aspecte histopatologice (în principal hiperplazia/hipertrofia celulelor sinusoidale sau celulelor Kupffer, hiperplazia ductelor biliare și fibroză periportală). În general, modificările biochimice au fost reversibile în totalitate după o perioadă de întrerupere a administrării de patru săptămâni, în timp ce modificările histologice s-au dovedit a fi parțial reversibile. Expunerile determinate de cele mai mici doze după administrarea cărora s-au putut observa efectele hepatice au fost mai mici decât expunerea observată la om după administrarea dozei de 800 mg/zi. La șoarecii sau șobolani la care sa administrat tratament timp de până la 26 săptămâni s-au observat doar modificări hepatice minore. La șobolani, câini și maimuțe s-au observat creșteri de regulă reversibile ale colesterolemiei.

Studii de genotoxicitate

Studiile de genotoxicitate efectuate *in vitro* la modele de studiu bacteriene precum și cele efectuate *in vitro* și *in vivo* la modele de studiu de mamifere, cu sau fără activare metabolică, nu au evidențiat niciun semn care să demonstreze potențialul nilotinibului de determinare a mutagenzei.

Studii de carcinogenitate

În cadrul unui studiu de carcinogeneză la șobolan, cu durata de 2 ani, organul țintă principal afectat de leziuni non-neoplazice a fost uterul (dilatare, ectazie vasculară, hiperplazie celulelor endoteliale, inflamare și/sau hiperplazie epitelială). Nu au existat dovezi de carcinogeneză la administrarea nilotinib în doze de 5, 15 și 40 mg/kg și zi. Expunerile (din punctul de vedere al ASC) la cel mai ridicat nivel al dozei au reprezentat aproximativ 2 până la 3 ori expunerea zilnică la stare de echilibru la om (pe baza ASC) la nilotinib administrat în doză de 800 mg/zi.

Într-un studiu privind carcinogenza, la șoarece Tg.rasH2, cu durata de 26 săptămâni, în care nilotinib a fost administrat în doze de 30, 100 și 300 mg/kg și zi, au fost detectate papiloame/carcinoame cutanate la administrarea dozei de 300 mg/kg, reprezentând aproximativ de 30 până la 40 ori (pe baza ASC) nivelul de expunere umană la doza maximă aprobată de 800 mg/zi (administrată în doze de 400 mg de două ori pe zi). Nivelul la care nu s-au observat efecte pentru leziunile neoplazice cutanate a fost de 100 mg/kg și zi, reprezentând aproximativ de 10 până la 20 ori nivelul de expunere umană la doza maximă aprobată de 800 mg/zi (administrată în doze de 400 mg de două ori pe zi). Organele principale țintă pentru leziuni non-neoplazice au fost pielea (hiperplazie epitelială), creșterea dinților (degenerare/atrofie a smalțului incisivilor superiori și inflamația gingiilor/epiteliului odontogenic al incisivilor) și timusul (incidență crescută și/sau scăderea gravă a numărului de limfocite).

Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și studii de fertilitate

Nilotinibul nu determină efecte teratogene, dar a determinat embrio și fetotoxicitate în cazul administrării dozelor care au determinat, de asemenea, maternotoxicitate. Atât în studiile de fertilitate, în care s-a administrat tratament atât masculilor cât și femelelor, cât și în studiile de embriotoxicitate, în care s-a administrat tratament femelelor, s-a observat creșterea incidenței avorturilor post-nidare. În studiile de embriotoxicitate efectuate la șobolani s-au observat embrio-letalitate și afectare fetală (în principal greutate fetală scăzută, fuziune prematură a oaselor faciale (fuziune între mandibulă și zigomatic), anomalii viscerale și scheletice), iar în cele efectuate la iepuri s-au observat creșterea incidenței resorbției fetale și anomalii scheletice. În cadrul unui studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală la șobolani, expunerea maternă la nilotinib a determinat reducerea greutății corporale a puilor asociată cu modificări ale parametrilor de dezvoltare fizică, precum și indici reduși de împerechere și fertilitate la pui. Expunerea la nilotinib a femelelor, cuprinsă în intervalul valorilor la care nu se observă reacții adverse, a fost, în general, mai mică sau egală cu cea observată la om în cazul administrării dozei de 800 mg/zi.

Nu au fost observate efecte asupra numărului de spermatozoizi/motilitate sau asupra fertilității la șobolani masculi și femele până la cea mai mare doză testată, aproximativ de 5 ori doza recomandată la om.

Studii la animalele tinere

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea juvenilă, nilotinib a fost administrat prin gavaj oral la puii de șobolani din prima săptămână post-partum până la vârsta de tânăr adult (ziua 70 post-partum) la doze de 2, 6 și 20 mg/kg și zi. Pe lângă parametrii standard ai studiului, au fost efectuate evaluări ale reperelor de dezvoltare, efecte asupra SNC, împerecherii și fertilității. Pe baza unei scăderi în greutate la ambele sexe și a unei separări întârziate a prepuțului la masculi (care poate fi asociată cu scăderea în greutate), valoarea la care nu se observă reacții adverse la șobolanii tineri a fost considerată a fi cea de 6 mg/kg și zi. Puii nu au prezentat o sensibilitate crescută la nilotinib față de adulți. În plus, profilul de toxicitate la puii de șobolani a fost comparabil cu cel observat la șobolanii adulți.

Studii de fototoxicitate

S-a dovedit că nilotinibil absoarbe radiațiile luminoase din spectrul UV-B și UV-A, se distribuie la nivelul pielii și că, *in vitro*, posedă potențial fototoxic, dar, *in vivo*, nu s-a observat astfel de efect. De aceea, se consideră că riscul ca nilotinibil să determine fotosensibilizare la pacienți este foarte mic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Tasigna 50 mg capsule

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat
Crospovidonă tip A
Poloxamer 188
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

Cerneală pentru inscripționare

Șelac
Oxid negru de fer (E172)
Propilen glicol
Hidroxid de amoniu

Tasigna 200 mg hard capsules

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat
Crospovidonă tip A
Poloxamer 188
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Capsula

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fier (E172)

Oxid galben de fier (E172)

Cerneală de inscripționare

Șelac (E904)

Alcool deshidratat

Alcool izopropilic

Butil alcool

Propilen glicol

Soluție puternică de amoniac

Hidroxid de potasiu

Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tasigna este disponibil în următoarele dimensiuni de ambalaje:

Tasigna 50 mg capsule

Blistere PVC-PVDC/Al

- Ambalaj conținând 120 (3 cutii a câte 40) capsule.

Tasigna 200 mg capsule

Blistere PVC-PVDC/Al

- Ambalaje comerciale conținând 28 de capsule într-o cutie.
- Ambalaje comerciale conținând 28 de capsule (7 blistere zilnice, fiecare conținând 4 capsule) sau 40 de capsule (5 blistere, fiecare conținând 8 capsule).
- Ambalaje colective conținând 112 (4 cutii a câte 28) capsule.
- Ambalaje colective conținând 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule, 120 (3 ambalaje a câte 40) capsule sau 392 (14 ambalaje a câte 28) capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tasigna 50 mg capsule

EU/1/07/422/015

Tasigna 200 mg capsule

EU/1/07/422/001

EU/1/07/422/003

EU/1/07/422/007-008

EU/1/07/422/011-012

EU/1/07/422/014

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 septembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasigna 150 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă conține nilotinib 150 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

Excipient cu efect cunoscut

O capsulă conține lactoză lactoză monohidrat 117,08 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Pulbere de culoare albă până la gălbuie, în capsule gelatinoase, opace, de culoare roșie, mărimea 1, cu o inscripție axială de culoare neagră „NVR/BCR”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tasigna este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți și copii și adolescenți cu leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia, recent diagnosticată, în fază cronică,
- pacienților copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară care a inclus imatinib.

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie începută de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul pacienților cu LGC.

Doze

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

Doze la pacienții adulți cu LGC, cu cromozom Philadelphia

Doza recomandată este de 300 mg de două ori pe zi.

Pentru o doză de 400 mg o dată pe zi (vezi ajustările dozei de mai jos), sunt disponibile capsule de 200 mg.

Doze la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia

Dozele la pacienții copii și adolescenți sunt individualizate în funcție de suprafața corporală (mg/m^2). Doza recomandată de nilotinib este de $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi Tabelul 1). Pot fi combinate capsule Tasigna de concentrații diferite pentru a se obține doza dorită.

Nu există experiență privind tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani. Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.

Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ de două ori pe zi la copii și adolescenți

Suprafață corporală (SC)	Doza în mg (de două ori pe zi)
Până la $0,32 \text{ m}^2$	50 mg
$0,33 - 0,54 \text{ m}^2$	100 mg
$0,55 - 0,76 \text{ m}^2$	150 mg
$0,77 - 0,97 \text{ m}^2$	200 mg
$0,98 - 1,19 \text{ m}^2$	250 mg
$1,20 - 1,41 \text{ m}^2$	300 mg
$1,42 - 1,63 \text{ m}^2$	350 mg
$\geq 1,64 \text{ m}^2$	400 mg

Pacienți adulți cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib ca tratament de primă intenție și care au obținut răspuns molecular profund, susținut (MR4,5)

Poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții adulți eligibili, cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, timp de minimum 3 ani, dacă răspunsul molecular profund este susținut timp de minimum un an, imediat înainte de întreruperea tratamentului. Întreruperea tratamentului cu nilotinib trebuie inițiată de un medic cu experiență în tratarea pacienților cu LGC (vezi pct. 4.4 și 5.1).

La pacienții eligibili, care întrerup administrarea nilotinib, nivelurile transcriptazei BCR-ABL și hemoleucograma completă diferențială trebuie monitorizate lunar, timp de un an, apoi, la interval de 6 săptămâni în al doilea an și, ulterior, la interval de 12 săptămâni. Monitorizarea nivelurilor transcriptazei BCR-ABL trebuie efectuată împreună cu un test de diagnosticare cantitativ, validat pentru a măsura nivelurile de răspuns molecular pe Scala Internațională (SI), cu o sensibilitate de minimum MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ SI).

La pacienții care pierd MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ SI), dar nu și RMM (RMM=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ SI) pe durata etapei în care nu se administrează tratament, nivelurile transcriptazei BCR-ABL trebuie monitorizate la interval de 2 săptămâni, până când acestea revin într-un interval între MR4 și MR4,5. Pacienții la care se mențin nivelurile BCR-ABL între RMM și MR4 la minimum 4 măsurători consecutive pot reveni la schema inițială de monitorizare.

La pacienții la care se pierde RMM trebuie să se reinițieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de la momentul la care se cunoaște că a avut loc pierderea remisiunii. Tratamentul cu nilotinib trebuie reinițiat cu o doză de 300 mg , administrată de două ori pe zi sau cu o doză mai mică, de 400 mg , administrată o dată pe zi, dacă pacientul a utilizat o doză redusă înainte de întreruperea tratamentului. Pacienților cărora li se reinițiază administrarea nilotinib trebuie să li se monitorizeze lunar nivelurile transcriptazei BCR-ABL până se restabilește RMM și, ulterior, la interval de 12 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Ajustări sau modificări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Tasigna și/sau reducerea dozei ca urmare a apariției manifestărilor toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de leucemia deja existentă (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2 Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

Pacienți adulți cu LGC, recent diagnosticată, în fază cronică în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi	NAN* $<1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Tratamentul cu nilotinib trebuie întrerupt și trebuie monitorizată hemoleucograma.2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN $>1,0 \times 10^9/l$ și /sau numărul de trombocite $>50 \times 10^9/l$.3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
Pacienți copii și adolescenți, recent diagnosticați cu LGC, în fază cronică, tratați cu 230 mg/m ² de două ori pe zi, și cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică, tratați cu 230 mg/m ² de două ori pe zi	NAN* $<1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Tratamentul cu nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată.2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN $>1,5 \times 10^9/l$ și /sau numărul de trombocite $>75 \times 10^9/l$.3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 230 mg/m² o dată pe zi.4. Dacă apare orice eveniment după scăderea dozei, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

*NAN = numărul absolut de neutrofile

Dacă apar manifestări de toxicitate non-hematologică, moderate sau severe, semnificative clinic, trebuie întreruptă administrarea și pacienții trebuie monitorizați și tratați ca atare. Dacă doza anterioară a fost de 300 mg de două ori pe zi la pacienții adulți sau de 230 mg/m² de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți, aceasta poate fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, la pacienții adulți, și prin administrarea dozei de 230 mg/m² o dată pe zi, la pacienții copii și adolescenți, după remisiunea manifestărilor toxice. Dacă doza anterioară a fost 400 mg o dată pe zi la pacienții adulți sau 230 mg/m² o dată pe zi la pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creșterea din nou a dozei la 300 mg de două ori pe zi la pacienții adulți sau de 230 mg/m² de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți.

Creșteri ale valorilor lipazemiei: În cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, la pacienții adulți trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului. La pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie întrerupt până când evenimentul revine la gradul ≤ 1 . Ulterior, dacă doza inițială a fost de 230 mg/m² de două ori pe zi, tratamentul poate fi reluat la o doză de 230 mg/m² o dată pe zi. Dacă doza inițială a fost de 230 mg/m² o dată pe zi, tratamentul trebuie întrerupt. Valorile lipazemiei trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic (vezi pct. 4.4).

Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice: În cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, la pacienții adulți trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului. În cazul creșterii valorilor bilirubinemiei la gradul ≥ 2 sau creșterilor concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice la gradul ≥ 3 la pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie întrerupt până când nivelurile revin la gradul ≤ 1 . Ulterior, dacă doza inițială a fost de 230 mg/m² de două ori pe zi, tratamentul poate fi reluat la 230 mg/m² o dată pe zi. Dacă doza inițială a fost de 230 mg/m² o dată pe zi și revenirea la gradul ≤ 1 durează peste 28 zile, tratamentul trebuie întrerupt. Valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Aproximativ 12% din subiecții înrolați în studiul clinic au fost persoane cu vârstă de peste 65 ani. Nu s-au observat diferențe majore în ceea ce privește profilul de eficacitate și siguranță la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani comparativ cu cel observat la adulții cu vârsta cuprinsă între 18-65 ani.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii clinice la pacienții cu insuficiență renală.

Deoarece nilotinibul și metaboliții săi nu sunt excretați pe cale renală, nu se anticipează o scădere a clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică are un efect minor asupra farmacocineticii nilotinib. Ajustarea dozei nu este considerată necesară la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.4).

Tulburări cardiace

S-au exclus din studiile clinice pacienții cu boală cardiacă necontrolată terapeutic sau semnificativă (de exemplu, infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină pectorală instabilă sau bradicardie semnificativă clinic). Este necesară precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate creșteri ale nivelului colesterolului total în timpul tratamentului cu nilotinib (vezi pct. 4.4). Profilul lipidic trebuie stabilit înainte de inițierea tratamentului cu nilotinib, evaluat în lunile 3 și 6 după inițierea tratamentului și cel puțin anual în timpul tratamentului de lungă durată.

Au fost raportate creșteri ale nivelului glicemiei în timpul tratamentului cu nilotinib (vezi pct. 4.4). Profilul glicemic trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu nilotinib și monitorizat în timpul tratamentului.

Copii și adolescenți

Au fost stabilite siguranța și eficacitatea Tassigna la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2). Nu există experiență la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani sau la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în faza accelerată sau în faza de criză blastică. Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.

Mod de administrare

Tassigna trebuie luat de două ori pe zi, la un interval de aproximativ 12 ore și nu trebuie administrat împreună cu alimente. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Nu trebuie să se consume alimente timp de 2 ore înainte de administrarea dozei și cel puțin o oră după aceea.

Pentru pacienții care nu pot înghiți capsulele, conținutul fiecărei capsule poate fi dizolvat într-o linguriță de suc gros de mere (piure de mere) și trebuie luat imediat. Nu trebuie utilizat mai mult de o linguriță de suc gros de mere și nu trebuie utilizat alt aliment decât sucul de mere (vezi pct. 4.4 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

Tratamentul cu nilotinib se asociază cu trombocitopenie, neutropenie și anemie (gradul 3-4 conform Criteriilor Uzuale de Toxicitate ale National Cancer Institute). Trebuie efectuată hemoleucograma la intervale de două săptămâni în primele 2 luni și apoi lunar sau așa cum o necesită starea clinică. În general, mielosupresia a fost reversibilă și, de obicei, controlabilă în urma întreruperii temporare a administrării Tasigna sau a reducerii dozei (vezi pct. 4.2).

Prelungirea intervalului QT

Conform măsurărilor intervalului QT pe ECG de suprafață, s-a dovedit că nilotinib determină prelungirea repolarizării cardiace ventriculare într-un manieră dependentă de concentrație la pacienții adulți și copii și adolescenți.

În studiul de Fază III efectuat la pacienți cu LGC recent diagnosticată, în fază cronică, cărora li se administrează 300 mg nilotinib de două ori pe zi, modificarea față de valoarea inițială a valorii medii la starea de echilibru a intervalului QTcF ponderată în funcție de timp a fost de 6 msec. Niciun pacient nu a prezentat un interval QTcF >480 msec. Nu s-a observat apariția episoadelor de torsadă a vârfulor.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, la care expunerile sistemice la medicament au fost comparabile cu cele observate la pacienți, modificarea față de valoarea inițială a valorii medii a intervalului QTcF ponderat în funcție de timp, calculată prin excluderea rezultatelor obținute în cazul administrării placebo, a fost de 7 msec ($\bar{I} \pm 4$ msec). La niciun subiect nu s-au observat valori ale QTcF >450 msec. Pe lângă aceasta, în timpul desfășurării studiului, nu s-au observat cazuri de aritmii semnificative clinic. Nu s-au observat, în special, episoade de torsadă a vârfulor (tranzitorie sau susținută).

Atunci când nilotinibul este utilizat în mod greșit în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și/sau cu medicamente despre care se știe că au potențial de prelungire a intervalului QT și/sau cu alimente poate să apară prelungirea semnificativă a intervalului QT (vezi pct. 4.5). Prezența hipokaliemiei sau hipomagneziemiei poate crește și mai mult acest efect. Prelungirea intervalului QT poate expune pacienții la riscul evoluției letale.

Tasigna trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă sau care au risc semnificativ de apariție a prelungirii intervalului QT, cum sunt cei:

- cu prelungire congenitală importantă a intervalului QT
- cu boală cardiacă necontrolată terapeutic sau semnificativă, în această categorie fiind incluși cei cu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină pectorală instabilă □ sau bradicardie semnificativă clinic.
- care utilizează medicamente antiaritmice sau alte substanțe care determină prelungirea intervalului QT.

Se recomandă monitorizarea atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc și efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum și după cum este indicat clinic. Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea Tasigna și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

Moarte subită

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente (0,1 până la 1%) de moarte subită la pacienții cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la tratamentul cu imatinib, în fază cronică sau accelerată, la care se administrează Tasigna și care au antecedente de boală cardiacă sau factori semnificativi de risc cardiac. Comorbiditățile, pe lângă afecțiunea malignă, au fost, de asemenea, deseori prezente precum și administrarea concomitentă de medicamente. Este posibil ca anomaliile ventriculare de repolarizare să fie factori care contribuie la aceasta. Nu au fost raportate cazuri de moarte subită în cadrul studiului de fază III la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică.

Retenție lichidiană și edem

Într-un studiu de fază III la pacienții recent diagnosticați cu LGC, s-au observat mai puțin frecvent (0,1 la 1%) forme severe de retenție lichidiană asociată medicamentului, cum sunt efuziune pleurală, edem pulmonar și efuziune pericardică. În raportările de după punerea pe piață au fost observate evenimente similare. Luarea în greutate, rapidă și neașteptată, trebuie investigată cu atenție. Dacă, în timpul tratamentului cu nilotinib, apar semne de retenție lichidiană severă, trebuie evaluată etiologia acesteia, iar pacienții trebuie tratați corespunzător (vezi pct. 4.2 pentru instrucțiuni privind tratarea toxicităților non-hematologice).

Evenimente cardiovasculare

Evenimente cardiovasculare au fost raportate într-un studiu randomizat, de fază III, la pacienții recent diagnosticați cu LGC, și observate în raportări de după punerea pe piață. În acest studiu clinic, cu o durată mediană a tratamentului de 60,5 luni, evenimentele cardiovasculare de grad 3-4 au inclus boală arterială periferică ocluzivă (1,4% și 1,1% la 300 mg, respectiv 400 mg nilotinib de două ori pe zi), boală cardiacă ischemică (2,2% și 6,1% la 300 mg, respectiv 400 mg nilotinib de două ori pe zi) și evenimente cerebrovasculare ischemice (1,1% și 2,2% la 300 mg, respectiv 400 mg nilotinib de două ori pe zi). Pacienților trebuie să li se recomande să solicite asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome acute de evenimente cardiovasculare. Status-ul cardiovascular al pacienților trebuie evaluat, iar factorii de risc cardiovascular monitorizați și tratați în mod activ în timpul tratamentului cu nilotinib în conformitate cu recomandările standard. Trebuie prescris tratament corespunzător pentru abordarea factorilor de risc cardiovascular (vezi pct 4.2 pentru instrucțiuni privind tratarea toxicităților non-hematologice).

Reactivarea hepatitei B

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus, după ce li s-au administrat inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale.

Înainte de inițierea tratamentului cu nilotinib, pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB. Este necesară consultarea unor specialiști în boli hepatice și în tratarea hepatitei B înainte de inițierea tratamentului la pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (inclusiv la cei cu boală activă) și la pacienții care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu nilotinib trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea specială a pacienților adulți cu LGC Ph+, în fază cronică, care au obținut un răspuns molecular profund, susținut

Eligibilitate pentru întreruperea tratamentului

Pacienții eligibili pentru care există confirmarea că exprimă transcriptaza BCR-ABL specifică, e13a2/b2a2 sau e14a2/b3a2, pot fi luați în considerare pentru întreruperea tratamentului. Pacienții trebuie să aibă transcriptaza BCR-ABL specifică pentru a permite cuantificarea BCR-ABL, evaluarea profunzimii răspunsului molecular și stabilirea unei posibile pierderi a remisiunii moleculare după întreruperea tratamentului cu nilotinib.

Monitorizarea pacienților care au întrerupt tratamentul

Monitorizarea frecventă a nivelurilor transcriptazei BCR-ABL la pacienții eligibili pentru întreruperea tratamentului trebuie efectuată cu ajutorul unui test de diagnosticare cantitativ, validat pentru a măsura nivelurile răspunsului molecular, cu o sensibilitate de minimum MR4,5 ($MR_{4,5} = BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ SI). Nivelurile transcriptazei BCR-ABL trebuie evaluate înaintea și în timpul întreruperii tratamentului (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pierderea răspunsului molecular major ($RMM = BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$ SI) va determina reinițierea tratamentului în decurs de 4 săptămâni de la momentul la care se cunoaște că a avut loc pierderea remisiunii. Remisiunea moleculară poate apărea în timpul fazei în care nu se administrează tratament și nu sunt disponibile încă date privind rezultatele pe termen lung. Prin urmare, este esențial să se efectueze monitorizarea frecventă a nivelurilor transcriptazei BCR-ABL și a hemoleucogramei complete diferențiale pentru detectarea pierderii posibile a remisiunii (vezi pct. 4.2). La pacienții care nu obțin RMM la trei luni de la reinițierea tratamentului, trebuie efectuat testul mutației domeniului kinazei BCR-ABL.

Analize de laborator și monitorizare

Lipide sanguine

În cadrul unui studiu de fază III efectuat la pacienții recent diagnosticați cu LGC, 1,1% dintre pacienții tratați cu 400 mg de nilotinib administrat de două ori pe zi au prezentat o creștere a nivelului colesterolului total la gradul 3-4; cu toate acestea, nu au fost observate creșteri la gradul 3-4 în cadrul grupului în care s-au administrat 300 mg de nilotinib de două ori pe zi (vezi pct. 4.8). Se recomandă stabilirea profilurilor lipidice înainte de începerea tratamentului cu nilotinib, evaluat în lunile 3 și 6 după inițierea tratamentului și cel puțin anual în timpul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.2). Dacă este necesară administrarea unui inhibitor al reductazei HMG-CoA (o substanță care reduce cantitatea de lipide), vă rugăm vedeți pct. 4.5 înainte de inițierea tratamentului deoarece anumiți inhibitori ai reductazei HMG-CoA sunt, de asemenea, metabolizați prin intermediul CYP3A4.

Glicemie

În cadrul unui studiu de fază III efectuat la pacienții recent diagnosticați cu LGC, 6,9% și 7,2% dintre pacienții tratați cu nilotinib 400 mg și nilotinib 300 mg de două ori pe zi au prezentat o creștere de gradul 3-4 a glicemiei. Se recomandă evaluarea valorilor glicemiei înainte de începerea tratamentului cu Tasigna și monitorizarea în timpul tratamentului conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2). Dacă rezultatele testelor confirmă beneficiile tratamentului, medicii trebuie să urmeze standardele locale de practică și recomandările privind tratamentul.

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu trebuie să se administreze Tasigna în asociere cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 (categorie în care sunt incluse ketoconazolul, itraconazolul, voriconazolul, claritromicina, telitromicina, ritonavirul precum și alte medicamente). În cazul în care este necesar tratamentul cu oricare dintre aceste medicamente, se recomandă întreruperea terapiei cu nilotinib, dacă acest lucru este posibil (vezi pct. 4.5). Dacă nu este posibilă întreruperea temporară a tratamentului, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului pentru observarea promptă a apariției prelungirii intervalului QT (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2).

Utilizarea concomitentă a nilotinib cu medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul sau preparate pe bază de sunătoare) poate determina reducerea expunerii sistemice la nilotinib într-o măsură relevantă clinic. De aceea, la pacienții care utilizează nilotinib, trebuie aleasă utilizarea concomitentă a altor medicamente cu potențial mai scăzut de inducere a CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Efectul alimentelor

Alimentele determină creșterea biodisponibilității nilotinibului. Tassigna nu trebuie administrat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2 și 4.5) și trebuie administrat la 2 ore după masă. Nu trebuie să se consume alimente timp de cel puțin o oră după administrarea dozei. Nu trebuie să se consume suc de grepfrut sau alte alimente despre care se știe că inhibă CYP3A4. Pentru pacienții care nu pot înghiți capsulele, conținutul fiecărei capsule poate fi dizolvat într-o linguriță de suc gros de mere (piure de mere) și trebuie luat imediat. Nu trebuie utilizat mai mult de o linguriță de suc gros de mere și nu trebuie utilizat alt aliment decât sucul de mere (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică are un efect minor asupra farmacocineticii nilotinib. Administrarea de nilotinib în doză unică de 200 mg a condus la creșteri ale ASC de 35%, 35% și 19% la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, comparativ cu un grup de control format din subiecți cu funcție hepatică normală. Valoarea estimată a C_{max} la starea de echilibru a nilotinib a înregistrat o creștere de 29%, 18% și, respectiv, 22%. S-au exclus din studiile clinice pacienții cu valori ale alanin transaminazei (ALT) și/sau ale aspartat transaminazei (AST) $>2,5$ ori (sau >5 ori, dacă această creștere este determinată de boală) decât limita superioară a valorilor normale și/sau cu bilirubinemie totală $>1,5$ ori decât limita superioară a valorilor normale. Metabolizarea nilotinibului este, în principal, hepatică. De aceea, pacienții cu insuficiență hepatică pot prezenta o expunere crescută la nilotinib și trebuie tratați cu precauție (vezi pct. 4.2).

Lipazemie

S-au observat creșteri ale lipazemiei. Se recomandă efectuarea cu precauție a tratamentului la pacienții cu antecedente patologice de pancreatită. În cazul în care creșterile valorii lipazei serice sunt însoțite de simptome abdominale, administrarea nilotinib trebuie întreruptă și trebuie avute în vedere măsuri diagnostice adecvate pentru a exclude apariția pancreatitei.

Gastrectomie totală

Biodisponibilitatea nilotinibului poate fi redusă la pacienții cu gastrectomie totală (vezi pct. 5.2). Trebuie avută în vedere monitorizarea mai frecventă a acestor pacienți.

Sindromul de liză tumorală

Din cauza posibilei apariții a sindromului de liză tumorală (SLT), se recomandă corectarea deshidratării clinic semnificative și tratamentul concentrațiilor ridicate de acid uric anterior inițierii tratamentului cu nilotinib (vezi pct. 4.8).

Lactoză

Capsulele Tassigna conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Copii și adolescenți

La copii au fost observate anomalii ale rezultatelor analizelor de laborator privind creșterile tranzitorii, ușoare până la moderate, ale valorilor aminotransferazei și bilirubinei totale, cu o frecvență mai mare decât la adulți, ceea ce indică un risc mai mare de hepatotoxicitate la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8). Funcția hepatică (concentrațiile bilirubinei and transaminazelor hepatice) trebuie monitorizată lunar sau după cum este clinic indicat. Creșterile bilirubinemiei și concentrațiilor transaminazelor hepatice trebuie tratate prin întreruperea temporară a administrării nilotinib, scăderea dozei și/sau întreruperea definitivă a nilotinib (vezi pct. 4.2). Nu se cunosc efectele pe termen lung ale tratamentului prelungit cu nilotinib la copii și adolescenți. Într-un studiu la pacienții copii și adolescenți cu LGC, întârzierea creșterii a fost documentată la pacienții tratați cu nilotinib (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea atentă a creșterii la pacienții copii și adolescenți tratați cu nilotinib.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tasigna poate fi administrat în asociere cu factori de creștere hematopoietici, cum este eritropoietina sau factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), dacă acest lucru este indicat clinic. Tasigna poate fi administrat în asociere cu hidroxiuree sau anagrelidă, dacă acest lucru este indicat clinic.

Nilotinibul este metabolizat în principal la nivel hepatic, CYP3A4 anticipându-se a fi principala enzimă care contribuie la metabolizarea oxidativă. Nilotinib este, de asemenea, substrat al pompei de eflux polimedamentos, glicoproteina P (P-gp). Prin urmare, absorbția și eliminarea ulterioară a nilotinibului absorbit sistemic poate fi influențată de substanțe care afectează CYP3A4 și/sau P-gp.

Substanțe care pot să determine creșterea concentrației plasmatice ale nilotinibului

Administrarea concomitentă de nilotinib și imatinib (substrat și moderator de P-gp și CYP3A4) a avut un efect ușor inhibitor asupra CYP3A4 și/sau P-gp. ASC a imatinibului a crescut cu 18 până la 39%, iar ASC a nilotinibului a crescut cu 18 până la 40%. Aceste modificări sunt probabil minore din punct de vedere clinic.

La subiecții sănătoși expunerea la nilotinib a crescut de 3 ori în cazul administrării în asociere cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4. Nu trebuie efectuat tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, categorie în care sunt incluse ketoconazolul, itraconazolul, voriconazolul, ritonavirul, claritromicina și telitromicina (vezi pct. 4.4). De asemenea, poate fi de așteptat creșterea expunerii la nilotinib în cazul utilizării acestuia concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4. Trebuie avută în vedere utilizarea concomitentă a altor medicamente care nu inhibă sau inhibă în mică măsură CYP3A4.

Substanțe care pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale nilotinibului

Rifampicina, un puternic inductor al CYP3A4, scade C_{max} a nilotinibului cu 64% și reduce ASC a nilotinibului cu 80%. Rifampicina și nilotinibul nu trebuie utilizate concomitent.

Administrarea concomitentă a altor medicamente care induc CYP3A4 (de exemplu fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul și preparatele pe bază de sunătoare) poate, de asemenea, determina reducerea expunerii sistemice la nilotinib într-o măsură relevantă clinic. La pacienții care prezintă indicație terapeutică pentru utilizarea inductorilor CYP3A4, trebuie alese alte medicamente cu un potențial mai scăzut de inducere enzimatică.

Solubilitatea nilotinibului este dependentă de pH, solubilitatea fiind cu atât mai mică, cu cât valoarea pH-ului este mai mare. La subiecții sănătoși cărora li s-a administrat ezomeprazol în doze de 40 mg o dată pe zi, timp de 5 zile, valoarea pH-ului gastric a crescut considerabil, dar absorbția nilotinibului a înregistrat o scădere moderată (27% reducere a C_{max} și 34% reducere a $ASC_{0-\infty}$). Dacă este necesar, Nilotinib poate fi utilizat concomitent cu ezomeprazol sau alți inhibitori de pompă de protoni.

În cadrul unui studiu la subiecții sănătoși, nu s-a observat nicio modificare semnificativă a farmacocineticii nilotinibului când s-a administrat o doză unică de nilotinib de 400 mg la 10 ore după administrarea famotidinei și cu 2 ore înainte de aceasta. Prin urmare, când este necesară administrarea concomitentă a blocantului H₂, acesta se poate administra cu aproximativ 10 ore înainte de doza de Tassigna și cu aproximativ 2 după aceasta.

În cadrul studiului menționat mai sus, nici administrarea unui antiacid (hidroxid de aluminiu/hidroxid de magneziu/simeticonă) cu 2 ore înainte sau după doza unică de nilotinib de 400 mg nu a modificat farmacocinetica nilotinibului. Prin urmare, dacă este necesar, se poate administra un antiacid cu aproximativ 2 ore înainte de administrarea dozei de Tassigna sau cu aproximativ 2 ore după aceasta.

Substanțe ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de către nilotinib

In vitro, nilotinibul este un inhibitor relativ puternic al CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 și al UGT1A1 cu valoarea K_i mai mică pentru CYP2C9 (K_i=0,13 microM).

Un studiu cu doză unică privind interacțiunile între medicamente, efectuat la voluntari sănătoși, cu administrarea a 25 mg warfarină, un substrat sensibil la CYP2C9 și 800 mg nilotinib, nu a condus la modificări ale parametrilor farmacocinetici ai warfarinei sau ale farmacodinamicii warfarinei măsurate ca timp de protrombină (TP) și raport normalizat internațional (INR). Nu există date la starea de echilibru. Acest studiu sugerează faptul că o interacțiune clinic semnificativă între medicamentele, nilotinib și warfarină, este mai puțin probabilă la o doză de până la 25 mg de warfarină. Din cauza lipsei datelor la starea de echilibru, se recomandă controlul parametrilor farmacodinamicii warfarinei (INR sau TP) după inițierea terapiei cu nilotinib (cel puțin în primele 2 săptămâni).

La pacienții cu LGC, nilotinibul administrat la o doză de 400 mg de două ori pe zi timp de 12 zile a crescut de 2,6 și respectiv 2,0 ori expunerea sistemică (ASC și C_{max}) a midazolamului (un substrat al CYP3A4) administrat pe cale orală. Nilotinibul este un inhibitor moderat al CYP3A4. Prin urmare, expunerea sistemică a altor medicamente metabolizate, în principal, de CYP3A4 (de exemplu, anumiți inhibitori ai reductazei HMG-CoA) poate crește când acestea sunt administrate concomitent cu nilotinib. Pot fi necesare monitorizarea și ajustarea dozei medicamentelor care sunt substraturi CYP3A4 și care au un indice terapeutic îngust (inclusiv și nu numai alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, sirolimus și tacrolimus) când sunt administrate concomitent cu nilotinib.

Asocierea nilotinib cu statine, care sunt eliminate, în principal, prin intermediul CYP3A4, poate crește potențialul apariției miopatiei induse de statine, inclusiv a rabdomiolizei.

Medicamente antiaritmice și alte substanțe care pot determina prelungirea intervalului QT

Nilotinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă sau pot prezenta prelungirea intervalului QT, în această categorie fiind incluși acei pacienți care utilizează medicamente antiaritmice, cum ar fi amiodarona, disopiramida, procainamida, chinidina și sotalolul, sau alte medicamente care pot determina prelungirea intervalului QT, cum ar fi cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidolul, metadona și moxifloxacină (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni cu alimente

Absorbția și biodisponibilitatea nilotinib este crescută dacă administrarea acestui medicament se face împreună cu alimente, rezultatul acestei interacțiuni fiind obținerea unor concentrații plasmatice mai mari (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2). Nu trebuie să se consume suc de grepfrut sau alte alimente despre care se știe că inhibă CYP3A4.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficiente în timpul tratamentului cu nilotinib și timp de până la două săptămâni după finalizarea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea nilotinibului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Tasigna nu trebuie utilizat în timpul sarcinii dacă situația clinică a femeii nu necesită tratament cu nilotinib. Dacă se utilizează medicamentul în timpul sarcinii, pacienta trebuie să fie informată despre riscul potențial la care este expus fătul.

Dacă o femeie tratată cu nilotinib ia în considerare să rămână gravidă, poate fi avută în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, în funcție de criteriile de eligibilitate pentru întreruperea tratamentului, conform informațiilor de la pct. 4.2 și 4.4. Există date limitate privind sarcinile la pacientele la care încearcă obținerea remisiunii fără administrarea tratamentului (TFR). Dacă sarcina este planificată în timpul fazei în care nu se administrează tratament, pacienta trebuie informată cu privire la necesitatea posibilă de a reiniția tratamentul cu nilotinib în timpul sarcinii (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nilotinibul se excretă în laptele uman. Datele toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția nilotinibului în lapte (vezi pct. 5.3). Dat fiind că nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Tasigna și timp de 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au arătat niciun efect asupra fertilității la șobolani masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tasigna nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra abilității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, se recomandă ca pacienții care prezintă amețeli, stare de oboseală, tulburări vizuale sau alte reacții adverse care au potențial de a afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în condiții de siguranță nu trebuie să efectueze aceste activități atâta timp cât reacțiile adverse persistă (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele prezentate mai jos reflectă expunerea la nilotinib a 279 de pacienți adulți în cadrul unui studiu randomizat de fază III la pacienții recent diagnosticați cu LGC Ph+ în fază cronică, tratați cu 300 mg de nilotinib, de două ori pe zi. Valoarea mediană a duratei de expunere a fost de 60,5 luni (interval 0,1-70,8 luni). De asemenea, sunt furnizate informații de siguranță provenite dintr-un studiu privind întreruperea tratamentului cu nilotinib la pacienții cu LGC care au fost tratați cu Tassigna ca tratament de primă intenție.

Cele mai frecvente ($\geq 10\%$) reacții adverse non-hematologice au fost erupție cutanată tranzitorie, prurit, cefalee, greață, fatigabilitate, alopecie, mialgie și durere în partea superioară a abdomenului. Majoritatea acestor reacții adverse au fost ușoare până la moderate în ce privește gravitatea. Mai puțin frecvent ($< 10\%$ și $\geq 5\%$) au fost observate constipație, xerodermie, astenie, spasme musculare, diaree, artralgie, durere abdominală, vărsături și edem periferic și au avut o gravitate ușoară până la moderată, au putut fi rezolvate și, în general, nu au necesitat reducerea dozei.

Reacțiile toxice hematologice determinate de tratament includ mielosupresie: trombocitopenie (18%), neutropenie (15%) și anemie (8%). Reacțiile adverse biochimice la medicament includ valori crescute ale alanin aminotransferazei (24%), hiperbilirubinemiei (16%), aspartat aminotransferazei (12%), lipazei (11%), bilirubinei (10%), hiperglicemiei (4%), hipercolesterolemiei (3%) și hipertrigliceridemiei ($< 1\%$). Exudatele pleurale și pericardice, indiferent de cauzalitate, au apărut la 2%, respectiv $< 1\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi. Hemoragia gastro-intestinală, indiferent de cauzalitate, s-a raportat la 3% dintre acești pacienți.

Modificarea față de valoarea inițială a valorii medii la starea de echilibru a intervalului QTcF ponderată în funcție de timp a fost de 6 msec. Niciun pacient nu a avut un interval QTcF absolut > 500 msec pe durata administrării medicamentului studiat. Creșterea intervalului QTcF de la valoarea inițială care depășește 60 msec a fost observată la $< 1\%$ dintre pacienți pe durata administrării medicamentului studiat. Nu au fost observate cazuri de moarte subită sau episoade de torsada vârfurilor (tranzitorii sau susținute). Nu s-a observat reducerea de la valoarea de bază a fracției medii de ejeție ventriculară stângă (FEVS) în niciun moment din timpul tratamentului. Niciun pacient nu a avut FEVS $< 45\%$ în timpul tratamentului, nicio reducere absolută a FEVS de peste 15%.

Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse la medicament a fost observată la 10% dintre pacienți.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Aceste reacții adverse sunt clasificate în funcție de frecvența lor de apariție, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice cu Tassigna

Reacțiile adverse non-hematologice (cu excepția valorilor anormale ale testelor de laborator), raportate la cel puțin 5% dintre pacienții adulți tratați cu 300 mg nilotinib de două ori pe zi în cadrul unui studiu randomizat de fază III sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3 Reacții adverse non-hematologice ($\geq 5\%$ din totalul pacienților)*

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă	Toate gradele %	Grad 3-4 %
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee	16	2
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață	14	<1
	Foarte frecvente	Durere în partea superioară a abdomenului	10	1
	Frecvente	Constipație	10	0
	Frecvente	Diaree	9	<1
	Frecvente	Durere abdominală	6	0
	Frecvente	Vărsături	6	0
	Frecvente	Durere abdominală	6	0
	Frecvente	Dispepsie	5	0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie	33	<1
	Foarte frecvente	Prurit	18	<1
	Foarte frecvente	Alopecie	10	0
	Frecvente	Xerodermie	10	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie	10	<1
	Frecvente	Spasme musculare	9	0
	Frecvente	Artralgie	8	<1
	Frecvente	Durere la nivelul extremităților	5	<1
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	12	0
	Frecvente	Astenie	9	<1
	Frecvente	Edem periferic	5	<1

*Procentele sunt rotunjite pentru a fi prezentate în acest tabel. Cu toate acestea, procentele cu o acuratețe de o zecimală sunt utilizate pentru a identifica termenii cu o frecvență de cel puțin 5% și pentru a clasifica termenii în conformitate cu categoriile de frecvență.

Reacțiile adverse care au fost raportate în cadrul studiilor de fază III efectuate cu Tasigna la pacienți adulți, cu o frecvență de cel puțin 5% %, sunt prezentate în Tabelul 4. În cazul rezultatelor anormale ale testelor de laborator, s-au raportat, de asemenea, evenimente foarte frecvente ($\geq 1/10$) care nu au fost incluse în Tabelul 3. Aceste reacții adverse sunt incluse pe baza relevanței clinice și, în cadrul fiecărei grupe de frecvență, sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4 Reacții adverse la pacienții adulți din studiile clinic cu Tasigna de fază III (<5% dintre toți pacienții)

Infecții și infestări	
Frecvente:	Foliculită, infecție a căilor respiratorii superioare (inclusiv faringită, rinofaringită, rinită)
Cu frecvență necunoscută:	Infecție cu herpes virus, candidiază orală, abces subcutanat, abces anal, tinea pedis, reactivare a hepatitei B
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente:	Papilom cutanat
Cu frecvență necunoscută:	Papilom bucal, paraproteinemie
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Leucopenie, eozinofilie, limfopenie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie
Cu frecvență necunoscută:	Neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută:	Hipersensibilitate
Tulburări endocrine	
Cu frecvență necunoscută:	Hiperparatiroidism secundar
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Hipofosfatemie (inclusiv concentrație sanguină redusă de fosfor)
Frecvente:	Diabet zaharat, hipercolesterolemie, hiperlipidemie, hipertrigliceridemie, hiperglicemie, scădere a apetitului alimentar, hipocalcemie, hipokaliemie
Mai puțin frecvente:	Hiperkaliemie, dislipidemie, gută
Cu frecvență necunoscută:	Hiperuricemie, hipoglicemie, tulburare de apetit alimentar
Tulburări psihice	
Frecvente:	Insomnie, depresie, anxietate
Cu frecvență necunoscută:	Amnezie, disforie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Amețeli, hipoestezie, neuropatie periferică
Mai puțin frecvente:	Accident vascular cerebral ischemic, infarct cerebral, migrenă, parestezie
Cu frecvență necunoscută:	Accident vascular cerebral, stenoza a arterei bazilare, sincopă, tremor, letargie, dizestezie, sindromul picioarelor neliniștite, hiperestezie
Tulburări oculare	
Frecvente:	Prurit ocular, conjunctivită, keratoconjunctivită sicca (inclusiv xeroftalmie)
Mai puțin frecvente:	Edem al pleoapelor, fotopsie, hemoragie conjunctivală, hiperemie (sclerală, conjunctivală, oculară)
Cu frecvență necunoscută:	Edem periorbital, blefarită, durere oculară, corioretinopatie, conjunctivită alergică, afecțiune corneală, vedere încețoșată

Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Vertij
Tulburări cardiace <i>(raportate în brațul de tratament în care s-au administrat 300 mg de două ori pe zi și/sau 400 mg de două ori pe zi din studiul de fază 2)</i>	
Frecvente:	Angină pectorală, aritmie (inclusiv bloc atrioventricular, tahicardie, fibrilații atriale, extrasistole ventriculare, bradicardie), interval QT prelungit pe traseul de electrocardiogramă, palpitații, infarct miocardic
Mai puțin frecvente:	Insuficiență cardiacă, cianoză
Cu frecvență necunoscută:	Fracție redusă de ejeecție, exudat pericardic, pericardită, disfuncție diastolică, bloc de ramură stângă
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hipertensiune arterială, eritem facial tranzitoriu
Mai puțin frecvente:	Claudicație intermitentă, boală ocluzivă arterială periferică, arterioscleroză
Cu frecvență necunoscută:	Hematom, stenoză arterială periferică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Dispnee, tuse
Mai puțin frecvente:	Exudat pleural
Cu frecvență necunoscută:	Dispnee de efort, pleurezie, epistaxis, durere orofaringiană
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Distensie abdominală, disconfort abdominal, disgeuzie, flatulență
Mai puțin frecvente:	Pancreatită, gastrită, sensibilitatea dinților
Cu frecvență necunoscută:	Ulcer esofagian, ulcer gastric, durere esofagiană, stomatită, xerostomie, enterocolită, hemoroizi, hernie hiatală, hemoragie rectală, gingivită
Tulburări hepatobiliare	
Foarte frecvente:	Hiperbilirubinemie (inclusiv concentrații sanguine crescute ale bilirubinei)
Frecvente:	Valori anormale ale funcției hepatice
Mai puțin frecvente:	Icter
Cu frecvență necunoscută:	Hepatită toxică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente:	Eritem, hiperhidroză, contuzie, acnee, dermatită (inclusiv alergică, exfoliativă și acneiformă), sudorație nocturnă, eczemă
Mai puțin frecvente:	Erupție determinată de medicamente, durere la nivelul pielii
Cu frecvență necunoscută:	Eritem polimorf, urticarie, vezicule, chisturi la nivelul pielii, hiperplazie a glandelor sebacee, edem facial, atrofie cutanată, hipertrofie cutanată, exfoliere cutanată, hiperpigmentarea pielii, modificare a culorii tegumentelor, hiperkeratoză, psoriazis
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Durere osoasă, dorsalgie, slăbiciune musculară
Mai puțin frecvente:	Durere musculo-scheletală, durere în flanc
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Cu frecvență necunoscută:	Disurie, polakiurie, cromaturie

Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Disfuncție erectilă
Cu frecvență necunoscută:	Ginecomastie, indurație a sânului, menoragie, edem la nivelul mamelonului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente:	Febră, durere toracică (inclusiv durere toracică necardiacă), disconfort toracic
Mai puțin frecvente:	Durere, frisoane, senzație de modificare a temperaturii corpului (inclusiv senzație de căldură, senzație de frig), stare generală de rău
Cu frecvență necunoscută:	Edem facial, edem localizat
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale lipazei, colesterolului lipoproteic (inclusiv fracțiile cu densitate scăzută și densitate crescută), colesterolului total, trigliceridelor
Frecvente:	Valori scăzute ale hemoglobinei, valori crescute ale amilazemiei, valori crescute ale concentrației plasmatice de fosfatază alcalină, valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei, creștere în greutate, valori crescute ale insulinei din sânge, scădere a numărului de globuline
Cu frecvență necunoscută:	Valori crescute ale hormonului paratiroidian, valori scăzute ale insulinei din sânge, valori scăzute ale insulinei C-peptidă, scădere în greutate

Valorile anormale ale testelor de laborator hematologice sau biochimice de rutină cu relevanță clinică sau severe la pacienții adulți sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5 Valori anormale de gradul 3-4 ale testelor de laborator*

	n=279 (%)
Parametri hematologici	
Mielosupresie	
- Neutropenie	12
- Trombocitopenie	10
- Anemie	4
Parametri biochimici	
- valori crescute ale creatininei	0
- valori crescute ale lipazemiei	9
- valori crescute ale GOT (AST)	1
- valori crescute ale GPT (ALT)	4
- Hipofosfatemie	8
- valori crescute ale bilirubinei (totale)	4
- valori crescute ale glicemiei	7
- valori crescute ale colesterolului (total)	0
- valori crescute ale trigliceridelor	0

*Se utilizează procentaje cu o acuratețe de o zecimală, rotunjite pentru a fi prezentate în acest tabel.

Înteruperea tratamentului la pacienții adulți cu LGC Ph+, în fază cronică care au obținut un răspuns molecular profund, susținut

După întreruperea tratamentului cu nilotinib, în cadrul încercării de obținere a remisiunii fără tratament (TFR), pacienții pot prezenta simptome musculo-scheletice mai frecvent decât înainte de întreruperea tratamentului, de exemplu, mialgie, durere la nivelul extremităților, artralgie, durere osoasă, durere la nivelul coloanei vertebrale sau durere musculo-scheletică.

Într-un studiu clinic de fază II efectuat la pacienți adulți cu LGC Ph+, în fază cronică (N=190), simptomele musculo-scheletice au fost raportate în decurs de un an de la întreruperea tratamentului cu Tassigna la 24,7% dintre pacienți, comparativ cu 16,3% dintre pacienți, în anul anterior în care s-a administrat tratament cu nilotinib.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reactivarea hepatitei B

A fost raportată reactivarea hepatitei B în asociere cu utilizarea de inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale (vezi pct. 4.4).

Experiența de după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost derivate din experiența de după punerea pe piață cu Tassigna prin raportări spontane, programe extinse de acces și studii clinice, altele decât studiile de înregistrare globală. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar de o populație de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să estimăm cu precizie frecvența acestora sau să stabilim o relație cauzală cu expunerea la nilotinib.

Foarte frecvente: Întârzierea creșterii a fost documentată la pacienții copii și adolescenți tratați cu nilotinib.

Cu frecvență rară: Au fost raportate cazuri de sindrom de liză tumorală la pacienți tratați cu nilotinib.

Cu frecvență necunoscută: Au fost raportate cazuri de paralizie facială la pacienții tratați cu nilotinib.

Copii și adolescenți

Siguranța nilotinib la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani) cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică (n=69), a fost investigată în două studii (vezi pt. 5.1). La pacienții copii și adolescenți, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor observate au corespuns, în general, celor observate la adulți, cu excepția anomaliilor de laborator, hiperbilirubinemiei (gradul 3/4: 13,0%) și creșterilor concentrațiilor transaminazelor (AST gradul 3/4: 1,4%, ALT gradul 3/4: 8,7%), care au fost raportate ca având o frecvență mai mare decât la pacienții adulți. Pe durata tratamentului trebuie monitorizate concentrațiile bilirubinei și transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Întârzierea creșterii la pacienții copii și adolescenți

Într-o analiză intermediară, în cadrul unui studiu la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu o expunere mediană de 33 luni în fiecare cohortă (LGC Ph+ recent diagnosticată și rezistentă sau intolerantă – faza cronică), întârzierea creșterii (depășind două linii procentuale față de valoarea inițială) a fost documentată la 12,1% dintre pacienți. Se recomandă o monitorizare atentă a creșterii la pacienții copii și adolescenți tratați cu nilotinib (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri izolate de supradozaj intenționat în care a fost ingerat un număr nespecificat de capsule de Tasigna concomitent cu alcool etilic și alte medicamente. Evenimentele au inclus neutropenie, vărsături și somnolență. Nu au fost raportate modificări ale ECG sau hepatotoxicitate. Rezultatele au fost raportate pe măsură ce au fost înregistrate.

În cazul producerii unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat și trebuie să i se administreze tratament adecvat de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Substanțe antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01XE08

Mecanism de acțiune

Nilotinib este un inhibitor potent al activității tirozin kinazice a subunității ABL din cadrul oncoproteinei BCR-ABL atât în cadrul liniilor celulare cât și în cadrul celulelor leucemice primare care prezintă cromozomul Philadelphia. Substanța activă se leagă cu afinitate înaltă de situsul de legare a ATP-ului în așa fel încât aceasta este un inhibitor potent al variantei sălbatice a BCR-ABL și își menține activitatea și asupra formelor mutante 32/33 ale BCR-ABL rezistente la imatinib. Drept consecință a acestui mod biochimic de acțiune, nilotinibul inhibă selectiv proliferarea și induce apoptoza în cadrul liniilor celulare și în cadrul celulelor leucemice primare care prezintă cromozomul Philadelphia ale pacienților cu LGC. În cadrul modelelor de studiu realizate la șoareci cu LGC, nilotinibul, administrat pe cale orală ca monoterapie, reduce încărcarea tumorală și prelungeste perioada de supraviețuire.

Efecte farmacodinamice

Nilotinib nu are niciun efect sau are efect minor asupra majorității celorlalte protein kinaze studiate, inclusiv Src, cu excepția kinazelor receptorilor PDGF, KIT și Ephrin, pe care le inhibă în cazul atingerii unor concentrații cuprinse în intervalul celor obținute după administrarea orală a dozelor terapeutice recomandate pentru tratamentul LGC (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6 Profilul kinazic al nilotinibului (CI₅₀ ale fosforilării nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Eficacitate clinică

Studii clinice privind LGC recent diagnosticată, în fază cronică

A fost efectuat un studiu deschis, multicentric, randomizat, de fază III, pentru a se stabili eficacitatea nilotinib în comparație cu imatinib la 846 de pacienți adulți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, recent diagnosticată, confirmată citogenetic, în fază cronică. Pacienții se aflau la șase luni de la stabilirea diagnosticului și nu fuseseră tratați anterior, cu excepția administrării de hidroxiuree și/sau anagrelidă. Pacienții au fost randomizați 1:1:1 pentru a li se administra nilotinib 300 mg de două ori pe zi (n=282), nilotinib 400 mg de două ori pe zi (n=281) sau imatinib 400 mg o dată pe zi (n=283). Randomizarea a fost stratificată prin scorul de risc Sokal la data stabilirii diagnosticului.

Caracteristicile inițiale au fost bine echilibrate între cele trei brațe de tratament. Vârsta mediană a fost de 47 de ani în ambele brațe de tratament cu nilotinib și de 46 de ani în brațul de tratament cu imatinib, cu 12,8%, 10,0% și 12,4% dintre pacienți cu vârsta ≥ 65 ani în brațele de tratament cărora li s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, nilotinib 400 mg de două ori pe zi, respectiv imatinib 400 mg o dată pe zi. Numărul de pacienți de sex masculin a fost puțin mai mare decât numărul de paciente (56,0%, 62,3% și 55,8%, în brațul de tratament cărora li s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 400 mg de două ori pe zi, respectiv imatinib 400 mg o dată pe zi). Mai mult de 60% dintre toți pacienții au fost albi și 25% dintre toți pacienții au fost asiatici.

Data analizei primare a informațiilor a fost la finalizarea celor 12 luni de tratament de către toți cei 846 de pacienți (sau la întreruperea prematură a acestuia). Analizele ulterioare reflectă momentul în care pacienții au finalizat 24, 36, 48, 60 și 72 de luni de tratament (sau l-au întrerupt prematur). Durata mediană a tratamentului a fost de aproximativ 70 de luni în grupele de tratament în care s-a administrat nilotinib și de 64 luni în grupa de tratament în care s-a administrat imatinib. Intensitatea mediană a dozei a fost de 593 mg/zi pentru nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 772 mg/zi pentru nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 400 mg/zi pentru imatinib 400 mg o dată pe zi. Studiul este în curs.

Criteriul final de evaluare principal privind eficacitatea a fost răspunsul molecular major (RMM) la 12 luni. RMM a fost definit ca $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL% conform scării internaționale (SI) măsurate prin RQ-PCR, care corespunde unei reduceri ≥ 3 log a transcript BCR-ABL față de valoarea inițială standardizată. Rata RMM la 12 luni a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic pentru nilotinib 300 mg de două ori pe zi în comparație cu imatinib 400 mg o dată pe zi (44,3% față de 22,3%, $p < 0,0001$). Rata RMM la 12 luni a fost, de asemenea, semnificativ mai mare din punct de vedere statistic pentru nilotinib 400 mg de două ori pe zi în comparație cu imatinib 400 mg o dată pe zi (42,7% față de 22,3%, $p < 0,0001$).

Ratele RMM la 3, 6, 9 și 12 luni au fost 8,9%, 33,0%, 43,3% și 44,3% pentru nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 5,0%, 29,5%, 38,1% și 42,7% pentru nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 0,7%, 12,0%, 18,0% și 22,3% pentru imatinib 400 mg o dată pe zi.

Rata RMM la 12, 24, 36, 48, 60 și 72 de luni este prezentată în Tabelul 7.

Tabelul 7 Rata RMM

	Nilotinib 300 mg de două ori pe zi n=282 (%)	Nilotinib 400 mg de două ori pe zi n=281 (%)	Imatinib 400 mg o dată pe zi n=283 (%)
RMM la 12 luni			
Răspuns (Î 95%)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
RMM la 24 luni			
Răspuns (Î 95%)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
RMM la 36 luni²			
Răspuns (Î 95%)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
RMM la 48 luni³			
Răspuns (Î 95%)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
RMM la 60 luni⁴			
Răspuns (Î 95%)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
RMM la 72 luni⁵			
Răspuns (Î 95%)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Valoarea p test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) pentru rata de răspuns (comparativ cu imatinib 400 mg) <0,0001

² Numai pacienții care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluși ca subiecți la acel moment. Un total de 199 (35,2%) dintre toți pacienții nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 36 de luni (87 în grupul nilotinib 300 mg de două ori pe zi și 112 în grupul imatinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=17), transcripturi atipice la momentul inițial (n=7) sau oprirea tratamentului înainte de luna 36 (n=175).

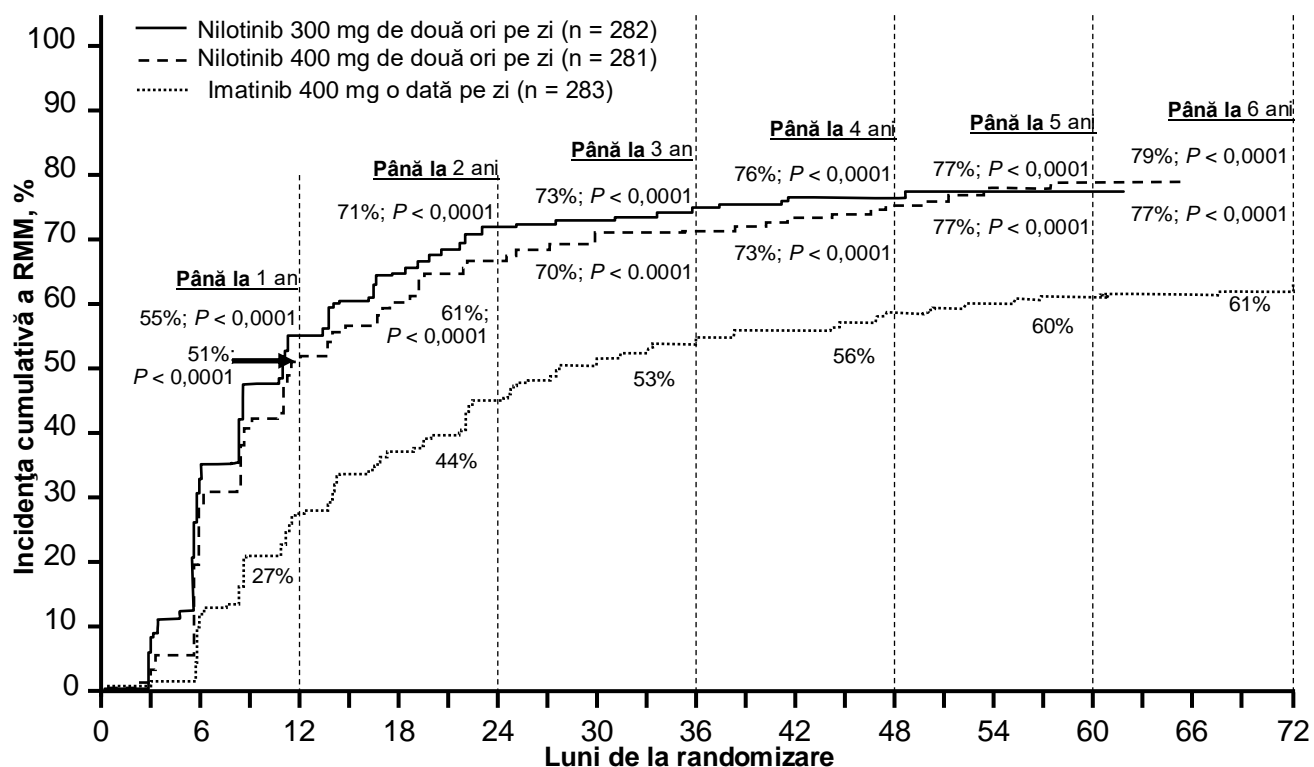
³ Numai pacienții care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluși ca subiecți la acel moment. Un total de 305 (36,1%) dintre toți pacienții nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 48 de luni (98 în grupul nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 88 în grupul imatinib 400 mg de două ori pe zi și 119 în grupul imatinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=18), transcripturi atipice la momentul inițial (n=8) sau oprirea tratamentului înainte de luna 48 (n=279).

⁴ Numai pacienții care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluși ca subiecți la acel moment. Un total de 322 (38,1%) dintre toți pacienții nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 60 de luni (99 în grupul nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 93 în grupul imatinib 400 mg de două ori pe zi și 130 în grupul imatinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=9), transcripturi atipice la momentul inițial (n=8) sau oprirea tratamentului înainte de luna 60 (n=305).

⁵ Numai pacienții care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluși ca subiecți la acel moment. Un total de 395 (46,7%) dintre toți pacienții nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 72 luni (130 în grupul în care s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 110 în grupul în care s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi și 155 în grupul în care s-a administrat nilotinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=25), transcripturi atipice la momentul inițial (n=8) sau oprirea tratamentului înainte de luna 72 (n=362).

Ratele RMM în funcție de diferitele momente (inclusiv pacienți care au atins RMM la sau înainte de acele momente ca subiecți) sunt prezentate la incidența cumulativă a RMM (vezi Figura 1).

Figura 1 Incidența cumulativă a RMM



Pentru toate grupele de risc Sokal, ratele RMM la toate momentele au fost în mod constant mai mari pentru cele două grupuri în cadrul cărora s-a administrat nilotinib decât pentru grupul în cadrul căruia s-a administrat imatinib.

În cadrul unei analize retrospective, 91% (234/258) dintre pacienții cărora li s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi au atins niveluri BCR-ABL $\leq 10\%$ la 3 luni de tratament comparativ cu 67% (176/264) dintre pacienții cărora li s-a administrat imatinib 400 mg o dată pe zi. Pacienții cu niveluri BCR-ABL $\leq 10\%$ la 3 luni de tratament au prezentat o rată mai mare a supraviețuirii totale la 72 de luni comparativ cu cei care nu au atins acest nivel de răspuns molecular (94,5% comparativ cu 77,1% [p=0,0005]).

Pe baza analizei Kaplan-Meier a timpului până la primul RMM, probabilitatea atingerii RMM la diverse momente din timp a fost mai mare atât pentru nilotinib la 300 mg, cât și 400 mg de două ori pe zi în comparație cu imatinib 400 mg o dată pe zi (RR=2,17 și valoare logaritmică stratificată a p<0,0001 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib 400 mg o dată pe zi, RR=1,88 și valoare logaritmică stratificată a p<0,0001 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib 400 mg o dată pe zi).

Proporția de pacienți care au avut un răspuns molecular de $\leq 0,01\%$ și $\leq 0,0032\%$ în funcție de SI la diferite momente este prezentată în Tabelul 8, iar proporția de pacienți care au avut un răspuns molecular de $\leq 0,01\%$ și $\leq 0,0032\%$ în funcție de SI în funcție de diferitele momente este prezentată în Figurile 2 și 3. Răspunsurile moleculare de $\leq 0,01\%$ și $\leq 0,0032\%$ în funcție de SI corespunde unei reduceri ≥ 4 log, respectiv unei reduceri $\geq 4,5$ log a transcript BCR-ABL față de valoarea inițială standardizată.

Tabelul 8 Proporțiile de pacienți care au avut un răspuns molecular de $\leq 0,01\%$ (reducere 4 log) și $\leq 0,0032\%$ (reducere 4,5 log)

	Nilotinib 300 mg de două ori pe zi n=282 (%)		Nilotinib 400 mg de două ori pe zi n=281 (%)		Imatinib 400 mg o dată pe zi n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
La 12 luni	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
La 24 luni	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
La 36 luni	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
La 48 luni	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
La 60 luni	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
La 72 luni	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Figura 2 Incidența cumulativă a răspunsului molecular de $\leq 0,01\%$ (reducere 4 log)

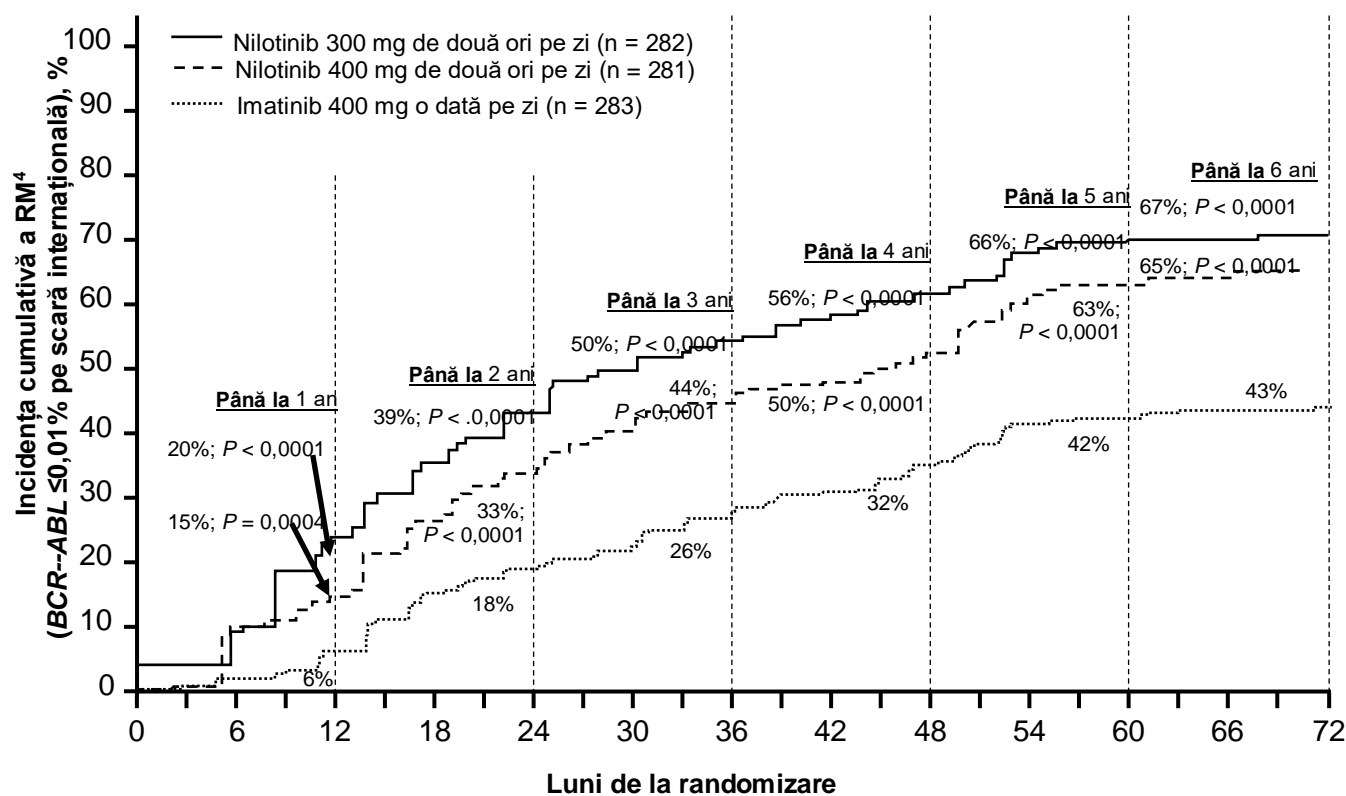
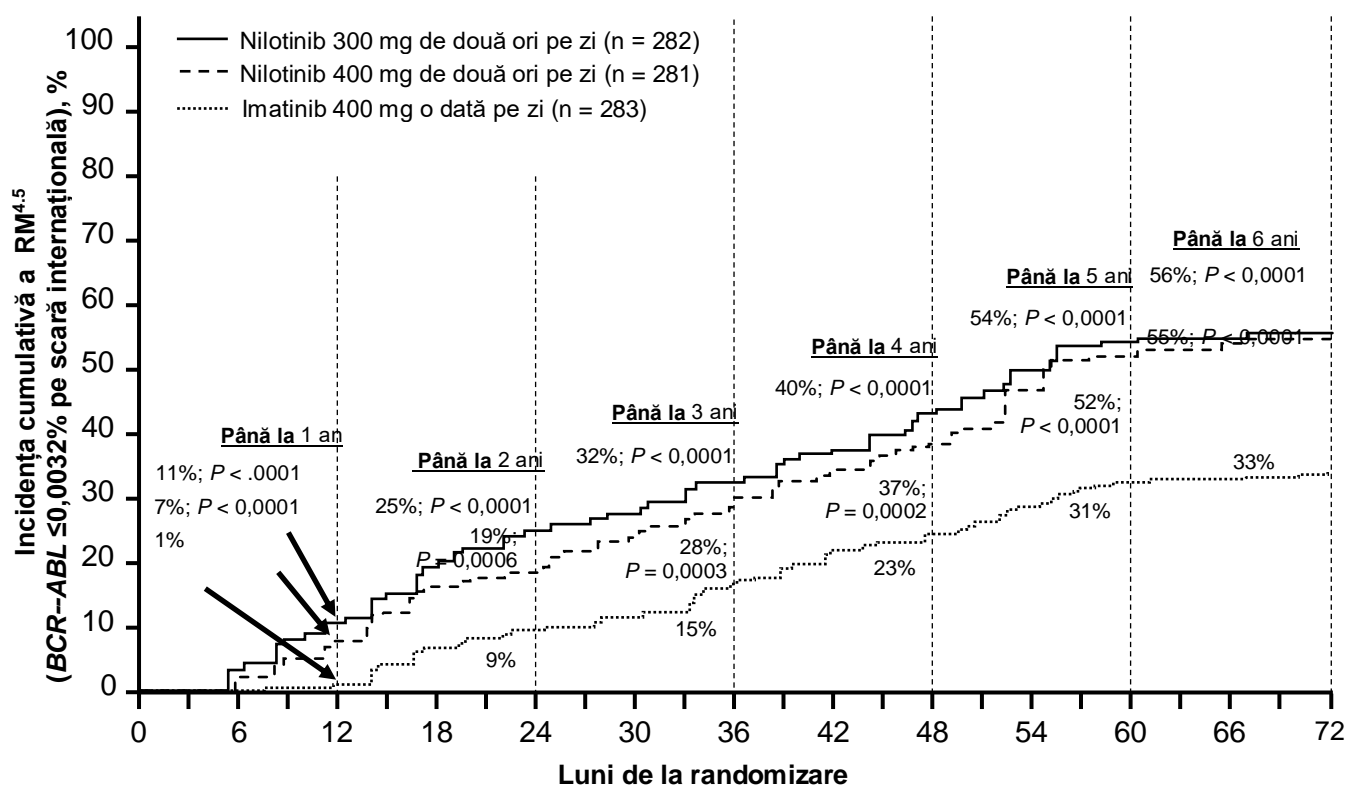


Figura 3 Incidența cumulativă a răspunsului molecular de $\leq 0,0032\%$ (reducere 4,5 log)



Pe baza estimărilor Kaplan-Meier privind perioada până la atingerea primului RMM, proporțiile de pacienți care au menținut răspunsul timp de 72 de luni dintre pacienții care au atins RMM au fost 92,5% (ÎI 95%: 88,6-96,4%) din grupul căruia i s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 92,2% (ÎI 95%: 88,5-95,9%) din grupul căruia i s-a administrat nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 88,0% (ÎI 95%: 83,0-93,1%) din grupul căruia i s-a administrat imatinib 400 mg o dată pe zi.

Răspunsul citogenetic complet (CCyR) a fost definit la 0% Ph+ metafaze la nivelul măduvei osoase pe baza unui număr minim de 20 metafaze evaluate. Cea mai bună rată CCyR până la 12 luni (inclusiv pacienți care au atins CCyR la sau înainte de momentul 12 luni ca subiecți) a fost statistic mai mare atât pentru nilotinib 300 mg, cât și pentru 400 mg de două ori pe zi, în comparație cu imatinib 400 mg o dată pe zi, vezi Tabelul 9.

Rata CCyR până la 24 de luni (include pacienți care au atins CCyR la sau înainte de 24 de luni ca pacienți care au răspuns la tratament) a fost mai mare din punct de vedere statistic la ambele grupuri cărora li s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi și 400 mg de două ori pe zi comparativ cu grupul căruia i s-a administrat 400 mg o dată pe zi.

Tabelul 9 Cea mai bună rată a CCyR

	Nilotinib 300 mg de două ori pe zi n=282 (%)	Nilotinib 400 mg de două ori pe zi n=281 (%)	Imatinib 400 mg o dată pe zi n=283 (%)
Până la 12 luni			
Răspuns (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Fără răspuns	19,9	22,1	35,0
Valoare p test CMH pentru rata de răspuns (față de imatinib 400 mg o dată pe zi)	<0,0001	0,0005	
Până la 24 luni			
Răspuns (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Fără răspuns	13,1	15,3	23,0
Valoare p test CMH pentru rata de răspuns (față de imatinib 400 mg o dată pe zi)	0,0018	0,0160	

Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, proporțiile de pacienți care au menținut răspunsul timp de 72 de luni dintre pacienții care au atins CCyR au fost 99,1% (Î 95%: 97,9-100%) din grupul căruia i s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 98,7% (Î 95%: 97,1-100%) din grupul căruia i s-a administrat nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 97,0% (Î 95%: 94,7-99,4%) din grupul căruia i s-a administrat imatinib 400 mg o dată pe zi.

Evoluția la faza accelerată (FA) sau faza de criză blastică (CB) în timpul tratamentului este definită ca perioada de timp de la data randomizării până la prima evoluție documentată a bolii la faza accelerată sau faza de criză blastică sau deces din cauza LGC. Evoluția la faza accelerată sau faza de criză blastică a fost observată la un total de 17 pacienți: 2 pacienți cărora li s-au administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 3 pacienți cărora li s-au administrat nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 12 pacienți cărora li s-au administrat imatinib 400 mg o dată pe zi. Ratele estimate de pacienți fără evoluția bolii la faza accelerată sau faza de criză blastică la 72 de luni au fost de 99,3%, 98,7%, respectiv 95,2% (RR=0,1599 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0059 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib o dată pe zi, RR=0,2457 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0185 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib o dată pe zi). Nu au fost raportate noi evenimente de evoluție a FA/CB după analiza la 2 ani.

Incluzând evoluția clonală ca și criteriu al evoluției bolii, un total de 25 de pacienți a evoluat la faza accelerată sau faza de criză blastică în timpul tratamentului până la data centralizării (3 din grupul de tratament cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 5 din grupul de tratament cu nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 17 din grupul de tratament cu imatinib 400 mg o dată pe zi). Ratele estimate ale pacienților fără evoluția bolii, la faza accelerată sau faza de criză blastică, inclusiv evoluția clonală la 72 de luni au fost 98,7%, 97,9%, respectiv 93,2% (RR=0,1626 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0009 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib o dată pe zi, RR = 0,2848 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0085 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib o dată pe zi).

Un total de 55 de pacienți au decedat în timpul tratamentului sau în timpul perioadei de urmărire după întreruperea tratamentului (21 din grupul de tratament cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 11 din grupul de tratament cu nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 23 din grupul de tratament cu imatinib 400 mg o dată pe zi). Douăzeci și șase (26) din aceste 55 de decese au fost legate de LGC (6 din grupul de tratament cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 4 din grupul de tratament cu nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 16 din grupul de tratament cu imatinib 400 mg o dată pe zi). Ratele estimate de pacienți în viață la 72 de luni au fost 91,6%, 95,8%, respectiv 91,4% (RR=0,8934 și valoare logaritmică stratificată a $p=0,7085$ între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib, RR=0,4632 și valoare logaritmică stratificată a $p=0,0314$ între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib). Luând în considerare numai decesele cauzate de LGC ca evenimente, ratele estimate de supraviețuire totală la 72 de luni au fost de 97,7%, 98,5%, respectiv 93,9% (RR=0,3694 și valoare logaritmică stratificată a $p=0,0302$ între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib, RR=0,2433 și valoare logaritmică stratificată a $p=0,0061$ între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib).

Întreruperea tratamentului la pacienți adulți cu LGC Ph+, în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib ca terapie de primă linie și care au obținut un răspuns molecular profund, susținut
Într-un studiu deschis, cu un singur braț de tratament, 215 pacienți adulți cu LGC Ph+, în fază cronică, tratați cu nilotinib ca tratament de primă linie timp de ≥ 2 ani, care au obținut MR4,5, conform măsurătorilor efectuate cu testul Molecular MD MRDx™ BCR-ABL, au fost înrolați pentru a continua tratamentul cu nilotinib timp de încă 52 săptămâni (faza de consolidare cu nilotinib). 190 din 215 pacienți (88,4%) au intrat în faza Remisiune fără tratament (TFR) după obținerea unui răspuns molecular profund, susținut, în timpul fazei consolidate, definit conform criteriilor următoare:

- ultimele 4 evaluări trimestriale (efectuate la interval de 12 săptămâni) au fost de minimum MR4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), și menținute timp de un an
- ultima evaluare fiind MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- nu mai mult de două evaluări care se încadrează între MR4,0 și MR4,5 (0,0032% IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS).

Criteriul principal de evaluare a fost procentul de pacienți cu RMM la 48 săptămâni de la începerea fazei TFR (luând în considerare orice pacient care a necesitat reinițierea tratamentului din cauza lipsei răspunsului la tratament).

Tabelul 10 Remisiunea bolii fără tratament după administrarea nilotinib în tratamentul de primă linie

Pacienți care au intrat în faza TFR	190	
	48 săptămâni	264 săptămâni
săptămâni după începerea fazei TFR		
pacienți care au rămas în RMM sau mai profund	98 (51,6%, [Î 95%: 44,2; 58,9])	79 ^[2] (41,6%, Î 95%: 34,5; 48,9)
Pacienți care au întrerupt definitiv faza TFR	93 ^[1]	109
din cauza pierderii RMM	88 (46,3%)	94 (49,5%)
din alte motive	5	15
Pacienți care au reînceput tratamentul după pierderea RMM	86	91
recăștigarea RMM	85 (98,8%)	90 (98,9%)
recăștigarea MR4.5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

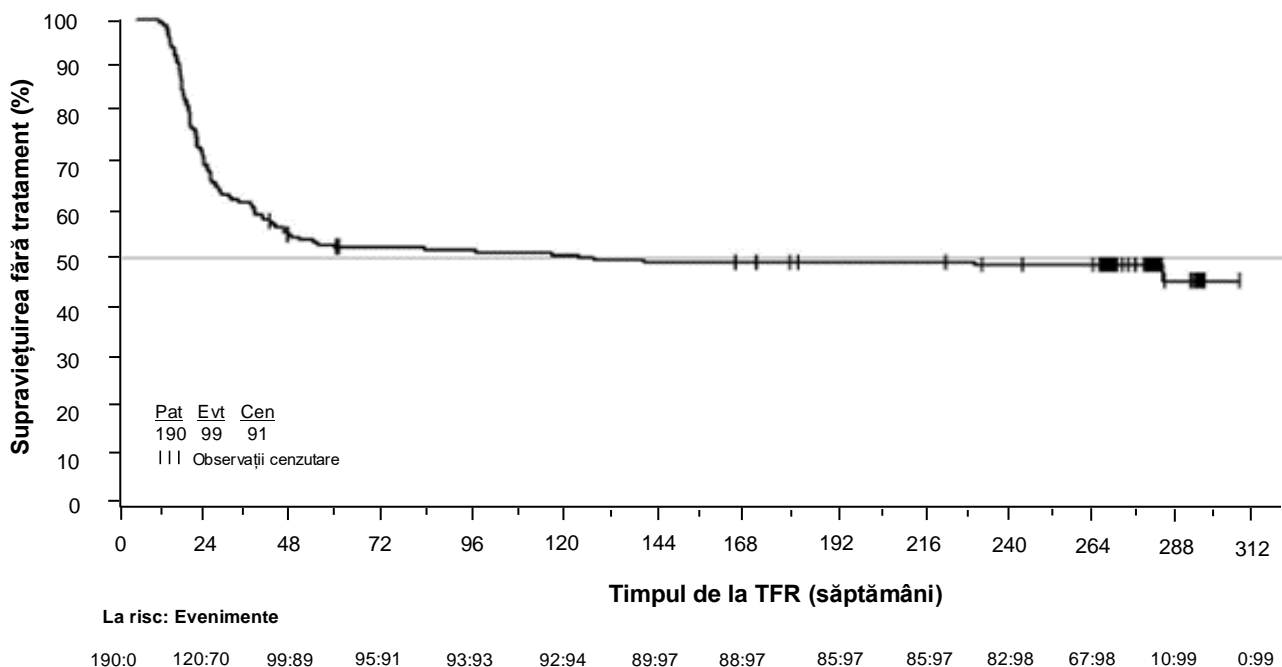
[1] Un pacient nu a pierdut RMM până în săptămâna 48, dar a întrerupt definitiv faza TFR.

[2] La 2 pacienți, evaluarea PCR nu a fost disponibilă în săptămâna 264, prin urmare, răspunsul lor nu a fost luat în considerare la analiza de centralizare a datelor din săptămâna 264.

Timpul până la care 50% dintre toți pacienții retratați au recăștigat RMM și MR4.5 a fost de 7, respectiv 12,9 săptămâni. Rata cumulativă a RMM recăștigat la 24 săptămâni după reînceperea tratamentului a fost de 97,8% (89/91 pacienți) și a RM 4.5 recăștigat la 48 săptămâni a fost de 91,2% (83/91 pacienți).

Estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii mediane fără tratament (TFS) a fost de 120,1 săptămâni (Î 95%: 36,9, nefiind estimată [NE]) (Figura 4); 91 din 190 pacienți (47,9%) nu au prezentat un eveniment TFS.

Figura 4 Estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii fără tratament după începerea TFR (set complet de analiză)



Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nilotinib la pacienții copii și adolescenți cu LGC Ph+, în fază cronică, au fost investigate în două studii. Un total de 69 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani) fie cu CML Ph+ recent diagnosticată, în fază cronică (n=25), fie cu LGC Ph+ care prezintă rezistență la imatinib/dasatinib sau intoleranță la imatinib, în fază cronică (n=44), au administrat tratamentul cu nilotinib la o doză de 230 mg/m² de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg).

La populația totală de pacienți cu LGC, concentrația reală mediană a dozei a fost de 435,5 mg/m² și zi (interval: 149 până la 517 mg/m² și zi) și concentrația relativă mediană a dozei a fost de 94,7% (interval: 32 până la 112%). Patruzeci de pacienți (58,0%) au prezentat o concentrație relativă a dozei de peste 90%. Timpul median de administrare a tratamentului cu nilotinib a fost de 13,80 luni (interval: 0,7-30,9 luni).

La pacienții cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță, rata răspunsului molecular major (MMR; BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) a fost de 40,9% (Î 95%: 26,3, 56,8) la 12 cicluri, 18 pacienți fiind în MMR. La pacienții cu LGC recent diagnosticată, rata MMR a fost de 60,0% (Î 95%: 38,7, 78,9) la 12 cicluri, 15 pacienți atingând MMR. La pacienții cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță, rata MMR cumulată a fost de 47,7% până la ciclul 12. La pacienții cu LGC recent diagnosticați, rata MMR cumulată a fost de 64,0% până la ciclul 12.

Dintre cei 21 pacienți cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță, care au fost în MMR, în orice moment de pe durata tratamentului, timpul median până la primul MMR a fost de 2,76 luni (Î 95%: 0,03, 5,55). Pentru cei 17 pacienți cu LGC recent diagnosticați, care au atins MMR, timpul median până la primul MMR a fost de 5,55 luni (Î 95%: 5,52, 5,75).

Dintre pacienții cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță, procentajul de pacienți care au atins BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS (MR4.0) până la data centralizării a fost de 11,4%, în timp ce 4,5% dintre pacienți au atins BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS (MR4.5). Dintre pacienții recent diagnosticați, procentajul de pacienți care au atins MR4.0 a fost de 32%, în timp ce 28,0% au atins MR4.5.

Niciunul dintre cei 21 pacienți cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță, care au fost în MMR în timpul tratamentului, nu confirmaseră pierderea MMR. Dintre cei 17 pacienți recent diagnosticați cu LGC, care au atins MMR, un pacient confirmase pierderea MMR (pacientul a pierdut CHR din cauza unei creșteri a numărului de bazofile, totuși, nu a progresat la AP/BC).

Un pacient cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță, a progresat la AP/BC după aproximativ 10 luni de tratament.

În ambele studii, nu au fost raportate decese în timpul administrării tratamentului sau după întreruperea tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime ale nilotinibului se obțin la 3 ore după administrarea orală. După administrare orală, absorbția nilotinibului a fost de aproximativ 30%. Nu s-a stabilit biodisponibilitatea absolută a nilotinibului. Comparativ cu o soluție orală (pH de 1,2 la 1,3), biodisponibilitatea relativă a capsulei de nilotinib este de aproximativ 50%. La voluntarii sănătoși, în cazul administrării Tasigna în timpul consumului de alimente, C_{max} și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) ale nilotinibului sunt crescute cu 112% și, respectiv, 82%, comparativ cu cele obținute în condiții de repaus alimentar. Administrarea Tasigna la 30 minute sau 2 ore după consumul de alimente a avut ca efect creșterea biodisponibilității nilotinibului cu 29% sau, respectiv, 15% (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Absorbția nilotinibului (biodisponibilitate relativă) poate fi redusă cu aproximativ 48% și 22% la pacienții cu gastrectomie totală, respectiv parțială.

Distribuire

Raportul concentrațiilor din sânge față de cele din plasmă ale nilotinibului este de 0,71. Conform studiilor *in vitro*, legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de aproximativ 98%.

Metabolizare

Principalele căi de metabolizare identificate la subiecții sănătoși sunt oxidarea și hidroxilarea. Nilotinibul este principalul compus circulant decelat în ser. Niciunul dintre metaboliți nu contribuie la activitatea farmacologică a nilotinibului. Nilotinibul este metabolizat, în principal, de către CYP3A4 și, posibil, în mai mică măsură, de către CYP2C8.

Eliminare

După administrarea la subiecții sănătoși a unei doze de nilotinib marcat radioactiv, peste 90% din doza administrată s-a eliminat în decurs de 7 zile, în principal în materiile fecale (94% din doza administrată). Medicamentul sub formă nemetabolizată a constituit 69% din doza eliminată.

Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare estimat conform profilului farmacocinetic al dozelor multiple în cazul administrării zilnice a fost de aproximativ 17 ore. Variabilitatea de la un pacient la altul a parametrilor farmacocinetici ai nilotinibului a fost de amploare moderată până la înaltă.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la nilotinib la starea de echilibru a fost dependentă de doză, în cazul administrării zilnice a dozelor unice mai mari de 400 mg creșterile expunerii sistemice fiind mai puțin decât proporționale cu doza administrată. În cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi, la starea de echilibru, expunerea sistemică zilnică la nilotinib a fost cu 35% mai mare decât cea determinată de administrarea zilnică a dozei unice de 800 mg. Expunerea sistemică (ASC) la nilotinib, la starea de echilibru, la un nivel de dozare de 400 mg de două ori pe zi a fost cu aproximativ 13,4% mai mare decât la un nivel de dozare de 300 mg de două ori pe zi. Concentrațiile medii și maxime de nilotinib într-un interval de 12 luni au fost cu aproximativ 15,7% și 14,8% mai mari decât după administrarea dozelor de 400 mg de două ori pe zi în comparație cu 300 mg de două ori pe zi. Nu a existat nicio creștere relevantă a expunerii la nilotinib în cazul creșterii dozei de la 400 mg de două ori pe zi la 600 mg de două ori pe zi.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru s-au obținut în principal în ziua 8. Creșterea expunerii serice la nilotinib dintre cea determinată de prima doză administrată și cea observată la starea de echilibru a fost de aproximativ 2 ori în cazul administrării zilnice în doză unică și de 3,8 ori în cazul administrării de două ori pe zi.

Studii de biodisponibilitate/bioechivalență

S-a arătat că administrarea unei doze unice de 400 mg nilotinib, utilizându-se 2 capsule a 200 mg, cu dizolvarea conținutului fiecărei capsule într-o linguriță de suc gros de mere, este bioechivalentă cu administrarea unei doze unice de 2 capsule intacte de 200 mg.

Copii și adolescenți

În urma administrării nilotinib la pacienții copii și adolescenți la o doză de 230 mg/m² de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg), expunerea la starea de echilibru și clearance-ul nilotinibului au fost similare (mai puțin de duble) cu cele la pacienții adulți tratați cu 400 mg de două ori pe zi. Expunerea farmacocinetică a nilotinibului după administrarea de doze unice sau multiple a părut comparabilă la pacienții copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 10 ani și ≥ 10 ani și sub 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nilotinibul a fost evaluat în studii de siguranță farmacologică, toxicitate după dozelor repetate, genotoxicitate, toxicitate asupra funcției de reproducere, fototoxicitate și carcinogeneză (la șobolan și șoarece).

Nilotinibul nu a determinat efecte asupra SNC sau asupra funcției respiratorii. Studiile *in vitro* de siguranță cardiacă au demonstrat semnalarea încă din faza preclinică a prelungirii intervalului QT, pe baza blocării de către nilotinib a curenților hERG și a prelungirii duratei potențialului de acțiune în cadrul modelului de studiu cu inimă de iepure izolată. Nu s-au observat efecte în cazul determinărilor ECG la câinii și maimuțele cărora li s-a administrat tratament timp de până la 39 săptămâni sau într-un studiu special de telemetrie efectuat la câini.

Studii privind toxicitatea la doze repetate

Studiile de toxicitate cu administrarea de dozele repetate efectuate la câini, pe durata a până la 4 săptămâni, și la maimuțele macac (*Cynomolgus*), pe durata a până la 9 luni, au indicat ficatul ca principalul organ țintă a toxicității determinate de nilotinib. Modificările au inclus intensificarea activității alanin-aminotransferazei și a fosfatazei alcaline și aspecte histopatologice (în principal hiperplazia/hipertrofia celulelor sinusoidale sau celulelor Kupffer, hiperplazia ductelor biliare și fibroză periportală). În general, modificările biochimice au fost reversibile în totalitate după o perioadă de întrerupere a administrării de patru săptămâni, în timp ce modificările histologice s-au dovedit a fi parțial reversibile. Expunerile determinate de cele mai mici doze după administrarea cărora s-au putut observa efectele hepatice au fost mai mici decât expunerea observată la om după administrarea dozei de 800 mg/zi. La șoarecii sau șobolani la care s-a administrat tratament timp de până la 26 săptămâni s-au observat doar modificări hepatice minore. La șobolani, câini și maimuțe s-au observat creșteri de regulă reversibile ale colesterolemiei.

Studii de genotoxicitate

Studiile de genotoxicitate efectuate *in vitro* la modele de studiu bacteriene precum și cele efectuate *in vitro* și *in vivo* la modele de studiu de mamifere, cu sau fără activare metabolică, nu au evidențiat niciun semn care să demonstreze potențialul nilotinibului de determinare a mutagenzei.

Studii de carcinogenitate

În cadrul unui studiu de carcinogeneză la șobolan, cu durata de 2 ani, organul țintă principal afectat de leziuni non-neoplazice a fost uterul (dilatare, ectazie vasculară, hiperplazie celulelor endoteliale, inflamare și/sau hiperplazie epitelială). Nu au existat dovezi de carcinogeneză la administrarea nilotinib în doze de 5, 15 și 40 mg/kg și zi. Expunerile (din punctul de vedere al ASC) la cel mai ridicat nivel al dozei au reprezentat aproximativ 2 până la 3 ori expunerea zilnică la stare de echilibru la om (pe baza ASC) la nilotinib administrat în doză de 800 mg/zi.

Într-un studiu privind carcinogenza, la șoarece Tg.rasH2, cu durata de 26 săptămâni, în care nilotinib a fost administrat în doze de 30, 100 și 300 mg/kg și zi, au fost detectate papiloame/carcinoame cutanate la administrarea dozei de 300 mg/kg, reprezentând aproximativ de 30 până la 40 ori (pe baza ASC) nivelul de expunere umană la doza maximă aprobată de 800 mg/zi (administrată în doze de 400 mg de două ori pe zi). Nivelul la care nu s-au observat efecte pentru leziunile neoplazice cutanate a fost de 100 mg/kg și zi, reprezentând aproximativ de 10 până la 20 ori nivelul de expunere umană la doza maximă aprobată de 800 mg/zi (administrată în doze de 400 mg de două ori pe zi). Organele principale țintă pentru leziuni non-neoplazice au fost pielea (hiperplazie epitelială), creșterea dinților (degenerare/atrofie a smalțului incisivilor superiori și inflamația gingiilor/epiteliului odontogenic al incisivilor) și timusul (incidență crescută și/sau scăderea gravă a numărului de limfocite).

Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și studii de fertilitate

Nilotinibul nu determină efecte teratogene, dar a determinat embrio și fetotoxicitate în cazul administrării dozelor care au determinat, de asemenea, maternotoxicitate. Atât în studiile de fertilitate, în care s-a administrat tratament atât masculilor cât și femelelor, cât și în studiile de embriotoxicitate, în care s-a administrat tratament femelelor, s-a observat creșterea incidenței avorturilor post-nidare. În studiile de embriotoxicitate efectuate la șobolani s-au observat embrio-lethalitate și afectare fetală (în principal greutate fetală scăzută, fuziune prematură a oaselor faciale (fuziune între mandibulă și zigomatic), anomalii viscerale și scheletice), iar în cele efectuate la iepuri s-au observat creșterea incidenței resorbției fetale și anomalii scheletice. În cadrul unui studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală la șobolani, expunerea maternă la nilotinib a determinat reducerea greutății corporale a puilor asociată cu modificări ale parametrilor de dezvoltare fizică, precum și indici reduși de împerechere și fertilitate la pui. Expunerea la nilotinib a femelelor, cuprinsă în intervalul valorilor la care nu se observă reacții adverse, a fost, în general, mai mică sau egală cu cea observată la om în cazul administrării dozei de 800 mg/zi.

Nu au fost observate efecte asupra numărului de spermatozoizi/motilitate sau asupra fertilității la șobolani masculi și femele până la cea mai mare doză testată, aproximativ de 5 ori doza recomandată la om.

Studii la animalele tinere

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea juvenilă, nilotinib a fost administrat prin gavaj oral la puii de șobolani din prima săptămână post-partum până la vârsta de tânăr adult (ziua 70 post-partum) la doze de 2, 6 și 20 mg/kg și zi. Pe lângă parametrii standard ai studiului, au fost efectuate evaluări ale reperelor de dezvoltare, efecte asupra SNC, împerecherii și fertilității. Pe baza unei scăderi în greutate la ambele sexe și a unei separări întârziate a prepuțului la masculi (care poate fi asociată cu scăderea în greutate), valoarea la care nu se observă reacții adverse la șobolanii tineri a fost considerată a fi cea de 6 mg/kg și zi. Puii nu au prezentat o sensibilitate crescută la nilotinib față de adulți. În plus, profilul de toxicitate la puii de șobolani a fost comparabil cu cel observat la șobolanii adulți.

Studii de fototoxicitate

S-a dovedit că nilotinibil absoarbe radiațiile luminoase din spectrul UV-B și UV-A, se distribuie la nivelul pielii și că, *in vitro*, posedă potențial fototoxic, dar, *in vivo*, nu s-a observat astfel de efect. De aceea, se consideră că riscul ca nilotinibilul să determine fotosensibilizare la pacienți este foarte mic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat
Crospovidonă tip A
Poloxamer 188
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Capsula

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Șelac
Oxid negru de fer (E172)
Alcool n-butilic
Propilen glicol
Etanol deshidratat
Alcool ozopropilic
Hidroxid de amoniu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVDC/Al.

Tasigna este disponibil în următoarele dimensiuni de ambalaje:

- Ambalaje comerciale conținând 28 de capsule (7 blistere zilnice, fiecare conținând 4 capsule) sau 40 de capsule (5 blistere, fiecare conținând 8 capsule).
- Ambalaje colective conținând 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule, 120 (3 ambalaje a câte 40) capsule sau 392 (14 ambalaje a câte 28) capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/422/005-006

EU/1/07/422/009-010

EU/1/07/422/013

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 septembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

50 mg capsule

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Slovenia

150 mg capsule, 200 mg capsule

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu post-autorizare privind eficacitatea (PAES): Pentru a investiga eficacitatea nilotinib la pacienții copii și adolescenți, cu LGC Ph+, în faza cronică, care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib sau la dasatinib, și la pacienții recent diagnosticați, DAPP trebuie să depună rezultatele finale ale studiului CAMN107A2203 de fază 2.	CSR final: Aprilie 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE EXTERIOARĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasigna 50 mg capsule
nilotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține nilotinib 50 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză – vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

120 (3 ambalaje a câte 40) capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/422/015 120 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tasigna 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE INTERMEDIARĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasigna 50 mg capsule
nilotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține nilotinib 50 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză – vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

40 capsule. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/422/015 120 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tasigna 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasigna 50 mg capsule
nilotinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU AMBALAJUL COMERCIAL**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasigna 150 mg capsule
nilotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține nilotinib 150 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză – vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

28 capsule
40 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tasigna 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasigna 150 mg capsule
nilotinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (INCLUZÂND CHENAR ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasigna 150 mg capsule
nilotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține nilotinib 150 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză – vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

Ambalajul colectiv: 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule.
Ambalajul colectiv: 120 (3 ambalaje a câte 40) capsule.
Ambalajul colectiv: 392 (14 ambalaje a câte 28) capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tasigna 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasigna 150 mg capsule
nilotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține nilotinib 150 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză – vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

28 capsule. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.
40 capsule. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tasigna 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJUL COMERCIAL (CUTIE)

CUTIE PENTRU AMBALAJUL COMERCIAL (CUTIE DE CARTON)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasigna 200 mg capsule
nilotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține nilotinib 200 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză – vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

28 capsule

40 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/422/001	PVC/PVDC/Al [în cutie] 28 capsule
EU/1/07/422/007	PVC/PVDC/Al [în cutie de carton] 28 capsule
EU/1/07/422/011	PVC/PVDC/Al [în cutie de carton] 40 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tasigna 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasigna 200 mg capsule
nilotinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (CUTIE) (INCLUZÂND CHENAR ALBASTRU)
CUTIE PENTRU AMBALAJUL COLECTIV (CUTIE DE CARTON) (INCLUZÂND CHENAR
ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasigna 200 mg capsule
nilotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține nilotinib 200 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză – vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

Ambalajul colectiv: 112 (4 cutii a câte 28) capsule.
Ambalajul colectiv: 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule.
Ambalajul colectiv: 120 (3 ambalaje a câte 40) capsule.
Ambalajul colectiv: 392 (14 ambalaje a câte 28) capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Al [în cutie] 112 capsule
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Al [în cutie de carton] 112 capsule
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Al [în cutie de carton] 120 capsule
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Al [în cutie de carton] 392 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tasigna 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)
CUTIE INTERMEDIARĂ DE CARTON A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENAR
ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tasigna 200 mg capsule
nilotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține nilotinib 200 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză – vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

28 capsule. Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 4 cutii. A nu se comercializa separat.

28 capsule. Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 4 cutii de carton. A nu se comercializa separat.

40 capsule. Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 3 cutii de carton. A nu se comercializa separat.

28 capsule. Componentă a unui ambalaj colectiv conținând 14 cutii de carton. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Al [în cutie] 112 capsule
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Al [în cutie de carton] 112 capsule
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Al [în cutie de carton] 120 capsule
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Al [în cutie de carton] 392 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tasigna 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Tasigna 50 mg capsule nilotinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tasigna și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tasigna
3. Cum să luați Tasigna
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tasigna
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tasigna și pentru ce se utilizează

Ce este Tasigna

Tasigna este un medicament care conține o substanță activă numită nilotinib.

Pentru ce se utilizează Tasigna

Tasigna se utilizează pentru a trata un tip de leucemie numit leucemie granulocitară cronică cu cromozom Philadelphia (LGC Ph+). LGC este o formă de cancer al sângelui care determină corpul dumneavoastră să producă prea multe celule sanguine albe anormale.

Tasigna se utilizează la pacienți adulți și copii și adolescenți cu LGC recent diagnosticată sau la pacienții cu LGC la care nu se mai obține beneficiu terapeutic pe baza tratamentului anterior care a inclus imatinib. De asemenea, acesta se utilizează și la pacienții adulți și copii și adolescenți care au prezentat reacții adverse grave determinate de tratamentul anterior și pe care nu îl mai pot continua.

Cum acționează Tasigna

La pacienții cu LGC, o modificare produsă la nivelul ADN-ului (materialului genetic) declanșează un semnal care determină organismul să producă celule sanguine albe anormale. Tasigna blochează acest semnal și, prin urmare, se oprește producerea acestor celule.

Urmărirea în timpul tratamentului cu Tasigna

În timpul tratamentului se vor efectua cu regularitate teste, inclusiv teste sanguine. Aceste teste vor urmări:

- cantitatea de celule sanguine (celule sanguine albe, celule sanguine roșii și plachete sanguine) din corp pentru a vedea cum este tolerat Tasigna.
- funcțiile pancreasului și ficatului pentru a vedea cum este tolerat Tasigna.
- electroliții din organism (potasiu, magneziu). Aceștia sunt importanți în funcționarea inimii.
- nivelul de zahăr și grăsimi din sânge.

De asemenea, se va verifica ritmul inimii cu ajutorul unui dispozitiv care măsoară activitatea electrică de la nivelul inimii (un test numit „EKG”).

Medicul dumneavoastră va evalua regulat tratamentul dumneavoastră și va decide dacă trebuie să continuați să luați Tasigna. Dacă vi se spune să întrerupeți tratamentul cu acest medicament, medicul dumneavoastră va continua să vă monitorizeze LGC și vă poate recomanda să reîncepeți să luați Tasigna dacă boala dumneavoastră indică faptul că acest lucru este necesar.

Dacă aveți întrebări despre felul în care acționează Tasigna sau de ce a fost prescris pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră, întrebați-l pe medicul dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tasigna

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului dumneavoastră. Acestea pot fi diferite de informațiile generale conținute în acest prospect.

Nu luați Tasigna

- dacă sunteți alergic la nilotinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Dacă credeți că puteți fi alergic, spuneți medicului dumneavoastră, **înainte să luați Tasigna.**

Atenționări și precauții

Înainte să luați Tasigna, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă ați suferit evenimente cardiovasculare anterioare, cum sunt infarct miocardic, durere în piept (angină), probleme cu circulația sângelui la nivelul creierului (accident vascular cerebral) sau probleme cu circulația sângelui la nivelul picioarelor (claudicație) sau dacă prezentați factori de risc care favorizează apariția bolii cardiovasculare, cum sunt tensiune arterială mare (hipertensiune arterială), diabet sau probleme cu nivelul de grăsimi din sângele dumneavoastră (tulburări lipidice).
- dacă aveți o **tulburare cardiacă**, cum ar fi un semnal electric anormal numit „prelungirea intervalului QT”.
- dacă urmați **tratament cu medicamente** care scad concentrația de colesterol din sângele dumneavoastră (statine), sau afectează ritmul cardiac (antiaritmice) sau ficatul (vezi pct. **Tasigna împreună cu alte medicamente**).
- dacă suferiți de lipsă de potasiu sau magneziu.
- dacă aveți o tulburare hepatică sau pancreatică.
- dacă prezentați simptome cum sunt învinețire ușoară, stare de oboseală sau scurtare a respirației sau ați prezentat infecții repetate.
- dacă v-a fost efectuată o intervenție chirurgicală care a implicat scoaterea întregului stomac (gastrectomie totală).
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Tasigna poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vă aflați în oricare dintre categoriile menționate, spuneți medicului dumneavoastră.

În timpul tratamentului cu Tasigna

- dacă în timp ce luați acest medicament leșinați (vă pierdeți conștiința) sau aveți bătăi neregulate ale inimii, **spuneți imediat medicului dumneavoastră** pentru că acesta poate fi un semn al unei afecțiuni cardiace grave. Prolungirea intervalului QT sau bătăile neregulate ale inimii pot duce la moarte subită. Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de moarte subită la pacienții care iau Tasigna.
- dacă prezentați palpitații bruște ale inimii, slăbiciune severă a mușchilor sau paralizie, convulsii sau modificări bruște ale modului de gândire sau ale nivelului de alertă, **spuneți imediat medicului dumneavoastră** deoarece acestea pot fi un semn al cedării rapide a celulelor canceroase, numite sindromul lizei tumorale. Au fost raportate cazuri rare de sindrom al lizei tumorale la pacienții tratați cu Tasigna.
- dacă prezentați durere sau disconfort în piept, senzație de amorțeală sau slăbiciune, probleme la mers sau vorbire, durere, decolorare sau senzație de răceală la nivelul unui membru, **spuneți imediat medicului dumneavoastră** deoarece acestea pot fi semne ale unui eveniment cardiovascular. Evenimentele cardiovasculare grave, inclusiv probleme cu circulația sângelui spre picioare (boală arterială periferică ocluzivă), boală cardiacă ischemică și probleme cu circulația sângelui spre creier (boală cerebrovasculară ischemică) au fost raportate la pacienții care iau Tasigna. Medicul dumneavoastră trebuie să evalueze nivelul de grăsimi (lipide) și zahăr din sângele dumneavoastră înainte de începerea tratamentului cu Tasigna și în timpul acestuia.
- dacă prezentați umflare la nivelul labei piciorului sau mâinilor, umflare generalizată sau luare rapidă în greutate, spuneți medicului dumneavoastră deoarece acestea pot fi semne ale retenției lichidiene severe. La pacienții tratați cu Tasigna, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de retenție lichidiană.

Dacă sunteți părintele unui copil tratat cu Tasigna, spuneți medicului dacă oricare dintre condițiile de mai sus se potrivește copilului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Tasigna este un tratament pentru copii și adolescenți cu LGC. Nu există experiență privind utilizarea acestui medicament la copii cu vârsta sub 2 ani. Nu există experiență privind utilizarea Tasigna la copiii recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și există experiență limitată la pacienții cu vârsta sub 6 ani care nu mai au beneficii în urma tratamentului anterior administrat pentru tratarea LGC. Nu se cunosc efectele pe termen lung ale tratamentului prelungit cu Tasigna la copii și adolescenți.

Unii copii și adolescenți care utilizează Tasigna pot prezenta o creștere mai lentă decât creșterea normală. Medicul le va monitoriza creșterea la momentul vizitelor regulate.

Tasigna împreună cu alte medicamente

Tasigna poate să interfereze cu alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În această categorie sunt incluse îndeosebi:

- antiaritmice – utilizate pentru tratamentul bătailor cardiace neregulate;
- clorochină, halofantrină, claritromicină, haloperidol, metadonă, moxifloxacină – medicamente care pot să determine reacții adverse care afectează activitatea electrică a inimii;
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină – utilizate pentru tratamentul infecțiilor;
- ritonavir – un medicament anti-HIV care face parte din clasa „antiproteazelor” utilizate în tratamentul infecției cu HIV;
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină – utilizate pentru tratamentul epilepsiei;
- rifampicină – utilizat pentru tratamentul tuberculozei;
- sunătoare – plantă conținută în unele preparate utilizate pentru tratamentul depresiei și a altor afecțiuni (cunoscută, de asemenea, sub denumirea de *Hypericum perforatum*);
- midazolam – utilizat pentru ameliorarea anxietății înainte de intervențiile chirurgicale;
- alfentanil și fentanil – utilizate pentru tratarea durerii și ca sedativ înaintea sau în timpul operațiilor chirurgicale sau al procedurilor medicale;
- ciclosporină, sirolimus și tacrolimus – medicamente care suprimă capacitatea de “autoapărare” a organismului și de combatere a infecțiilor și care sunt, de obicei, utilizate pentru a preveni respingerea organelor transplantate, cum sunt ficatul, inima și rinichii;
- dihidroergotamină și ergotamină – utilizate pentru a trata demența;
- lovastatin, simvastatin – utilizate pentru a trata valorile mari de grăsimi din sânge;
- warfarină – utilizat pentru tratamentul tulburărilor coagulării sângelui (cum ar fi formarea cheagurilor de sânge sau a trombozelor);
- astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, chinidină, bepridil sau alcaloizi din seacă cornută (ergotamină, dihidroergotamină).

Aceste medicamente nu trebuie utilizate în timp ce urmați tratament cu Tasigna. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente echivalente în locul acestora.

Dacă luați o statină (un tip de medicament care scade concentrația de colesterol din sângele dumneavoastră), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Dacă este utilizat cu anumite statine, Tasigna poate crește riscul apariției problemelor musculare asociate administrării statinelor, care, în situații rare, pot duce la deteriorarea severă a mușchilor (rabdmioliză), ceea ce duce la afectarea rinichilor.

Suplimentar, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Tasigna dacă luați orice antiacide, adică medicamente împotriva arsurilor în capul pieptului. Aceste medicamente trebuie luate separat de Tasigna:

- blocați H₂, care scad producția de acid din stomac. Blocații H₂ trebuie luați cu aproximativ 10 ore înainte de a lua Tasigna și cu aproximativ 2 ore după aceasta;
- medicamente antiacide, cum sunt cele care conțin hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu și simeticonă, care neutralizează aciditatea mare din stomac. Aceste medicamente antiacide trebuie luate cu aproximativ 2 ore înainte de a lua Tasigna sau cu aproximativ 2 ore după aceasta.

De asemenea, **dacă luați deja Tasigna**, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă urmează să vi se prescrie un medicament nou pe care nu l-ați mai luat înainte în timpul tratamentului cu Tasigna.

Tasigna împreună cu alimente și băuturi

Nu luați Tasigna cu alimente. Alimentele pot crește absorbția Tasigna și, prin urmare, pot crește cantitatea de Tasigna din sânge, posibil la un nivel periculos. Nu trebuie să beți suc de grepfrut sau să mâncați grepfrut. Acesta poate determina creșterea cantității de Tasigna din sânge, până la atingerea unor concentrații periculoase.

Sarcina și alăptarea

- **Nu se recomandă utilizarea Tasigna în timpul sarcinii**, decât dacă este neapărat necesar. Dacă sunteți gravidă sau credeți că puteți fi, spuneți medicului dumneavoastră care va discuta cu dumneavoastră dacă puteți lua acest medicament în timpul sarcinii.
- **Femeile care pot să rămână gravide** sunt sfătuite să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și timp de până la două săptămâni după finalizarea tratamentului.
- **Nu se recomandă alăptarea** în timpul tratamentului cu Tasigna și timp de două săptămâni de la administrarea ultimei doze. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă, după ce ați luat acest medicament, observați apariția reacțiilor adverse (cum ar fi amețelile sau tulburările vizuale) care pot să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în condiții de siguranță, nu trebuie să efectuați aceste activități până la dispariția acestor efecte.

Tasigna conține lactoză

Acest medicament conține lactoză (cunoscută, de asemenea, și sub numele de zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Tasigna

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât Tasigna trebuie să luați

Utilizare la adulți

- **Pacienți recent diagnosticați cu LGC:** Doza recomandată este de 600 mg pe zi. Această doză este obținută luând două capsule a câte 150 mg de două ori pe zi.
- **Pacienți care nu mai beneficiază de tratamentul anterior pentru LGC:** Doza recomandată este de 800 mg pe zi. Pentru a obține această doză trebuie să luați două capsule de 200 mg de două ori pe zi.

Utilizare la copii și adolescenți

- Doza administrată copilului dumneavoastră va fi în funcție de greutatea corporală și înălțimea acestuia. Medicul va calcula doza corectă și vă va spune care și câte capsule de Tasigna să administrați copilului dumneavoastră. Doza zilnică totală pe care o administrați copilului dumneavoastră nu trebuie să depășească 800 mg.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică în funcție de modul în care răspundeți la tratament.

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă)

Tasigna poate fi utilizat la persoane cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă la aceeași doză ca pentru adulți.

Când trebuie să luați Tasigna

Luați capsulele:

- de două ori pe zi (la interval de aproximativ 12 ore);
- la cel puțin 2 ore după orice consum de alimente;
- apoi așteptați 1 oră înainte să mâncați din nou.

Dacă aveți întrebări despre când trebuie să luați acest medicament, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Administrarea Tasigna în fiecare zi în același moment al zilei vă va ajuta să vă amintiți când să luați capsulele.

Cum să luați Tassigna

- Înghițiți capsulele întregi, cu apă.
- Nu consumați alimente atunci când luați capsulele.
- Nu deschideți capsulele decât dacă nu le puteți înghiți. În acest caz, puteți dizolva conținutul fiecărei capsule într-o linguriță de suc gros de mere și luați-l imediat. Nu utilizați mai mult de o linguriță de suc gros de mere pentru fiecare capsulă și nu utilizați alt aliment decât sucul de mere.

Cât timp trebuie să luați Tassigna

Continuați să luați Tassigna în fiecare zi atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră. Acesta este un tratament pe termen îndelungat. Medicul dumneavoastră vă va urmări cu regularitate afecțiunea tratată pentru a verifica dacă medicamentul are efectul dorit.

Medicul dumneavoastră poate avea în vedere întreruperea tratamentului dumneavoastră cu Tassigna în funcție de criteriile specifice.

Dacă aveți întrebări referitoare la cât timp trebuie să luați Tassigna, adresați-le medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Tassigna decât trebuie

Dacă ați luat mai mult decât trebuie din Tassigna, sau dacă altcineva a luat din greșală capsulele dumneavoastră, cereți imediat sfatul unui medic sau mergeți imediat la spital. Arătați ambalajul cu capsule și acest prospect. Poate fi necesar tratament medical.

Dacă uitați să luați Tassigna

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza următoare așa cum a fost planificat. Nu luați o doză dublă pentru a compensa capsula uitată.

Dacă încetați să luați Tassigna

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră v-a spus să nu mai luați. Întreruperea administrării fără recomandarea medicului dumneavoastră vă pune în categoria de risc de agravare a bolii, ceea ce ar putea avea consecințe care pun viața în pericol. Asigurați-vă că discutați cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală și/sau farmacistul dacă vă gândiți să întrerupeți administrarea Tassigna.

Dacă medicul dumneavoastră vă recomandă să întrerupeți tratamentul cu Tassigna

Medicul dumneavoastră vă va evalua regulat tratamentul, cu ajutorul unui test specific de diagnosticare, și va decide dacă trebuie să continuați să luați acest medicament. Dacă vi se spune să întrerupeți tratamentul cu Tassigna, medicul dumneavoastră va continua să vă monitorizeze cu atenție LGC înaintea, în timpul și după ce ați întrerupt tratamentul cu Tassigna și vă poate recomanda reînceperea administrării Tassigna în cazul în care boala dumneavoastră indică faptul că acest lucru este necesar.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate și, în general, vor dispărea după câteva zile sau câteva săptămâni de tratament.

Unele reacții adverse pot fi grave.

Aceste reacții adverse sunt foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane), frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți), mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienți) sau s-au raportat cu frecvența necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

- creșterea rapidă în greutate, umflarea mâinilor, gleznelor, picioarelor sau feței (semne ale reținerii de apă)
- durere sau disconfort în piept, tensiune arterială mare sau mică, bătăi neregulate ale inimii (rapide sau lente), palpitații (senzație de bătăi rapide ale inimii), leșin, colorare în albastru a buzelor, limbii sau pielii (semne ale tulburărilor cardiace)
- dificultăți la respirație sau respirație dureroasă, tuse, respirație șuierătoare, însoțită sau nu de febră, umflarea picioarelor (semne ale tulburărilor pulmonare)
- febră, vântăi care apar cu ușurință sau sângerare inexplicabilă, infecții severe sau frecvente, slăbiciune inexplicabilă (semne ale tulburărilor hematologice)
- slăbiciune sau paralizie la nivelul membrelor sau feței, dificultăți în vorbire, durere de cap severă, vederea, simțirea sau auzirea unor lucruri care nu există în realitate, modificări ale vederii, pierdere a conștienței, confuzie, dezorientare, tremurături, senzație de furnicături, durere sau amorțire la nivelul degetelor de la mâini și de la picioare (semne ale tulburărilor sistemului nervos)
- sete, piele uscată, iritabilitate, urină de culoare închisă, scăderea cantității de urină, dificultate și durere la urinare, senzație exagerată de nevoie de urinare, sânge în urină, culoare anormală a urinei (semne ale tulburărilor renale sau ale căilor urinare)
- tulburări de vedere, inclusiv vedere neclară, vedere dublă sau străfulgerări luminoase, acuitate scăzută a vederii sau orbire, sânge la nivelul ochilor, sensibilitate crescută a ochilor la lumină, durere oculară, înroșire, mâncărime sau iritație, uscăciune la nivelul ochilor, umflare sau mâncărime la nivelul pleoapelor (semne ale tulburărilor oculare)
- umflare și durere la nivelul unei părți a corpului (semne ale formării unui cheag de sânge într-o venă)
- durere abdominală, greață, vărsătură cu sânge, materii fecale de culoare neagră sau cu sânge, constipație, arsuri gastroesofagiene, reflux stomacal, umflarea abdomenului (semne ale tulburărilor gastro-intestinale)
- durere severă în partea superioară (în partea din mijloc sau partea stângă) a abdomenului (semne de pancreatită)
- colorare în galben a pielii și albului ochilor, greață, scăderea poftei de mâncare, urină închisă la culoare (semne ale tulburărilor hepatice)
- umflături roșii dureroase, durere la nivelul pielii, înroșire a pielii, descumare sau vezicule (semne ale afecțiunilor de la nivelul pielii)
- durere la nivelul mușchilor și articulațiilor (semne ale durerii musculoscheletice)
- sete excesivă, creșterea cantității de urină, creșterea poftei de mâncare asociată cu scădere în greutate, oboseală (semne ale creșterii cantității de glucoză din sânge)
- bătăi rapide ale inimii, ochi exoftalmici, pierdere în greutate, umflarea părții din față a gâtului (semne ale hiperactivității glandei tiroide)
- creștere în greutate, oboseală, cădere a părului, slăbiciune musculară, senzație de frig (semne ale unei glande tiroide subactive)
- durere de cap severă, deseori însoțită de greață, vărsături și sensibilitate la lumină (semne ale migrenei)
- amețeli sau senzație de învârtire (semne de vertij)

- greață, scurtarea respirației, bătăi neregulate ale inimii, urină tulbure, oboseală și/sau disconfort la nivelul articulațiilor asociat cu rezultate anormale ale analizelor sanguine (cum sunt valori crescute ale potasiului, acidului uric și fosforului și valori reduse de calciu)
- durere, disconfort, slăbiciune sau crampe la nivelul mușchilor picioarelor, care pot fi cauzate de flux redus de sânge, ulceratii la nivelul picioarelor sau brațelor care se vindecă greu sau nu se vindecă deloc și modificări semnificative ale culorii (culoare albastră sau paloare) sau ale temperaturii (răceală) la nivelul picioarelor sau brațelor, deoarece aceste simptome pot fi semne de blocare a arterelor de la nivelul membrului afectat (picior sau braț) și a degetelor (de la picioare sau de la mâini)
- reapariție (reactivare) a infecției cu virusul hepatic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului).

Unele reacții adverse sunt foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 de pacienți)

- diaree
- durere de cap
- oboseală, lipsă de energie
- durere musculară
- mâncărime, erupție trecătoare pe piele
- greață
- durere abdominală
- constipație
- vărsături
- căderea părului
- durere musculo-scheletică, dureri musculare, durere la nivelul extremităților, durere la nivelul articulațiilor, durere de oase și durere la nivelul coloanei vertebrale la întreruperea tratamentului cu Tasigna
- încetinire a creșterii la copii și adolescenți.

Unele reacții adverse sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți)

- infecții ale căilor respiratorii superioare, pneumonie
- disconfort stomacal după masă, balonare, umflare abdominală
- durere osoasă, durere la nivelul articulațiilor, spasme musculare, slăbiciune musculară
- durere, inclusiv durere la nivelul spatelui, gâtului și extremităților, durere sau disconfort la nivelul părților laterale ale corpului
- piele uscată, acnee, negi, scădere a sensibilității pielii, urticarie
- scăderea poftei de mâncare, modificări ale gustului, scădere sau creștere în greutate
- insomnie, depresie, anxietate
- transpirații nocturne, transpirație excesivă
- stare generală de rău
- modificări ale vocii
- sângerare nazală
- urinări frecvente.

Unele reacții adverse sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți)

- creșterea sensibilității pielii
- uscarea a gurii, durere de gât, ulcerații la nivelul gurii
- durere la nivelul sânilor
- articulații dureroase și umflate (gută)
- creșterea poftei de mâncare
- tulburări de atenție
- imposibilitatea de a obține sau de a menține erecția
- mărirea sânilor la bărbați
- simptome asemănătoare gripei
- bronșită
- infecție a căilor urinare
- infecție cu virusul herpes
- candidoză bucală sau vaginală
- rigiditate musculară și articulară, articulații umflate
- senzație de modificare a temperaturii corpului (inclusive senzație de cald, senzație de rece)
- dinți sensibili.

Următoarele reacții adverse s-au raportat cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- alergii (hipersensibilitate la Tasigna)
- pierderea memoriei, tulburări de dispoziție
- chist al pielii, subțierea sau îngroșarea pielii, îngroșarea stratului exterior al pielii, modificări de culoare a pielii, infecție fungică a piciorului
- pete îngroșate de piele roșie/argintie (semne de psoriazis)
- sângerare, gingii moi sau mărite
- negi la nivelul gurii
- înroșire și/sau umflare și, posibil, descuamarea palmelor și tălpilor (așa numitul sindrom mână-picior)
- sensibilitate crescută la lumină
- afectare a auzului, durere la nivelul urechilor, zgomote (țiuit) în urechi
- inflamație la nivelul articulațiilor
- incontinență urinară
- enterocolită (inflamația intestinelor)
- hemoroizi, abces anal
- senzație de întărire a sânilor, menstrre abundente, mameloane umflate
- simptome ale sindromului picioarelor neliniștite (dorință irezistibilă de a mișca o parte a corpului, în special piciorul, însoțită de senzații neplăcute)
- paralizia oricărui mușchi al feței.

În timpul tratamentului cu Tasigna, este posibil să prezentați și **valori anormale ale testelor de sânge**, cum sunt:

- număr mic de celule sanguine (celule albe, celule roșii, plachete) sau valoare scăzută a hemoglobinei
- număr crescut al trombocitelor sau leucocitelor sau al unor tipuri specifice de leucocite (eozinofile) în sânge
- valoare mare a lipazei sau amilazei din sânge (funcția pancreasului)
- valoare mare a bilirubinei din sânge sau a enzimelor hepatice (funcția ficatului)
- valoare mare a creatininei din sânge sau ureei (funcția rinichilor)
- valoare scăzută sau crescută a insulinei din sânge (un hormon care reglează nivelul de zahăr din sânge)
- nivel mic sau mare de zahăr și sau o valoare mare a grăsimilor din sânge (inclusiv colesterol)
- valoare mare a hormonului paratiroidian (un hormon care reglează nivelul de calciu și fosfor)
- modificare a proteinelor sanguine (valoare scăzută a globulinelor sau prezența paraproteinei)
- valori mari ale enzimelor (fosfatază alcalină, lactat dehidrogenază sau creatin fosfokinază)
- valori mari de potasiu, calciu, fosfor sau acid uric
- valori mici de magneziu, potasiu, sodiu, calciu sau fosfor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tasigna

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne că a fost deja deschis.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tasigna

- Substanța activă este nilotinibul. Fiecare capsulă conține nilotinib 50 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, crospovidonă tip A, poloxamer 188, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu. Capsula este alcătuită din gelatină, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172), oxid galben de fier (E172) și șelac, oxid negru de fier (E172), propilen glicol și hidroxid de amoniu pentru imprimarea inscripționării (E172).

Cum arată Tasigna și conținutul ambalajului

Tasigna este furnizat sub formă de capsule. Capsulele sunt de culoare roșie/galben deschis. Pe fiecare capsulă este imprimată o inscripționare de culoare neagră („NVR/ABL”).

Tasigna este disponibil într-un ambalaj conținând 120 (3 ambalaje a câte 40 capsule).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricantul

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Slovenia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
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

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

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

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

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri cu alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Prospect: Informații pentru utilizator

Tasigna 150 mg capsule nilotinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tasigna și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tasigna
3. Cum să luați Tasigna
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tasigna
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tasigna și pentru ce se utilizează

Ce este Tasigna

Tasigna este un medicament care conține o substanță activă numită nilotinib.

Pentru ce se utilizează Tasigna

Tasigna se utilizează pentru a trata un tip de leucemie numit leucemie granulocitară cronică cu cromozom Philadelphia (LGC Ph+). LGC este o formă de cancer al sângelui care determină corpul dumneavoastră să producă prea multe celule sanguine albe anormale.

Tasigna se utilizează la pacienții adulți și copii și adolescenți cu LGC recent diagnosticată. De asemenea, la pacienții cu LGC la care nu se mai obține beneficiu terapeutic pe baza tratamentului anterior care a inclus imatinib sau care au prezentat reacții adverse grave determinate de tratamentul anterior și pe care nu îl mai pot continua.

Cum acționează Tasigna

La pacienții cu LGC, o modificare produsă la nivelul ADN-ului (materialului genetic) declanșează un semnal care determină organismul să producă celule sanguine albe anormale. Tasigna blochează acest semnal și, prin urmare, se oprește producerea acestor celule.

Urmărirea în timpul tratamentului cu Tasigna

În timpul tratamentului se vor efectua cu regularitate teste, inclusiv teste sanguine. Aceste teste vor urmări:

- cantitatea de celule sanguine (celule sanguine albe, celule sanguine roșii și plachete sanguine) din corp pentru a vedea cum este tolerat Tasigna.
- funcțiile pancreasului și ficatului pentru a vedea cum este tolerat Tasigna.
- electroliții din organism (potasiu, magneziu). Aceștia sunt importanți în funcționarea inimii.
- nivelul de zahăr și grăsimi din sânge.

De asemenea, se va verifica ritmul inimii cu ajutorul unui dispozitiv care măsoară activitatea electrică de la nivelul inimii (un test numit „EKG”).

Medicul dumneavoastră va evalua regulat tratamentul dumneavoastră și va decide dacă trebuie să continuați să luați Tasigna. Dacă vi se spune să întrerupeți tratamentul cu acest medicament, medicul dumneavoastră va continua să vă monitorizeze LGC și vă poate recomanda să reîncepeți să luați Tasigna dacă boala dumneavoastră indică faptul că acest lucru este necesar.

Dacă aveți întrebări despre felul în care acționează Tasigna sau de ce a fost prescris pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră, întrebați-l pe medicul dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tasigna

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului dumneavoastră. Acestea pot fi diferite de informațiile generale conținute în acest prospect.

Nu luați Tasigna

- dacă sunteți alergic la nilotinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă credeți că puteți fi alergic, spuneți medicului dumneavoastră, **înainte să luați Tasigna.**

Atenționări și precauții

Înainte să luați Tasigna, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă ați suferit evenimente cardiovasculare anterioare, cum sunt infarct miocardic, durere în piept (angină), probleme cu circulația sângelui la nivelul creierului (accident vascular cerebral) sau probleme cu circulația sângelui la nivelul picioarelor (claudicație) sau dacă prezentați factori de risc care favorizează apariția bolii cardiovasculare, cum sunt tensiune arterială mare (hipertensiune arterială), diabet sau probleme cu nivelul de grăsimi din sângele dumneavoastră (tulburări lipidice).
- dacă aveți o **tulburare cardiacă**, cum ar fi un semnal electric anormal numit „prelungirea intervalului QT”.
- dacă urmați **tratament cu medicamente** care scad concentrația de colesterol din sângele dumneavoastră (statine), sau afectează ritmul cardiac (antiaritmice) sau ficatul (vezi pct. **Tasigna împreună cu alte medicamente**).
- dacă suferiți de lipsă de potasiu sau magneziu.
- dacă aveți o tulburare hepatică sau pancreatică.
- dacă prezentați simptome cum sunt învinețire ușoară, stare de oboseală sau scurtare a respirației sau ați prezentat infecții repetate.
- dacă v-a fost efectuată o intervenție chirurgicală care a implicat scoaterea întregului stomac (gastrectomie totală).
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Tasigna poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vă aflați în oricare dintre categoriile menționate, spuneți medicului dumneavoastră.

În timpul tratamentului cu Tasigna

- dacă în timp ce luați acest medicament leșinați (vă pierdeți conștiența) sau aveți bătăi neregulate ale inimii, **spuneți imediat medicului dumneavoastră** pentru că acesta poate fi un semn al unei afecțiuni cardiace grave. Prolungirea intervalului QT sau bătăile neregulate ale inimii pot duce la moarte subită. Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de moarte subită la pacienții care iau Tasigna.
- dacă prezentați palpitații bruște ale inimii, slăbiciune severă a mușchilor sau paralizie, convulsii sau modificări bruște ale modului de gândire sau ale nivelului de alertă, **spuneți imediat medicului dumneavoastră** deoarece acestea pot fi un semn al cedării rapide a celulelor canceroase, numite sindromul lizei tumorale. Au fost raportate cazuri rare de sindrom al lizei tumorale la pacienții tratați cu Tasigna.
- dacă prezentați durere sau disconfort în piept, senzație de amorțeală sau slăbiciune, probleme la mers sau vorbire, durere, decolorare sau senzație de răceală la nivelul unui membru, **spuneți imediat medicului dumneavoastră** deoarece acestea pot fi semne ale unui eveniment cardiovascular. Evenimentele cardiovasculare grave, inclusiv probleme cu circulația sângelui spre picioare (boală arterială periferică ocluzivă), boală cardiacă ischemică și probleme cu circulația sângelui spre creier (boală cerebrovasculară ischemică) au fost raportate la pacienții care iau Tasigna. Medicul dumneavoastră trebuie să evalueze nivelul de grăsimi (lipide) și zahăr din sângele dumneavoastră înainte de începerea tratamentului cu Tasigna și în timpul acestuia.
- dacă prezentați umflare la nivelul labei piciorului sau mâinilor, umflare generalizată sau luare rapidă în greutate, spuneți medicului dumneavoastră deoarece acestea pot fi semne ale retenției lichidiene severe. La pacienții tratați cu Tasigna, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de retenție lichidiană.

Dacă sunteți părintele unui copil tratat cu Tasigna, spuneți medicului dacă oricare dintre condițiile de mai sus se potrivește copilului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Tasigna este un tratament pentru copii și adolescenți cu LGC. Nu există experiență privind utilizarea acestui medicament la copii cu vârsta sub 2 ani. Nu există experiență privind utilizarea Tasigna la copiii recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și există experiență limitată la pacienții cu vârsta sub 6 ani care nu mai au beneficii în urma tratamentului anterior administrat pentru tratarea LGC. Nu se cunosc efectele pe termen lung ale tratamentului prelungit cu Tasigna la copii și adolescenți.

Unii copii și adolescenți care utilizează Tasigna pot prezenta o creștere mai lentă decât creșterea normală. Medicul le va monitoriza creșterea la momentul vizitelor regulate.

Tasigna împreună cu alte medicamente

Tasigna poate să interfereze cu alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În această categorie sunt incluse îndeosebi:

- antiaritmice – utilizate pentru tratamentul bătailor cardiace neregulate;
- clorochină, halofantrină, claritromicină, haloperidol, metadonă, moxifloxacină – medicamente care pot să determine reacții adverse care afectează activitatea electrică a inimii;
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină – utilizate pentru tratamentul infecțiilor;
- ritonavir – un medicament anti-HIV care face parte din clasa „antiproteazelor” utilizate în tratamentul infecției cu HIV;
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină – utilizate pentru tratamentul epilepsiei;
- rifampicină – utilizat pentru tratamentul tuberculozei;
- sunătoare – plantă conținută în unele preparate utilizate pentru tratamentul depresiei și a altor afecțiuni (cunoscută, de asemenea, sub denumirea de *Hypericum perforatum*);
- midazolam – utilizat pentru ameliorarea anxietății înainte de intervențiile chirurgicale;
- alfentanil și fentanil – utilizate pentru tratarea durerii și ca sedativ înaintea sau în timpul operațiilor chirurgicale sau al procedurilor medicale;
- ciclosporină, sirolimus și tacrolimus – medicamente care suprimă capacitatea de “autoapărare” a organismului și de combatere a infecțiilor și care sunt, de obicei, utilizate pentru a preveni respingerea organelor transplantate, cum sunt ficatul, inima și rinichii;
- dihidroergotamină și ergotamină – utilizate pentru a trata demența;
- lovastatin, simvastatin – utilizate pentru a trata valorile mari de grăsimi din sânge;
- warfarină – utilizat pentru tratamentul tulburărilor coagulării sângelui (cum ar fi formarea cheagurilor de sânge sau a trombozelor);
- astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, chinidină, bepridil sau alcaloizi din seacă cornută (ergotamină, dihidroergotamină).

Aceste medicamente nu trebuie utilizate în timp ce urmați tratament cu Tasigna. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente echivalente în locul acestora.

Dacă luați o statină (un tip de medicament care scade concentrația de colesterol din sângele dumneavoastră), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Dacă este utilizat cu anumite statine, Tasigna poate crește riscul apariției problemelor musculare asociate administrării statinelor, care, în situații rare, pot duce la deteriorarea severă a mușchilor (rabdomioliză), ceea ce duce la afectarea rinichilor.

Suplimentar, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Tasigna dacă luați orice antiacide, adică medicamente împotriva arsurilor în capul pieptului. Aceste medicamente trebuie luate separat de Tasigna:

- blocați H₂, care scad producția de acid din stomac. Blocanții H₂ trebuie luați cu aproximativ 10 ore înainte de a lua Tasigna și cu aproximativ 2 ore după aceasta;
- medicamente antiacide, cum sunt cele care conțin hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu și simeticonă, care neutralizează aciditatea mare din stomac. Aceste medicamente antiacide trebuie luate cu aproximativ 2 ore înainte de a lua Tasigna sau cu aproximativ 2 ore după aceasta.

De asemenea, **dacă luați deja Tasigna**, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă urmează să vi se prescrie un medicament nou pe care nu l-ați mai luat înainte în timpul tratamentului cu Tasigna.

Tasigna împreună cu alimente și băuturi

Nu luați Tasigna cu alimente. Alimentele pot crește absorbția Tasigna și, prin urmare, pot crește cantitatea de Tasigna din sânge, posibil la un nivel periculos. Nu trebuie să beți suc de grepfrut sau să mâncați grepfrut. Acesta poate determina creșterea cantității de Tasigna din sânge, până la atingerea unor concentrații periculoase.

Sarcina și alăptarea

- **Nu se recomandă utilizarea Tasigna în timpul sarcinii**, decât dacă este neapărat necesar. Dacă sunteți gravidă sau credeți că puteți fi, spuneți medicului dumneavoastră care va discuta cu dumneavoastră dacă puteți lua acest medicament în timpul sarcinii.
- **Femeile care pot să rămână gravide** sunt sfătuite să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și timp de până la două săptămâni după finalizarea tratamentului.
- **Nu se recomandă alăptarea** în timpul tratamentului cu Tasigna și timp de două săptămâni de la administrarea ultimei doze. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă, după ce ați luat acest medicament, observați apariția reacțiilor adverse (cum ar fi amețelile sau tulburările vizuale) care pot să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în condiții de siguranță, nu trebuie să efectuați aceste activități până la dispariția acestor efecte.

Tasigna conține lactoză

Acest medicament conține lactoză (cunoscută, de asemenea, și sub numele de zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Tasigna

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât Tasigna trebuie să luați

Utilizare la adulți

- Doza recomandată este de 600 mg pe zi. Pentru a obține această doză trebuie să luați două capsule de 150 mg de două ori pe zi.

Utilizare la copii și adolescenți

- Doza administrată copilului dumneavoastră va fi în funcție de greutatea corporală și înălțimea acestuia. Medicul va calcula doza corectă și vă va spune care și câte capsule de Tasigna să administrați copilului dumneavoastră. Doza zilnică totală pe care o administrați copilului dumneavoastră nu trebuie să depășească 800 mg.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică în funcție de modul în care răspundeți la tratament.

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă)

Tasigna poate fi utilizat la persoane cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă la aceeași doză ca pentru adulți.

Când trebuie să luați Tasigna

Luăți capsulele:

- de două ori pe zi (la interval de aproximativ 12 ore);
- la cel puțin 2 ore după orice consum de alimente;
- apoi așteptați 1 oră înainte să mâncați din nou.

Dacă aveți întrebări despre când trebuie să luați acest medicament, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Administrarea Tasigna în fiecare zi în același moment al zilei vă va ajuta să vă amintiți când să luați capsulele.

Cum să luați Tassigna

- Înghițiți capsulele întregi, cu apă.
- Nu consumați alimente atunci când luați capsulele.
- Nu deschideți capsulele decât dacă nu le puteți înghiți. În acest caz, puteți dizolva conținutul fiecărei capsule într-o linguriță de suc gros de mere și luați-l imediat. Nu utilizați mai mult de o linguriță de suc gros de mere pentru fiecare capsulă și nu utilizați alt aliment decât sucul de mere.

Cât timp trebuie să luați Tassigna

Continuați să luați Tassigna în fiecare zi atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră. Acesta este un tratament pe termen îndelungat. Medicul dumneavoastră vă va urmări cu regularitate afecțiunea tratată pentru a verifica dacă medicamentul are efectul dorit.

Medicul dumneavoastră poate avea în vedere întreruperea tratamentului dumneavoastră cu Tassigna în funcție de criteriile specifice.

Dacă aveți întrebări referitoare la cât timp trebuie să luați Tassigna, adresați-le medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Tassigna decât trebuie

Dacă ați luat mai mult decât trebuie din Tassigna, sau dacă altcineva a luat din greșală capsulele dumneavoastră, cereți imediat sfatul unui medic sau mergeți imediat la spital. Arătați ambalajul cu capsule și acest prospect. Poate fi necesar tratament medical.

Dacă uitați să luați Tassigna

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza următoare așa cum a fost planificat. Nu luați o doză dublă pentru a compensa capsula uitată.

Dacă încetați să luați Tassigna

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră v-a spus să nu mai luați.

Întreruperea administrării fără recomandarea medicului dumneavoastră vă pune în categoria de risc de agravare a bolii, ceea ce ar putea avea consecințe care pun viața în pericol. Asigurați-vă că discutați cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală și/sau farmacistul dacă vă gândiți să întrerupeți administrarea Tassigna.

Dacă medicul dumneavoastră vă recomandă să întrerupeți tratamentul cu Tassigna

Medicul dumneavoastră vă va evalua regulat tratamentul, cu ajutorul unui test specific de diagnosticare, și va decide dacă trebuie să continuați să luați acest medicament. Dacă vi se spune să întrerupeți tratamentul cu Tassigna, medicul dumneavoastră va continua să vă monitorizeze cu atenție LGC înaintea, în timpul și după ce ați întrerupt tratamentul cu Tassigna și vă poate recomanda reînceperea administrării Tassigna în cazul în care boala dumneavoastră indică faptul că acest lucru este necesar.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate și, în general, vor dispărea după câteva zile sau câteva săptămâni de tratament.

Unele reacții adverse pot fi grave.

Aceste reacții adverse sunt foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane), frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți), mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienți) sau s-au raportat cu frecvența necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

- creșterea rapidă în greutate, umflare a mâinilor, gleznelor, picioarelor sau feței (semne ale reținerii de apă)
- durere sau disconfort în piept, tensiune arterială mare, bătăi neregulate ale inimii (rapide sau lente), palpitații (senzație de bătăi rapide ale inimii), leșin, colorare în albastru a buzelor, limbii sau pielii (semne ale tulburărilor cardiace)
- dificultăți la respirație sau respirație dureroasă, tuse, respirație șuierătoare, însoțită sau nu de febră, umflarea picioarelor (semne ale tulburărilor pulmonare)
- febră, vântăți care apar cu ușurință sau sângerare inexplicabilă, infecții frecvente, slăbiciune inexplicabilă (semne ale tulburărilor hematologice)
- slăbiciune sau paralizie la nivelul membrelor sau feței, dificultăți în vorbire, durere de cap severă, vederea, simțirea sau auzirea unor lucruri care nu există în realitate, pierdere a conștienței, confuzie, dezorientare, tremurături, senzație de furnicături, durere sau amorțire la nivelul degetelor de la mâini și de la picioare (semne ale tulburărilor sistemului nervos)
- dificultate și durere la urinare, a culoare anormală a urinei (semne ale tulburărilor renale sau ale căilor urinare)
- tulburări de vedere, inclusiv vedere neclară, străfulgerări luminoase, orbire, sânge la nivelul ochilor, durere oculară, înroșire, mâncărime sau iritație, uscăciune la nivelul ochilor, umflare sau mâncărime la nivelul pleoapelor (semne ale tulburărilor oculare)
- durere abdominală, greață, vărsătură cu sânge, materii fecale cu sânge, constipație, arsuri gastroesofagiene, reflux stomacal, umflare a abdomenului (semne ale tulburărilor gastro-intestinale)
- durere severă în partea superioară (în partea din mijloc sau partea stângă) a abdomenului (semne de pancreatită)
- colorare în galben a pielii și albului ochilor, greață, scădere a poftei de mâncare, urină închisă la culoare (semne ale tulburărilor hepatice)
- umflături roșii dureroase, durere la nivelul pielii, înroșire a pielii, descumamare sau vezicule (semne ale afecțiunilor de la nivelul pielii)
- durere la nivelul mușchilor și articulațiilor (semne ale durerii musculoscheletice)
- sete excesivă, creșterea cantității de urină, creșterea poftei de mâncare asociată cu scădere în greutate, oboseală (semne ale creșterii cantității de glucoză din sânge)
- durere de cap severă, deseori însoțită de greață, vărsături și sensibilitate la lumină (semne ale migrenei)
- amețeli sau senzație de învârtire (semne de vertij)
- greață, scurtarea respirației, bătăi neregulate ale inimii, urină turbure, oboseală și/sau disconfort la nivelul articulațiilor asociat cu rezultate anormale ale analizelor sanguine (cum sunt valori crescute ale potasiului, acidului uric și fosforului și valori reduse de calciu)
- durere, disconfort, slăbiciune sau crampe la nivelul mușchilor picioarelor, care pot fi cauzate de flux redus de sânge, ulceratii la nivelul picioarelor sau brațelor care se vindecă greu sau nu se vindecă deloc și modificări semnificative ale culorii (culoare albastră sau paloare) sau ale temperaturii (răceală) la nivelul picioarelor sau brațelor, deoarece aceste simptome pot fi semne de blocare a arterelor de la nivelul membrului afectat (picior sau braț) și a degetelor (de la picioare sau de la mâini)
- reapariție (reactivare) a infecției cu virusul hepatic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului).

Unele reacții adverse sunt foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți)

- durere de cap
- stare de oboseală
- durere musculară
- mâncărime, erupție trecătoare pe piele
- greață
- căderea părului
- durere musculo-scheletică, dureri musculare, durere la nivelul extremităților, durere la nivelul articulațiilor, durere de oase și durere la nivelul coloanei vertebrale la întreruperea tratamentului cu Tasigna
- încetinirea creșterii la copii și adolescenți.

Unele reacții adverse sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți)

- diaree, vărsături, durere abdominală, disconfort stomacal după masă, balonare, umflare abdominală, constipație
- durere osoasă, durere la nivelul articulațiilor, spasme musculare, slăbiciune musculară, durere la nivelul extremităților, durere de spate, durere sau disconfort la nivelul părților laterale ale corpului
- infecții ale căilor respiratorii superioare
- piele uscată, acnee, negi, scădere a sensibilității pielii
- scădere a poftei de mâncare, modificări ale gustului, creștere în greutate
- insomnie, anxietate, depresie
- transpirații nocturne, transpirație excesivă.

Unele reacții adverse sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți)

- stare generală de rău
- articulații dureroase și umflate (gută)
- imposibilitatea de a obține sau de a menține erecția
- senzație de modificare a temperaturii corpului (inclusive senzație de cald, senzație de rece)
- dinți sensibili.

Următoarele reacții adverse s-au raportat cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- alergii (hipersensibilitate la Tasigna)
- pierdere a memoriei, tulburări de dispoziție sau depresie, lipsă de energie
- candidoză bucală
- chist al pielii, subțiere sau îngroșarea a pielii, îngroșarea stratului exterior al pielii, modificări de culoare a pielii, urticarie, infecție fungică a piciorului
- zone îngroșate de piele roșie/argintie (semne ale psoriazisului)
- sensibilitate crescută a pielii
- sângerare, gingii moi sau mărite
- sângerare nazală
- uscăciune a gurii, durere de gât, ulcerații la nivelul gurii
- urinare frecventă
- hemoroizi, abces anal
- enterocolită (inflamația intestinelor)
- infecție cu virusul herpes
- senzație de întărire a sânilor, menstrue abundente, mameloane umflate
- tulburări ale apetitului alimentar, scădere în greutate
- mărire a sânilor la bărbați
- simptome ale sindromului picioarelor neliniștite (dorință irezistibilă de a mișca o parte a corpului, în special piciorul, însoțită de senzații neplăcute)
- paralizie a oricărui mușchi al feței.

În timpul tratamentului cu Tasigna, este posibil să prezentați și **valori anormale ale testelor de sânge**, cum sunt:

- număr mic de celule sanguine (celule albe, celule roșii, plachete) sau valoare scăzută a hemoglobinei
- număr crescut al trombocitelor sau leucocitelor sau al unor tipuri specifice de leucocite (eozinofile) în sânge
- valoare mare a lipazei sau amilazei din sânge (funcția pancreasului)
- valoare mare a bilirubinei din sânge sau enzimelor hepatice (funcția ficatului)
- valoare scăzută sau crescută a insulinei din sânge (un hormon care reglează nivelul de zahăr din sânge)
- nivel mic sau mare de zahăr sau o valoare mare a grăsimilor din sânge (inclusiv colesterol)
- valoare mare a hormonului paratiroidian (un hormon care reglează nivelul de calciu și fosfor)
- modificare a proteinelor sanguine (valoare scăzută a globulinelor sau prezența paraproteinei)
- valori mari ale fosfatazei alcaline
- valori mari de potasiu, calciu, fosfor sau acid uric
- valori mici de potasiu sau calciu

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tasigna

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne că a fost deja deschis.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tasigna

- Substanța activă este nilotinibul. Fiecare capsulă conține nilotinib 150 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, crospovidonă tip A, poloxamer 188, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu. Capsula este alcătuită din gelatină, dioxid de titan (E171), oxid roșu și galben de fer (E172) și șelac, oxid negru de fer (E172), n-butil alcool, propilen glicol, etanol deshidratat, isopropilalcool și hidroxid de amoniu pentru imprimarea inscripționării (E172).

Cum arată Tasigna și conținutul ambalajului

Tasigna este furnizat sub formă de capsule. Capsulele sunt de culoare roșie. Pe fiecare capsulă este imprimată o inscripționare de culoare neagră („NVR/BCR”).

Tasigna este disponibil în ambalaje conținând 28 sau 40 de capsule și în ambalaje colective de 112 capsule (conținând 4 cutii, fiecare conținând 28 de capsule), 120 de capsule (conținând 3 cutii, fiecare conținând 40 de capsule) sau 392 capsule (conținând 14 cutii, fiecare conținând 28 capsule).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricantul

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
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

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri cu alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Prospect: Informații pentru utilizator

Tasigna 200 mg capsule nilotinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tasigna și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tasigna
3. Cum să luați Tasigna
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tasigna
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tasigna și pentru ce se utilizează

Ce este Tasigna

Tasigna este un medicament care conține o substanță activă numită nilotinib.

Pentru ce se utilizează Tasigna

Tasigna se utilizează pentru a trata un tip de leucemie numit leucemie granulocitară cronică cu cromozom Philadelphia (LGC Ph+). LGC este o formă de cancer al sângelui care determină corpul dumneavoastră să producă prea multe celule sanguine albe anormale.

Tasigna se utilizează la pacienți adulți și copii și adolescenți cu LGC recent diagnosticată sau la pacienții cu LGC la care nu se mai obține beneficiu terapeutic pe baza tratamentului anterior care a inclus imatinib. De asemenea, acesta se utilizează și la pacienții adulți și copii și adolescenți care au prezentat reacții adverse grave determinate de tratamentul anterior și pe care nu îl mai pot continua.

Cum acționează Tasigna

La pacienții cu LGC, o modificare produsă la nivelul ADN-ului (materialului genetic) declanșează un semnal care determină organismul să producă celule sanguine albe anormale. Tasigna blochează acest semnal și, prin urmare, se oprește producerea acestor celule.

Urmărirea în timpul tratamentului cu Tasigna

În timpul tratamentului se vor efectua cu regularitate teste, inclusiv teste sanguine. Aceste teste vor urmări:

- cantitatea de celule sanguine (celule sanguine albe, celule sanguine roșii și plachete sanguine) din corp pentru a vedea cum este tolerat Tasigna.
- funcțiile pancreasului și ficatului pentru a vedea cum este tolerat Tasigna.
- electroliții din organism (potasiu, magneziu). Aceștia sunt importanți în funcționarea inimii.
- nivelul de zahăr și grăsimi din sânge.

De asemenea, se va verifica ritmul inimii cu ajutorul unui dispozitiv care măsoară activitatea electrică de la nivelul inimii (un test numit „EKG”).

Medicul dumneavoastră va evalua regulat tratamentul dumneavoastră și va decide dacă trebuie să continuați să luați Tasigna. Dacă vi se spune să întrerupeți tratamentul cu acest medicament, medicul dumneavoastră va continua să vă monitorizeze LGC și vă poate recomanda să reîncepeți să luați Tasigna dacă boala dumneavoastră indică faptul că acest lucru este necesar.

Dacă aveți întrebări despre felul în care acționează Tasigna sau de ce a fost prescris pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră, întrebați-l pe medicul dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tasigna

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului dumneavoastră. Acestea pot fi diferite de informațiile generale conținute în acest prospect.

Nu luați Tasigna

- dacă sunteți alergic la nilotinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă credeți că puteți fi alergic, spuneți medicului dumneavoastră, **înainte să luați Tasigna.**

Atenționări și precauții

Înainte să luați Tasigna, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă ați suferit evenimente cardiovasculare anterioare, cum sunt infarct miocardic, durere în piept (angină), probleme cu circulația sângelui la nivelul creierului (accident vascular cerebral) sau probleme cu circulația sângelui la nivelul picioarelor (claudicație) sau dacă prezentați factori de risc care favorizează apariția bolii cardiovasculare, cum sunt tensiune arterială mare (hipertensiune arterială), diabet sau probleme cu nivelul de grăsimi din sângele dumneavoastră (tulburări lipidice).
- dacă aveți o **tulburare cardiacă**, cum ar fi un semnal electric anormal numit „prelungirea intervalului QT”.
- dacă urmați **tratament cu medicamente** care scad concentrația de colesterol din sângele dumneavoastră (statine), sau afectează ritmul cardiac (antiaritmice) sau ficatul (vezi pct. **Tasigna împreună cu alte medicamente**).
- dacă suferiți de lipsă de potasiu sau magneziu.
- dacă aveți o tulburare hepatică sau pancreatică.
- dacă prezentați simptome cum sunt învinețire ușoară, stare de oboseală sau scurtare a respirației sau ați prezentat infecții repetate.
- dacă v-a fost efectuată o intervenție chirurgicală care a implicat scoaterea întregului stomac (gastrectomie totală).
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Tasigna poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vă aflați în oricare dintre categoriile menționate, spuneți medicului dumneavoastră.

În timpul tratamentului cu Tasigna

- dacă în timp ce luați acest medicament leșinați (vă pierdeți conștiința) sau aveți bătăi neregulate ale inimii, **spuneți imediat medicului dumneavoastră** pentru că acesta poate fi un semn al unei afecțiuni cardiace grave. Prelungirea intervalului QT sau bătăile neregulate ale inimii pot duce la moarte subită. Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de moarte subită la pacienții care iau Tasigna.
- dacă prezentați palpitații bruște ale inimii, slăbiciune severă a mușchilor sau paralizie, convulsii sau modificări bruște ale modului de gândire sau ale nivelului de alertă, **spuneți imediat medicului dumneavoastră** deoarece acestea pot fi un semn al cedării rapide a celulelor canceroase, numite sindromul lizei tumorale. Au fost raportate cazuri rare de sindrom al lizei tumorale la pacienții tratați cu Tasigna.
- dacă prezentați durere sau disconfort în piept, senzație de amorțeală sau slăbiciune, probleme la mers sau vorbire, durere, decolorare sau senzație de răceală la nivelul unui membru, **spuneți imediat medicului dumneavoastră** deoarece acestea pot fi semne ale unui eveniment cardiovascular. Evenimentele cardiovasculare grave, inclusiv probleme cu circulația sângelui spre picioare (boală arterială periferică ocluzivă), boală cardiacă ischemică și probleme cu circulația sângelui spre creier (boală cerebrovasculară ischemică) au fost raportate la pacienții care iau Tasigna. Medicul dumneavoastră trebuie să evalueze nivelul de grăsimi (lipide) și zahăr din sângele dumneavoastră înainte de începerea tratamentului cu Tasigna și în timpul acestuia.
- dacă prezentați umflare la nivelul labei piciorului sau mâinilor, umflare generalizată sau luare rapidă în greutate, spuneți medicului dumneavoastră deoarece acestea pot fi semne ale retenției lichidiene severe. La pacienții tratați cu Tasigna, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de retenție lichidiană.

Dacă sunteți părintele unui copil tratat cu Tasigna, spuneți medicului dacă oricare dintre condițiile de mai sus se potrivește copilului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Tasigna este un tratament pentru copii și adolescenți cu LGC. Nu există experiență privind utilizarea acestui medicament la copii cu vârsta sub 2 ani. Nu există experiență privind utilizarea Tasigna la copiii recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și există experiență limitată la pacienții cu vârsta sub 6 ani care nu mai au beneficii în urma tratamentului anterior administrat pentru tratarea LGC. Nu se cunosc efectele pe termen lung ale tratamentului prelungit cu Tasigna la copii și adolescenți.

Unii copii și adolescenți care utilizează Tasigna pot prezenta o creștere mai lentă decât creșterea normală. Medicul le va monitoriza creșterea la momentul vizitelor regulate.

Tasigna împreună cu alte medicamente

Tasigna poate să interfereze cu alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În această categorie sunt incluse îndeosebi:

- antiaritmice – utilizate pentru tratamentul bătailor cardiace neregulate;
- clorochină, halofantrină, claritromicină, haloperidol, metadonă, moxifloxacină – medicamente care pot să determine reacții adverse care afectează activitatea electrică a inimii;
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină – utilizate pentru tratamentul infecțiilor;
- ritonavir – un medicament anti-HIV care face parte din clasa „antiproteazelor” utilizate în tratamentul infecției cu HIV;
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină – utilizate pentru tratamentul epilepsiei;
- rifampicină – utilizat pentru tratamentul tuberculozei;
- sunătoare – plantă conținută în unele preparate utilizate pentru tratamentul depresiei și a altor afecțiuni (cunoscută, de asemenea, sub denumirea de *Hypericum perforatum*);
- midazolam – utilizat pentru ameliorarea anxietății înainte de intervențiile chirurgicale;
- alfentanil și fentanil – utilizate pentru tratarea durerii și ca sedativ înaintea sau în timpul operațiilor chirurgicale sau al procedurilor medicale;
- ciclosporină, sirolimus și tacrolimus – medicamente care suprimă capacitatea de “autoapărare” a organismului și de combatere a infecțiilor și care sunt, de obicei, utilizate pentru a preveni respingerea organelor transplantate, cum sunt ficatul, inima și rinichii;
- dihidroergotamină și ergotamină – utilizate pentru a trata demența;
- lovastatin, simvastatin – utilizate pentru a trata valorile mari de grăsimi din sânge;
- warfarină – utilizat pentru tratamentul tulburărilor coagulării sângelui (cum ar fi formarea cheagurilor de sânge sau a trombozelor);
- astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, chinidină, bepridil sau alcaloizi din seacă cornută (ergotamină, dihidroergotamină).

Aceste medicamente nu trebuie utilizate în timp ce urmați tratament cu Tasigna. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente echivalente în locul acestora.

Dacă luați o statină (un tip de medicament care scade concentrația de colesterol din sângele dumneavoastră), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Dacă este utilizat cu anumite statine, Tasigna poate crește riscul apariției problemelor musculare asociate administrării statinelor, care, în situații rare, pot duce la deteriorarea severă a mușchilor (rabdmioliză), ceea ce duce la afectarea rinichilor.

Suplimentar, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Tasigna dacă luați orice antiacide, adică medicamente împotriva arsurilor în capul pieptului. Aceste medicamente trebuie luate separat de Tasigna:

- blocanți H₂, care scad producția de acid din stomac. Blocanții H₂ trebuie luați cu aproximativ 10 ore înainte de a lua Tasigna și cu aproximativ 2 ore după aceasta;
- medicamente antiacide, cum sunt cele care conțin hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu și simeticonă, care neutralizează aciditatea mare din stomac. Aceste medicamente antiacide trebuie luate cu aproximativ 2 ore înainte de a lua Tasigna sau cu aproximativ 2 ore după aceasta.

De asemenea, **dacă luați deja Tasigna**, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă urmează să vi se prescrie un medicament nou pe care nu l-ați mai luat înainte în timpul tratamentului cu Tasigna.

Tasigna împreună cu alimente și băuturi

Nu luați Tasigna cu alimente. Alimentele pot crește absorbția Tasigna și, prin urmare, pot crește cantitatea de Tasigna din sânge, posibil la un nivel periculos. Nu trebuie să beți suc de grepfrut sau să mâncați grepfrut. Acesta poate determina creșterea cantității de Tasigna din sânge, până la atingerea unor concentrații periculoase.

Sarcina și alăptarea

- **Nu se recomandă utilizarea Tasigna în timpul sarcinii**, decât dacă este neapărat necesar. Dacă sunteți gravidă sau credeți că puteți fi, spuneți medicului dumneavoastră care va discuta cu dumneavoastră dacă puteți lua acest medicament în timpul sarcinii.
- **Femeile care pot să rămână gravide** sunt sfătuite să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și timp de până la două săptămâni după finalizarea tratamentului.
- **Nu se recomandă alăptarea** în timpul tratamentului cu Tasigna și timp de două săptămâni de la administrarea ultimei doze. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă, după ce ați luat acest medicament, observați apariția reacțiilor adverse (cum ar fi amețelile sau tulburările vizuale) care pot să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în condiții de siguranță, nu trebuie să efectuați aceste activități până la dispariția acestor efecte.

Tasigna conține lactoză

Acest medicament conține lactoză (cunoscută, de asemenea, și sub numele de zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Tasigna

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât Tasigna trebuie să luați

Utilizare la adulți

- Doza recomandată este de 800 mg pe zi. Pentru a obține această doză trebuie să luați două capsule de 200 mg de două ori pe zi.

Utilizare la copii și adolescenți

- Doza administrată copilului dumneavoastră va fi în funcție de greutatea corporală și înălțimea acestuia. Medicul va calcula doza corectă și vă va spune care și câte capsule de Tasigna să administrați copilului dumneavoastră. Doza zilnică totală pe care o administrați copilului dumneavoastră nu trebuie să depășească 800 mg.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică în funcție de modul în care răspundeți la tratament.

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă)

Tasigna poate fi utilizat la persoane cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă la aceeași doză ca pentru adulți.

Când trebuie să luați Tasigna

Luați capsulele:

- de două ori pe zi (la interval de aproximativ 12 ore);
- la cel puțin 2 ore după orice consum de alimente;
- apoi așteptați 1 oră înainte să mâncați din nou.

Dacă aveți întrebări despre când trebuie să luați acest medicament, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Administrarea Tasigna în fiecare zi în același moment al zilei vă va ajuta să vă amintiți când să luați capsulele.

Cum să luați Tassigna

- Înghițiți capsulele întregi, cu apă.
- Nu consumați alimente atunci când luați capsulele.
- Nu deschideți capsulele decât dacă nu le puteți înghiți. În acest caz, puteți dizolva conținutul fiecărei capsule într-o linguriță de suc gros de mere și luați-l imediat. Nu utilizați mai mult de o linguriță de suc gros de mere pentru fiecare capsulă și nu utilizați alt aliment decât sucul de mere.

Cât timp trebuie să luați Tassigna

Continuați să luați Tassigna în fiecare zi atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră. Acesta este un tratament pe termen îndelungat. Medicul dumneavoastră vă va urmări cu regularitate afecțiunea tratată pentru a verifica dacă medicamentul are efectul dorit.

Medicul dumneavoastră poate avea în vedere întreruperea tratamentului dumneavoastră cu Tassigna în funcție de criteriile specifice.

Dacă aveți întrebări referitoare la cât timp trebuie să luați Tassigna, adresați-le medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Tassigna decât trebuie

Dacă ați luat mai mult decât trebuie din Tassigna, sau dacă altcineva a luat din greșală capsulele dumneavoastră, cereți imediat sfatul unui medic sau mergeți imediat la spital. Arătați ambalajul cu capsule și acest prospect. Poate fi necesar tratament medical.

Dacă uitați să luați Tassigna

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza următoare așa cum a fost planificat. Nu luați o doză dublă pentru a compensa capsula uitată.

Dacă încetați să luați Tassigna

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră v-a spus să nu mai luați.

Întreruperea administrării fără recomandarea medicului dumneavoastră vă pune în categoria de risc de agravare a bolii, ceea ce ar putea avea consecințe care pun viața în pericol. Asigurați-vă că discutați cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală și/sau farmacistul dacă vă gândiți să întrerupeți administrarea Tassigna.

Dacă medicul dumneavoastră vă recomandă să întrerupeți tratamentul cu Tassigna

Medicul dumneavoastră vă va evalua regulat tratamentul, cu ajutorul unui test specific de diagnosticare, și va decide dacă trebuie să continuați să luați acest medicament. Dacă vi se spune să întrerupeți tratamentul cu Tassigna, medicul dumneavoastră va continua să vă monitorizeze cu atenție LGC înaintea, în timpul și după ce ați întrerupt tratamentul cu Tassigna și vă poate recomanda reînceperea administrării Tassigna în cazul în care boala dumneavoastră indică faptul că acest lucru este necesar.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate și, în general, vor dispărea după câteva zile sau câteva săptămâni de tratament.

Unele reacții adverse pot fi grave.

Aceste reacții adverse sunt foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane), frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți), mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienți) sau s-au raportat cu frecvența necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

- creșterea rapidă în greutate, umflarea mâinilor, gleznelor, picioarelor sau feței (semne ale reținerii de apă)
- durere sau disconfort în piept, tensiune arterială mare sau mică, bătăi neregulate ale inimii (rapide sau lente), palpitații (senzație de bătăi rapide ale inimii), leșin, colorare a în albastru a buzelor, limbii sau pielii (semne ale tulburărilor cardiace)
- dificultăți la respirație sau respirație dureroasă, tuse, respirație șuierătoare, însoțită sau nu de febră, umflarea picioarelor (semne ale tulburărilor pulmonare)
- febră, vânătași care apar cu ușurință sau sângerare inexplicabilă, infecții severe sau frecvente, slăbiciune inexplicabilă (semne ale tulburărilor hematologice)
- slăbiciune sau paralizie la nivelul membrelor sau feței, dificultăți în vorbire, durere de cap severă, vederea, simțirea sau auzirea unor lucruri care nu există în realitate, modificări ale vederii, pierdere a conștienței, confuzie, dezorientare, tremurături, senzație de furnicături, durere sau amorțire la nivelul degetelor de la mâini și de la picioare (semne ale tulburărilor sistemului nervos)
- sete, piele uscată, iritabilitate, urină de culoare închisă, scăderea cantității de urină, dificultate și durere la urinare, senzație exagerată de nevoie de urinare, sânge în urină, culoare anormală a urinei (semne ale tulburărilor renale sau ale căilor urinare)
- tulburări de vedere, inclusiv vedere neclară, vedere dublă sau străfulgerări luminoase, acuitate scăzută a vederii sau orbire, sânge la nivelul ochilor, sensibilitate crescută a ochilor la lumină, durere oculară, înroșire, mâncărime sau iritație, uscăciune la nivelul ochilor, umflare sau mâncărime la nivelul pleoapelor (semne ale tulburărilor oculare)
- umflare și durere la nivelul unei părți a corpului (semne ale formării unui cheag de sânge într-o venă)
- durere abdominală, greață, vărsătură cu sânge, materii fecale de culoare neagră sau cu sânge, constipație, arsuri gastroesofagiene, reflux stomacal, umflarea abdomenului (semne ale tulburărilor gastro-intestinale)
- durere severă în partea superioară (în partea din mijloc sau partea stângă) a abdomenului (semne de pancreatită)
- colorare în galben a pielii și albului ochilor, greață, scăderea poftei de mâncare, urină închisă la culoare (semne ale tulburărilor hepatice)
- umflături roșii dureroase, durere la nivelul pielii, înroșire a pielii, descumamare sau vezicule (semne ale afecțiunilor de la nivelul pielii)
- durere la nivelul mușchilor și articulațiilor (semne ale durerii musculoscheletice)
- sete excesivă, creșterea cantității de urină, creșterea poftei de mâncare asociată cu scădere în greutate, oboseală (semne ale creșterii cantității de glucoză din sânge)
- bătăi rapide ale inimii, ochi exoftalmici, pierdere în greutate, umflarea părții din față a gâtului (semne ale hiperactivității glandei tiroide)
- creștere în greutate, oboseală, cădere a părului, slăbiciune musculară, senzație de frig (semne ale unei glande tiroide subactive)
- durere de cap severă, deseori însoțită de greață, vărsături și sensibilitate la lumină (semne ale migrenei)
- amețeli sau senzație de învârtire (semne de vertij)
- greață, scurtarea respirației, bătăi neregulate ale inimii, urină tulbure, oboseală și/sau disconfort la nivelul articulațiilor asociat cu rezultate anormale ale analizelor sanguine (cum sunt valori crescute ale potasiului, acidului uric și fosforului și valori reduse de calciu)
- durere, disconfort, slăbiciune sau crampe la nivelul mușchilor picioarelor, care pot fi cauzate de flux redus de sânge, ulcerații la nivelul picioarelor sau brațelor care se vindecă greu sau nu se vindecă deloc și modificări semnificative ale culorii (culoare albastră sau paloare) sau ale temperaturii (răceală) la nivelul picioarelor sau brațelor, deoarece aceste simptome pot fi semne de blocare a arterelor de la nivelul membrului afectat (picior sau braț) și a degetelor (de la picioare sau de la mâini)
- reparație (reactivare) a infecției cu virusul hepatic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului).

Unele reacții adverse sunt foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 de pacienți)

- diaree
- durere de cap
- oboseală, lipsă de energie
- durere musculară
- mâncărime, erupție trecătoare pe piele
- greață
- durere abdominală
- constipație
- vărsături
- căderea părului
- durere musculo-scheletică, dureri musculare, durere la nivelul extremităților, durere la nivelul articulațiilor, durere de oase și durere la nivelul coloanei vertebrale la întreruperea tratamentului cu Tasigna
- încetinirea creșterii la copii și adolescenți.

Unele reacții adverse sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți)

- infecții ale căilor respiratorii superioare, pneumonie
- disconfort abdominal, disconfort stomacal după masă, balonare, umflare abdominală
- durere osoasă, durere la nivelul articulațiilor, spasme musculare, slăbiciune musculară
- durere, inclusiv durere la nivelul spatelui, gâtului și extremităților, durere sau disconfort la nivelul părților laterale ale corpului
- înroșirea pielii, piele uscată, acnee, negi, scădere a sensibilității pielii, urticarie
- scăderea poftei de mâncare, modificări ale gustului, scădere sau creștere în greutate
- insomnie, depresie, anxietate
- transpirații nocturne, transpirație excesivă
- stare generală de rău
- modificări ale vocii
- sângerare nazală
- urinări frecvente.

Unele reacții adverse sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți)

- creșterea sensibilității pielii
- uscarea a gurii, durere de gât, ulcerații la nivelul gurii
- durere la nivelul sânilor
- articulații dureroase și umflate (gută)
- creșterea poftei de mâncare
- tulburări de atenție
- imposibilitatea de a obține sau de a menține erecția
- mărirea sânilor la bărbați
- simptome asemănătoare gripei
- bronșită
- infecție a căilor urinare
- infecție cu virusul herpes
- candidoză bucală sau vaginală
- rigiditate musculară și articulară, articulații umflate
- senzație de modificare a temperaturii corpului (inclusive senzație de cald, senzație de rece)
- dinți sensibili.

Următoarele reacții adverse s-au raportat cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- alergie (hipersensibilitate la Tasigna)
- pierderea memoriei, tulburări de dispoziție
- chist al pielii, subțierea sau îngroșarea pielii, îngroșarea stratului exterior al pielii, modificări de culoare a pielii, infecție fungică a piciorului
- pete îngroșate de piele roșie/argintie (semne de psoriazis)
- sângerare, gingii moi sau mărite
- negi la nivelul gurii
- înroșire și/sau umflare și, posibil, descuamarea palmelor și tălpilor (așa numitul sindrom mână-picior)
- sensibilitate crescută la lumină a pielii
- afectare a auzului, durere la nivelul urechilor, zgomote (țiuit) în urechi
- inflamație la nivelul articulațiilor
- incontinență urinară
- enterocolită (inflamația intestinelor)
- hemoroizi, abces anal
- senzație de întărire a sânilor, menstrre abundente, mameloane umflate
- simptome ale sindromului picioarelor neliniștite (dorință irezistibilă de a mișca o parte a corpului, în special piciorul, însoțită de senzații neplăcute)
- paralizie a oricărui mușchi al feței.

În timpul tratamentului cu Tasigna, este posibil să prezentați și **valori anormale ale testelor de sânge**, cum sunt:

- număr mic de celule sanguine (celule albe, celule roșii, plachete) sau valoare scăzută a hemoglobinei
- număr crescut al trombocitelor sau leucocitelor sau al unor tipuri specifice de leucocite (eozinofile) în sânge
- valoare mare a lipazei sau amilazei din sânge (funcția pancreasului)
- valoare mare a bilirubinei din sânge sau enzimelor hepatice (funcția ficatului)
- valoare mare a creatininei sau ureei din sânge (funcția rinichilor)
- valoare scăzută sau crescută a insulinei din sânge (un hormon care reglează nivelul de zahăr din sânge)
- nivel mic sau mare de zahăr și sau o valoare mare a grăsimilor din sânge (inclusiv colesterol)
- valoare mare a hormonului paratiroidian (un hormon care reglează nivelul de calciu și fosfor)
- modificare a proteinelor sanguine (valoare scăzută a globulinelor sau prezența paraproteinei)
- valori mari ale enzimelor (fosfatază alcalină, lactat dehidrogenază sau creatin fosfokinază)
- valori mari de potasiu, calciu, fosfor sau acid uric
- valori mici de magneziu, potasiu, sodiu, calciu sau fosfor.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tassigna

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne că a fost deja deschis.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tassigna

- Substanța activă este nilotinibul. Fiecare capsulă conține nilotinib 200 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, crospovidonă tip A, poloxamer 188, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu. Capsula este alcătuită din gelatină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172) și șelac (E904), etanol deshidratat, izopropilalcool, butil alcool, propilen glicol, soluție puternică de amoniac, hidroxid de potasiu și oxid roșu de fier (E172) pentru imprimarea inscripționării (E172).

Cum arată Tassigna și conținutul ambalajului

Tassigna este furnizat sub formă de capsule. Capsulele sunt de culoare galben deschis. Pe fiecare capsulă este imprimată o inscripționare de culoare roșie („NVR/TKI”).

Tassigna este disponibil într-o cutie conținând 28 capsule și într-o cutie de carton conținând 28 sau 40 capsule.

De asemenea, Tassigna este disponibil în ambalaje colective de:

- 112 (4 cutii a câte 28) capsule.
- 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule.
- 120 (3 ambalaje a câte 40) capsule.
- 392 (14 ambalaje a câte 28) capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricantul

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
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

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri cu alte site-uri despre boli rare și tratamente.