

1. IME ZDRAVILA

Tasigna 50 mg trde kapsule
Tasigna 150 mg trde kapsule
Tasigna 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tasigna 50 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg nilotiniba (v obliki klorid monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 39,03 mg laktoze monohidrata.

Tasigna 150 mg trde kapsule

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 117,08 mg laktoze monohidrata.

Tasigna 200 mg trde kapsule

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 156,11 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Tasigna 50 mg trde kapsule

Bel do rumenkast prašek v trdi želatinski kapsuli z rdečim neprozornim pokrovčkom in svetlo rumenim neprozornim telesom kapsule velikosti 4, z vtisnjeno črno oznako "NVR/ABL" na pokrovčku v radialni smeri.

Tasigna 150 mg trde kapsule

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

Tasigna 200 mg trde kapsule

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tassigna je indicirano za zdravljenje:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler je pri bolniku mogoče opaziti klinične koristi oziroma do pojava nesprejemljive toksičnosti.

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

Odmerjanje za odrasle bolnike s KML s prisotnim kromosomom Philadelphia

Priporočeni odmerek je:

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

Odmerjanje za pediatrične bolnike s KML s prisotnim kromosomom Philadelphia

Pri pediatričnih bolnikih je odmerjanje individualno in temelji na telesni površini (mg/m^2). Priporočeni odmerek nilotiniba je $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ dvakrat na dan, zaokrožen na najbližji mnogokratnik 50-miligramskega odmerka (do najvišjega posameznega odmerka 400 mg) (glejte preglednico 1). Za doseganje izbranega odmerka je mogoče kombinirati različne jakosti trdih kapsul zdravila Tassigna.

Z zdravljenjem pediatričnih bolnikov, ki so stari manj kot 2 leti, ni nobenih izkušenj. O uporabi pri novo odkritih pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 10 let, ni na voljo nobenih podatkov, malo podatkov pa je na voljo o uporabi pri pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 6 let in so na imatinib rezistentni ali ga ne prenašajo.

Preglednica 1 Sistem odmerjanja nilotiniba 230 mg/m² dvakrat na dan pri pediatričnih bolnikih

telesna površina	odmerek v mg (dvakrat na dan)
do 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥1,64 m ²	400 mg

Odrasli bolniki s KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi, ki so prejeli nilotinib kot zdravilo za zdravljenje prvega izbora in so dosegli trajen globok molekularni odziv (MR 4.5- molecular response)

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

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

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

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

Odrasli bolniki, ki imajo KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi in so dosegli trajen globok molekularni odziv (MR 4.5) v času zdravljenja z nilotinibom po predhodnem zdravljenju z imatinibom

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

Pri primernih bolnikih, ki prekinajo zdravljenje z nilotinibom, je treba spremljati raven prepisov BCR-ABL in kompletno krvno sliko skupaj z diferencialno krvno sliko v prvem letu enkrat na mesec, v drugem letu enkrat na 6 tednov, nato pa enkrat na 12 tednov. Spremljanje ravni prepisov BCR-ABL

je treba izvajati s kvantitativno diagnostično preiskavo, ki je validirana za merjenje ravni molekularnega odziva po mednarodni lestvici (IS) z občutljivostjo za zaznavanje z najmanj MR 4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS).

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

Prilagoditve in modifikacije odmerkov

Lahko se zgodi, da je treba zdravljenje z zdravilom Tasigna začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek zaradi hematološke toksičnosti (nevtropenije, trombocitopenije), ki ni povezana z osnovno levkemično boleznijo (glejte preglednico 2).

Preglednica 2 Prilagoditve odmerkov pri nevtropeniji in trombocitopeniji

odrasli bolniki z novo odkrito KML v kronični fazi pri odmerku 300 mg dvakrat dnevno in rezistenca na imatinib ali neprenašanje imatiniba v kronični fazi KML pri odmerku 400 mg dvakrat dnevno	ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$	1. Zdravljenje z nilotinibom je treba prekiniti in spremljati krvno sliko. 2. Z zdravljenjem je treba ponovno začeti v 2 tednih s predhodnim odmerkom, če je ANC $> 1,0 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $> 50 \times 10^9/l$. 3. Če se krvna slika ne popravi, je morda potrebno znižanje odmerka na 400 mg enkrat dnevno.
odrasli bolniki z rezistenco na imatinib ali neprenašanjem imatiniba v pospešeni fazi KML pri odmerku 400 mg dvakrat dnevno	ANC* $< 0,5 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 10 \times 10^9/l$	1. Zdravljenje z nilotinibom je treba prekiniti in spremljati krvno sliko. 2. Z zdravljenjem je treba ponovno začeti v 2 tednih s predhodnim odmerkom, če je ANC $> 1,0 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $> 20 \times 10^9/l$. 3. Če se krvna slika ne popravi, je morda potrebno znižanje odmerka na 400 mg enkrat dnevno.
pediatrični bolniki z novo odkrito KML v kronični fazi pri odmerku 230 mg/m ² dvakrat na dan in bolniki z rezistenco na imatinib ali neprenašanjem imatiniba v kronični fazi KML pri 230 mg/m ² dvakrat na dan	ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$	1. Zdravljenje z nilotinibom je treba prekiniti in spremljati krvno sliko. 2. Z zdravljenjem je treba ponovno začeti v 2 tednih s predhodnim odmerkom, če je ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $> 75 \times 10^9/l$. 3. Če se krvna slika ne popravi, je morda potrebno znižanje odmerka na 230 mg/m² enkrat dnevno. 4. Če do dogodka pride po znižanju odmerka, je treba razmisliti o dokončni ukinitvi odmerjanja.

*ANC = absolutno število nevtrofilcev

Če pride do klinično pomembne zmerne ali hude nehematološke toksičnosti, je treba odmerjanje prekiniti in bolnika ustrezno spremljati in zdraviti. Ko toksičnost izzveni, se pri odraslih bolnikih, ki imajo novo odkrito KML v kronični fazi in so prej prejemali odmerek 300 mg, in pri odraslih bolnikih, ki imajo KML v kronični ali pospešeni fazi in rezistenco na imatinib ali ne prenašajo imatiniba, prej pa so prejemali odmerek 400 mg, sme ponovno začeti zdravljenje z odmerki 400 mg enkrat dnevno, pri pediatričnih bolnikih, ki so prej prejemali odmerek 230 mg/m² dvakrat dnevno, pa se sme ponovno začeti zdravljenje z odmerki 230 mg/m² enkrat dnevno. Če je odrasli bolnik že prej prejemal 400 mg

enkrat na dan ali pediatrični bolnik 230 mg/m² enkrat dnevno, mu je treba zdravljenje dokončno ukiniti. Ponovno stopnjevanje odmerka na začetni odmerek 300 mg dvakrat dnevno pri odraslih bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi ali na 400 mg dvakrat dnevno pri odraslih bolnikih z rezistenco na imatinib ali neprenašanjem imatiniba v kronični ali pospešeni fazi KML ter na 230 mg/m² dvakrat dnevno pri pediatričnih bolnikih je treba pretehtati, če kaže, da je to klinično primerno.

Zvišana koncentracija lipaze v serumu: Pri zvišanju koncentracije lipaze stopnje 3-4 je treba pri odraslih bolnikih znižati odmerek na 400 mg enkrat dnevno ali prekiniti zdravljenje. Pri pediatričnih bolnikih je treba zdravljenje prekiniti, dokler se vrednosti ne znižajo do stopnje ≤ 1 . Po takem znižanju je pri bolnikih, ki so prej prejeli odmerek 230 mg/m² dvakrat na dan, mogoče zdravljenje ponovno začeti z odmerjanjem 230 mg/m² enkrat na dan. Če je bolnik že prej prejel 230 mg/m² enkrat na dan, mu je treba zdravljenje dokončno ukiniti. Koncentracijo lipaze v serumu je treba določati enkrat mesečno oziroma v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.4).

Zvišane koncentracije bilirubina in jetrnih aminotransferaz: Pri zvišanju koncentracije bilirubina in jetrnih aminotransferaz stopnje 3-4 pri odraslih bolnikih je treba znižati odmerek na 400 mg enkrat dnevno ali prekiniti zdravljenje. Pri zvišanju koncentracije bilirubina stopnje ≥ 2 ali zvišanju koncentracij jetrnih aminotransferaz stopnje ≥ 3 pri pediatričnih bolnikih je treba zdravljenje prekiniti, dokler se vrednosti ne znižajo do stopnje ≤ 1 . Po takem znižanju je pri bolnikih, ki so prej prejeli odmerek 230 mg/m² dvakrat na dan, mogoče zdravljenje ponovno začeti z odmerjanjem 230 mg/m² enkrat na dan. Če je bolnik že prej prejel 230 mg/m² enkrat na dan in za izboljševanje do stopnje ≤ 1 potrebuje več kot 28 dni, mu je treba zdravljenje dokončno ukiniti. Koncentracije bilirubina in jetrnih aminotransferaz v serumu je treba določati enkrat mesečno oziroma v skladu s kliničnimi indikacijami.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

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

Okvara ledvic

Kliničnih študij pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic niso izvajali.

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

Okvara jeter

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

Bolezni srca

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

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

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tasigna pri pediatričnih bolnikih, ki imajo KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi in so stari od 2 leti do manj kot 18 let, sta dokazani (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2). Pri pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 2 leti in imajo KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v pospešeni fazi ali blastni krizi, ni nobenih izkušenj z uporabo zdravila Tasigna. O uporabi pri novo odkritih pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 10 let, ni na voljo nobenih podatkov, malo podatkov pa je na voljo o uporabi pri pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 6 let in so na imatinib rezistentni ali ga ne prenašajo.

Način uporabe

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaviranje delovanja kostnega mozga

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

Podaljšanje intervala QT

Ugotovili so, da nilotinib podaljšuje repolarizacijo srčnih prekatov v odvisnosti od koncentracije, kar se kaže kot podaljšanje intervala QT pri merjenju površinskih odvodov EKG pri odraslih in pediatričnih bolnikih.

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

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

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

aritmij, še posebno niso opazali epizod "torsade de pointes" (niti prehodnih niti trajnih).

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

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

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

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

Nenadna smrt

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

Zastajanje tekočine in edemi

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

Srčnožilni dogodki

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

Reaktivacija hepatitisa B

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

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

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

Primernost za prekinitve zdravljenja

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

Spremljanje bolnikov, ki prekinajo zdravljenje

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

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

Laboratorijske preiskave in spremljanje

Vrednosti maščob v krvi

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

Vrednosti glukoze v krvi

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

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

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

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

Vpliv hrane

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

Okvara jeter

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

Lipaza v serumu

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

Odstranitev celotnega želodca

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

Sindrom tumorske lize

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

Laktoza

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

Pediatrična populacija

Pri otrocih so opazili laboratorijske nepravilnosti z blagim do zmernim prehodnim zvišanjem koncentracij aminotransferaz in celotnega bilirubina pogosteje kot pri odraslih, kar kaže na večje tveganje za hepatotoksičnost pri pediatrični populaciji (glejte poglavje 4.8). Delovanje jeter (koncentracije bilirubina in jetrnih aminotransferaz) je treba spremljati enkrat mesečno oziroma v skladu s kliničnimi indikacijami. V primerih zvišanja koncentracij bilirubina in jetrnih aminotransferaz je treba ukrepati z začasno prekinitvijo zdravljenja z nilotinibom, z znižanjem odmerka in/ali z dokončno ukinitvijo zdravljenja z nilotinibom (glejte poglavje 4.2). V študiji pri pediatričnih bolnikih s KML so pri bolnikih, ki so prejeli nilotinib, zabeležili zastoj rasti (glejte poglavje 4.8). Pri pediatričnih bolnikih, ki prejemajo nilotinib, je priporočeno skrbno spremljanje rasti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Snovi, ki lahko zvišajo koncentracije nilotiniba v serumu

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

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

Snovi, ki lahko znižajo koncentracije nilotiniba v serumu

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

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

Topnost nilotiniba je odvisna od pH, in sicer je topnost manjša pri višji pH vrednosti. Pri zdravih osebah, ki so 5 dni prejemale esomeprazol v odmerku 40 mg enkrat na dan, se je pH vrednost v želodcu izrazito zvišala, pri tem pa se je absorpcija nilotiniba le zmerno zmanjšala (C_{max} se je znižala za 27 %, $AUC_{0-\infty}$ pa se je zmanjšala za 34 %). Če je treba, se nilotinib lahko uporablja sočasno z esomeprazolom ali z drugimi zaviralci protonске črpalke.

V študiji pri zdravih preiskovancih niso opažali pomembnih sprememb farmakokinetike nilotiniba, če so preiskovancem odmerili posamezen odmerek 400 mg nilotiniba 10 ur po odmerjanju famotidina oziroma 2 uri pred njim. Če mora torej bolnik sočasno uporabljati antagoniste histaminskih H₂ receptorjev, jih lahko vzame približno 10 ur pred odmerjanjem zdravila Tassigna ali približno 2 uri po njem.

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

Snovi, pri katerih nilotinib vpliva na sistemsko koncentracijo

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

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

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

Uporaba nilotiniba v kombinaciji s tistimi statini, ki se večinoma izločajo s pomočjo CYP3A4, lahko zveča možnost za razvoj miopatije pri zdravljenju s statini, vključno z rabdomiolizo.

Antiaritmiki in druge snovi, ki lahko podaljšujejo interval QT

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

Medsebojno delovanje s hrano

Pri zaužitju nilotiniba skupaj s hrano se njegovi absorpcija in biološka uporabnost povečata, kar povzroči višjo koncentracijo v serumu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Izogibati se je treba uživanju

grenivkinega soka in drugih živil, za katera je znano, da zavirajo CYP3A4.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

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

Nosečnost

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

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

Dojenje

Ni znano, ali se nilotinib izloča v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje nilotiniba v mleko (glejte poglavje 5.3). Ker tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti, ženske v času zdravljenja z zdravilom Tasigna in še 2 tedna po prejemu zadnjega odmerka ne smejo dojiti.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tasigna nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu velja priporočilo, da bolniki, pri katerih prihaja do omotičnosti, utrujenosti, motenj vida ali drugih neželenih učinkov, ki bi lahko vplivali na sposobnost varne vožnje ali upravljanja s stroji, ne smejo opravljati teh dejavnosti, dokler neželeni učinki vztrajajo (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Varnostni profil temelji na združenih podatkih 3422 bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom Tasigna v 13 kliničnih študijah za odobrene indikacije: to so bili odrasli in pediatrični bolniki z novo odkrito kronično mieloično levkemijo (KML) s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi (5 kliničnih študij z 2414 bolniki), odrasli bolniki s kronično ali pospešeno fazo KML s prisotnim kromosomom Philadelphia in z rezistenco na predhodno zdravilo ali z neprenašanjem predhodnega zdravila, vključno z imatinibom (6 kliničnih študij z 939 bolniki) in pediatrični bolniki s kronično fazo KML s prisotnim kromosomom Philadelphia in z rezistenco na predhodno zdravilo ali z

neprenašanjem predhodnega zdravila, vključno z imatinibom (2 klinični študiji z 69 bolniki). Navedeni združeni podatki predstavljajo 9039,34 bolnik-let izpostavljenosti.

Varnostni profil nilotiniba je konsistenten pri vseh indikacijah.

Po združenih varnostnih podatkih so bili najpogostejši (z incidenco $\geq 15\%$) naslednji neželeni učinki: izpuščaj (26,4 %), okužba zgornjih dihal (vključno s faringitisom, nazofaringitisom in rinitisom) (24,8 %), glavobol (21,9 %), hiperbilirubinemija (vključno z zvišano vrednostjo bilirubina v krvi) (18,6 %), artralgija (15,8 %), utrujenost (15,4 %), navzea (16,8 %), srbenje (16,7 %) in trombocitopenija (16,4 %).

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki iz kliničnih študij in obdobja trženja zdravila (preglednica 3) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3 Neželeni učinki

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti:	okužba zgornjih dihal (vključno s faringitisom, nazofaringitisom in rinitisom)
pogosti:	folikulitis, bronhitis, kandidoza (vključno s kandidozo v ustni votlini), pljučnica, gastroenteritis, okužba sečil
občasni:	okužbe s herpesvirusi, analni absces, kandidoza (okužba s kandido), furunkel, sepsa, podkožni absces, tinea pedis
redki	reaktivacija hepatitisa B
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
občasni:	kožni papilom
redki:	papilom v ustni votlini, paraproteinemija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo pogosti:	anemija, trombocitopenija
pogosti:	levkopenija, levkocitoza, nevtropenija, trombocitemija
občasni:	eozinofilija, febrilna nevtropenija, limfopenija, pancitopenija
Bolezni imunskega sistema	
občasni:	preobčutljivost
Bolezni endokrinega sistema	
zelo pogosti:	zastoj rasti
pogosti:	hipotiroidizem
občasni:	hipertiroidizem
redki:	sekundarni hiperparatiroidizem, tiroiditis
Presnovne in prehranske motnje	
pogosti:	elektrolitsko neravnovesje (med drugim hipomagneziemija, hiperkaliemija, hipokaliemija, hiponatriemija, hipokalcemija, hiperkalcemija, hiperfosfatemija), sladkorna bolezen, hiperglikemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, zmanjšan apetit, protin, hiperurikemija, hipofosfatemija (vključno z znižano koncentracijo fosforja v krvi)
občasni:	dehidracija, povečan apetit, dislipidemija, hipoglikemija
redki:	motnje apetita, sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje	
pogosti:	depresija, nespečnost, tesnoba
občasni:	amnezija, stanje zmedenosti, dezorientiranost
redki:	disforija

Bolezni živčevja	
zelo pogosti:	glavobol
pogosti:	omotičnost, hipesteziya, paresteziya, migrena
občasni:	cerebrovaskularni dogodek, intrakranialna/možganska krvavitev, ishemična možganska kap, tranzitorna ishemična ataka, možganski infarkt, izguba zavesti (vključno s sinkopo), tremor, motnje pozornosti, hiperesteziya, disesteziya, letargija, periferna nevropatija, sindrom nemirnih nog, paraliza obraza
redki:	stenoza bazilarne arterije, možganski edem, vnetje vidnega živca
Očesne bolezni	
pogosti:	konjunktivitis, suho oko (vključno s kseroftalmijo), draženje očesa, hiperemija (beločnice, veznice, očesna hiperemija), zamegljen vid
občasni:	motnje vida, krvavitev v očesno veznico, zmanjšana vidna ostrina, edem vek, vnetje veke, fotopsija, alergijski konjunktivitis, dvojni vid, očesna krvavitev, bolečina v očesu, srbenje v očeh, otekanje oči, bolezen površine očesa, periorbitalni edem, fotofobija
redki:	horioretinopatija, edem papile vidnega živca
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
pogosti:	vtroglavica, bolečina v ušesu, tinitus
občasni:	okvara sluha (naglušnost)
Srčne bolezni	
pogosti:	angina pectoris, aritmija (vključno z atrioventrikularnim blokom, s srčno undulacijo, s prekatnimi ekstrasistolami, s tahikardijo, z atrijsko fibrilacijo in z bradikardijo), palpitacije, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, koronarna bolezen
občasni:	miokardni infarkt, šum na srcu, perikardialni izliv, srčno popuščanje, diastolična disfunkcija, levokračni blok, perikarditis
redki:	cianoza, zmanjšan iztisni delež
pogostnost neznana:	disfunkcija prekata
Žilne bolezni	
pogosti:	hipertenzija, navali rdečice, periferna arterijska okluzivna bolezen
občasni:	hipertenzivna kriza, , intermitentna klavdikacija, stenoza periferne arterije, hematoma, arterioskleroza, hipotenzija, tromboza
redki:	hemoragični šok
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo pogosti:	kašelj
pogosti:	dispneja, dispneja ob naporu, krvavitev iz nosu, orofaringealna bolečina
občasni:	pljučni edem, plevralni izliv, intersticijska pljučna bolezen, plevritična bolečina, plevritis, draženje grla/žrela, hripavost, pljučna hipertenzija, piskajoče dihanje
redki:	faringolaringealna bolečina
Bolezni prebavil	
zelo pogosti:	navzea, bolečine v zgornjem delu trebuha, obstipacija, diareja, bruhanje
pogosti:	pankreatitis, neprijeten občutek v trebuhu, napihnjenost trebuha, flatulenca, bolečine v trebuhu, dispepsija, gastritis, gastroezofagealni refluks, hemoroidi, stomatitis
občasni:	gastrointestinalna krvavitev, melena, razjede v ustih, bolečine v požiralniku, suha usta, povečana občutljivost zob (zobna hiperesteziya), disgevizija, enterokolitis, želodčna razjeda, vnetje dlesni, hiatusna kila, rektalna krvavitev
redki:	predrtje gastrointestinalne razjede, hematemeza, razjeda požiralnika, ulcerozni ezofagitis, retroperitonealna krvavitev, subileus

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo pogosti:	hiperbilirubinemija (vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v krvi)
pogosti:	nenormalno delovanje jeter
občasni:	hepatotoksičnost, toksični hepatitis, ikterus, holestaza, hepatomegalija
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti:	izpuščaj, srbenje, alopecija
pogosti:	nočno potenje, ekcem, urtikarija, prekomerno znojenje, obtolčenina, akna, dermatitis (vključno z alergijskim, eksofoliativnim in akneiformnim), suha koža, eritem
občasni:	eksofoliativni dermatitis, izpuščaj zaradi zdravil, boleča koža, ekhimoza, otekanje obraza, nastanek mehurja, dermalna cista, nodozni eritem, hiperkeratoza, petehije, fotosenzitivnost, psoriaza, sprememba barve kože, luščenje kože, hiperpigmentacija kože, hipertrofija kože, kožna razjeda
redki:	multiformni eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske, hiperplazija lojnih žlez, atrofija kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti:	mialgija, artralgijska bolečina, bolečina v hrbtu, bolečina v okončini
pogosti:	mišično-skeletna bolečina prsnega koša, mišično-skeletna bolečina, bolečina v vratu, mišična oslabelost, mišični spazmi, bolečine v kosteh
občasni:	mišično-skeletna okorelost, otekanje sklepov, artritis, bolečina v ledvenem predelu
Bolezni sečil	
pogosti:	polakisurija, disurija
občasni:	nujna potreba po uriniranju, nikturija, nenormalna obarvanost urina, hematurija, ledvična odpoved, urinska inkontinenca
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosti:	erektilna disfunkcija, menoragija
občasni:	boleče dojke, ginekomastija, oteklina bradavice
redki:	induracija dojke
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti:	utrujenost, zvišana telesna temperatura
pogosti:	bolečine v prsnem košu (vključno z nekardiogeno bolečino v prsih), bolečine, neprijeten občutek v prsih, splošno slabo počutje, astenija in periferni edemi, mraženje, gripi podobna bolezen
občasni:	edem obraza, gravitacijski edem, zaznavanje sprememb telesne temperature (vključno z občutkom vročine in občutkom mraza), lokalizirana oteklina
redki:	nenadna smrt
Preiskave	
zelo pogosti:	zvišana koncentracija alanin-aminotransferaze, zvišana koncentracija lipaze
pogosti:	znižana koncentracija hemoglobina, zvišana koncentracija amilaze v krvi, zvišana koncentracija aspartat-aminotransferaze, zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, zvišana koncentracija gama-glutamil transferaze, zvišana koncentracija kreatin-kinaze v krvi, zmanjšanje telesne mase, zvečanje telesne mase, zvišana koncentracija kreatinina, zvišana koncentracija celokupnega holesterola
občasni:	zvišana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi, zvišana koncentracija sečnine v krvi, zvišana koncentracija nekonjugiranega bilirubina v krvi, zvišana koncentracija paratiroidnega hormona v krvi, zvišana koncentracija trigliceridov v krvi, znižana koncentracija globulinov, zvišana koncentracija holesterola (lipoproteinov) (vključno z lipoproteini majhne gostote in lipoproteini velike gostote), zvišana koncentracija troponina
redki:	znižana koncentracija glukoze v krvi, znižana koncentracija insulina v krvi, zvišana koncentracija insulina v krvi, znižana koncentracija C-peptida

Opomba: V pediatričnih študijah niso opažali vseh navedenih neželenih učinkov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nenadna smrt

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

Reaktivacija hepatitisa B

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

Pediatrična populacija

Varnost nilotiniba pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 leti do manj kot 18 let), ki imajo KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi, (n=58) so raziskovali v eni glavni študiji v obdobju 60 mesecev (glejte poglavje 5.1). Pri pediatričnih bolnikih so bile pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov večinoma podobne kot pri neželenih učinkih, ki so jih opažali pri odraslih, z izjemo hiperbilirubinemije/zvišane koncentracije bilirubina v krvi (stopnje 3-4: 10,3 %) in zvišanih koncentracij aminotransferaz (zvišanih koncentracij AST stopnje 3-4: 1,7 % in koncentracij ALT stopnje 3-4: 12,1 %), o katerih so poročali z večjo pogostnostjo kot pri odraslih bolnikih. V času zdravljenja je treba spremljati koncentracije bilirubina in jetrnih aminotransferaz (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zastoj rasti pri pediatrični populaciji

V študiji, ki so jo izvajali pri pediatričnih bolnikih s KML z mediano trajanja izpostavljenosti 51,9 meseca pri bolnikih z novo odkrito KML in 59,9 meseca pri bolnikih z rezistenco na imatinib/dasatinib ali z neprenašanjem imatiniba ter s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi), so opažali upočasnitev rasti (s križanjem najmanj dveh glavnih percentilnih linij od izhodišča) pri osmih bolnikih: pri petih (8,6 %) je prišlo do križanja dveh glavnih percentilnih linij od izhodišča, pri treh (5,2 %) pa je prišlo do križanja treh glavnih percentilnih linij od izhodišča. O dogodkih, povezanih z zastojem rasti, so poročali pri 3 bolnikih (5,2 %). Pri pediatričnih bolnikih, ki prejemajo nilotinib, je priporočeno skrbno spremljanje rasti (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku **zdravila na**

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

navedenih dogodkih okrevali.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci BCR-ABL tirozin-kinaze, oznaka ATC: L01EA03

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

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

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

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinična učinkovitost

Klinične študije pri bolnikih z novo odkrito KML v kronični fazi

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

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

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

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

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

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

Preglednica 5 Deleži glavnih molekularnih odzivov

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

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

² Kot odzivni bolniki ob določeni časovni točki so šteti samo bolniki, pri katerih je prišlo do glavnega molekularnega odziva ob tej časovni točki. Skupno 199 (35,2 %) vseh bolnikov ni bilo primernih za oceno glavnega molekularnega odziva po 36 mesecih (87 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno in 112 v skupini z imatinibom), in sicer zaradi manjkajoče ocene/neocenljivega rezultata testa

PCR (n=17), atipičnega izhodišnega prepisa (n=7) ali zaradi prekinitve sodelovanja v študiji pred zaključenim 36-mesečnim obdobjem (n=175).

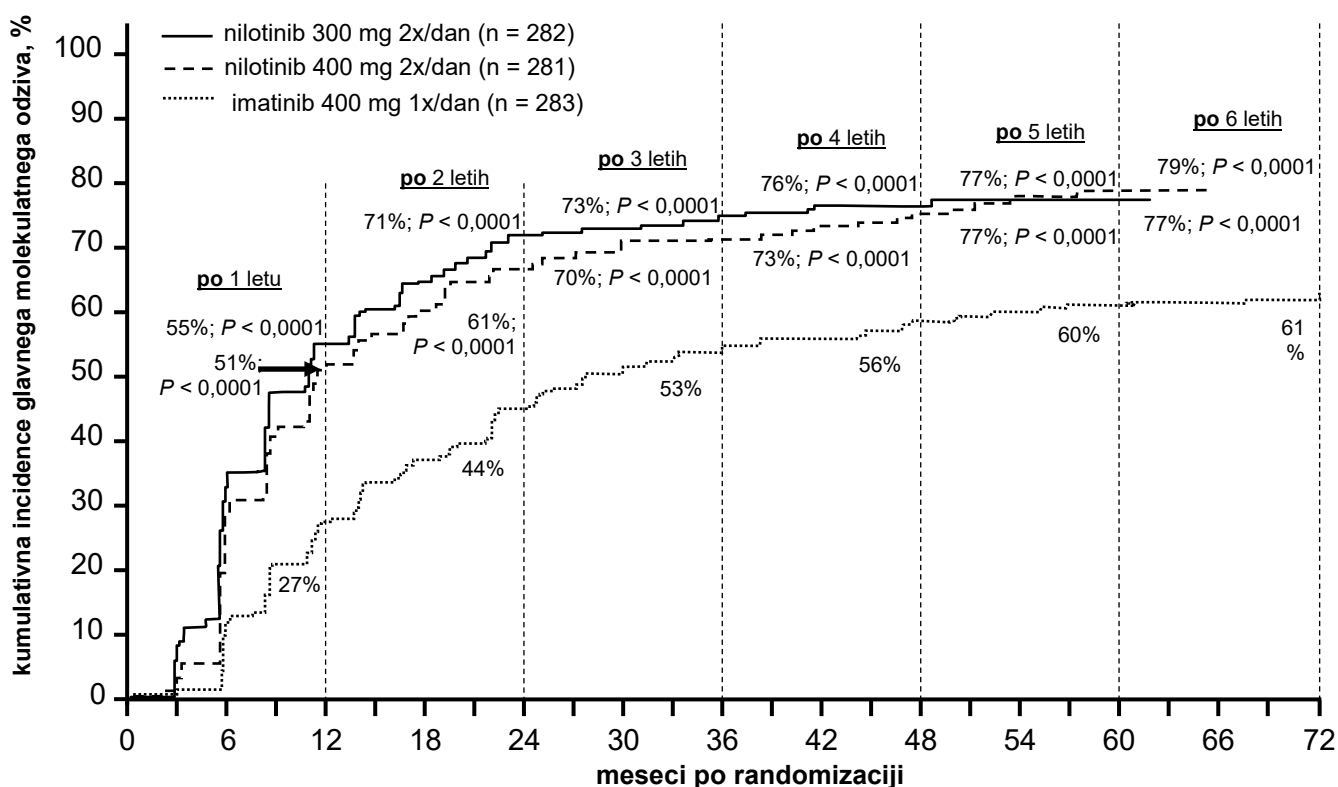
³ Kot odzivni bolniki ob določeni časovni točki so šteti samo bolniki, pri katerih je prišlo do glavnega molekularnega odziva ob tej časovni točki. Skupno 305 (36,1 %) vseh bolnikov ni bilo primernih za oceno glavnega molekularnega odziva po 48 mesecih (98 v skupini z nilotinibom 300 mg dvakrat dnevno,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

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

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

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

Slika 1 Kumulativna incidenca glavnega molekularnega odziva



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

Po rezultatih retrospektivne analize je 91 % (234/258) bolnikov, ki so prejeli nilotinib 300 mg

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

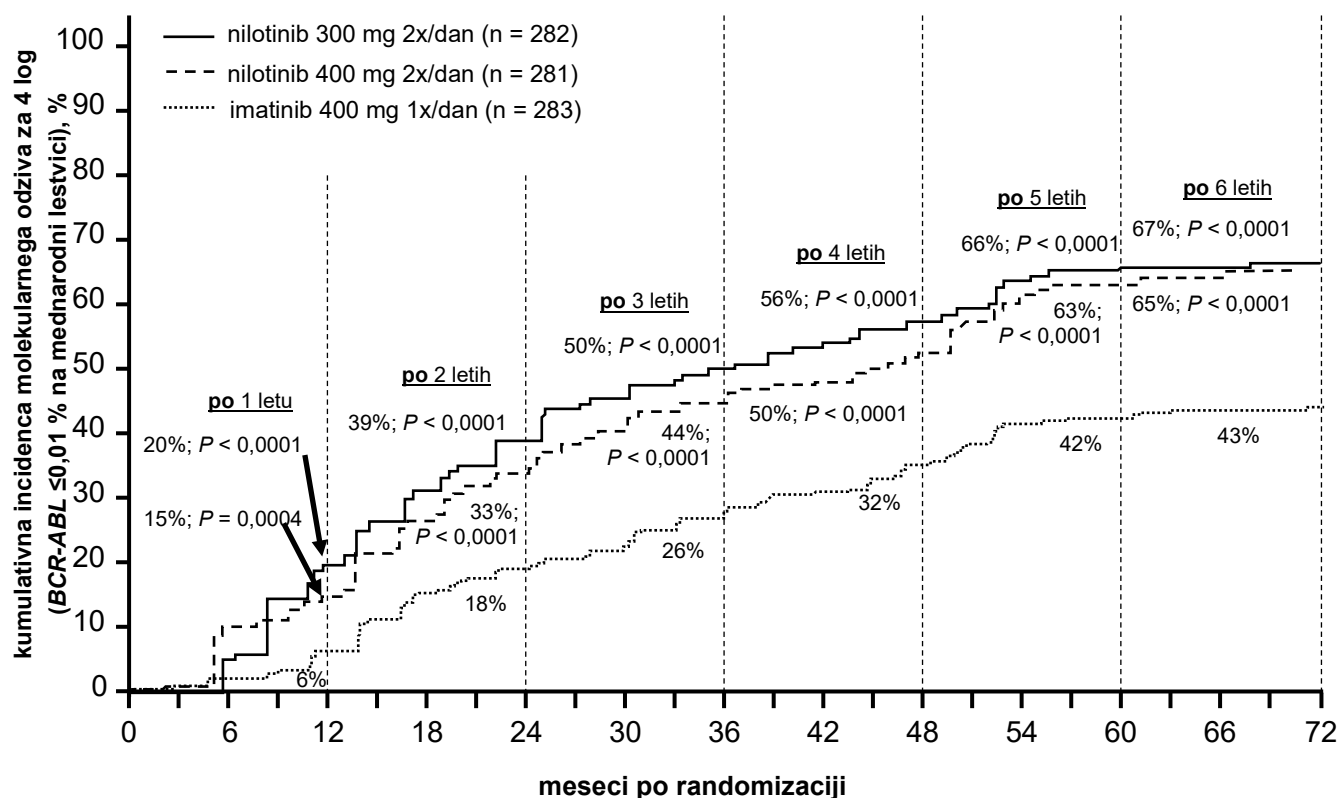
Po Kaplan-Meierjevi analizi časa do prvega glavnega molekularnega odziva je bila verjetnost doseganja glavnega molekularnega odziva ob različnih časih opazovanja večja v obeh skupinah z nilotinibom, tako z odmerkom 300 mg kot 400 mg dvakrat dnevno, v primerjavi s skupino z imatinibom 400 mg enkrat dnevno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

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

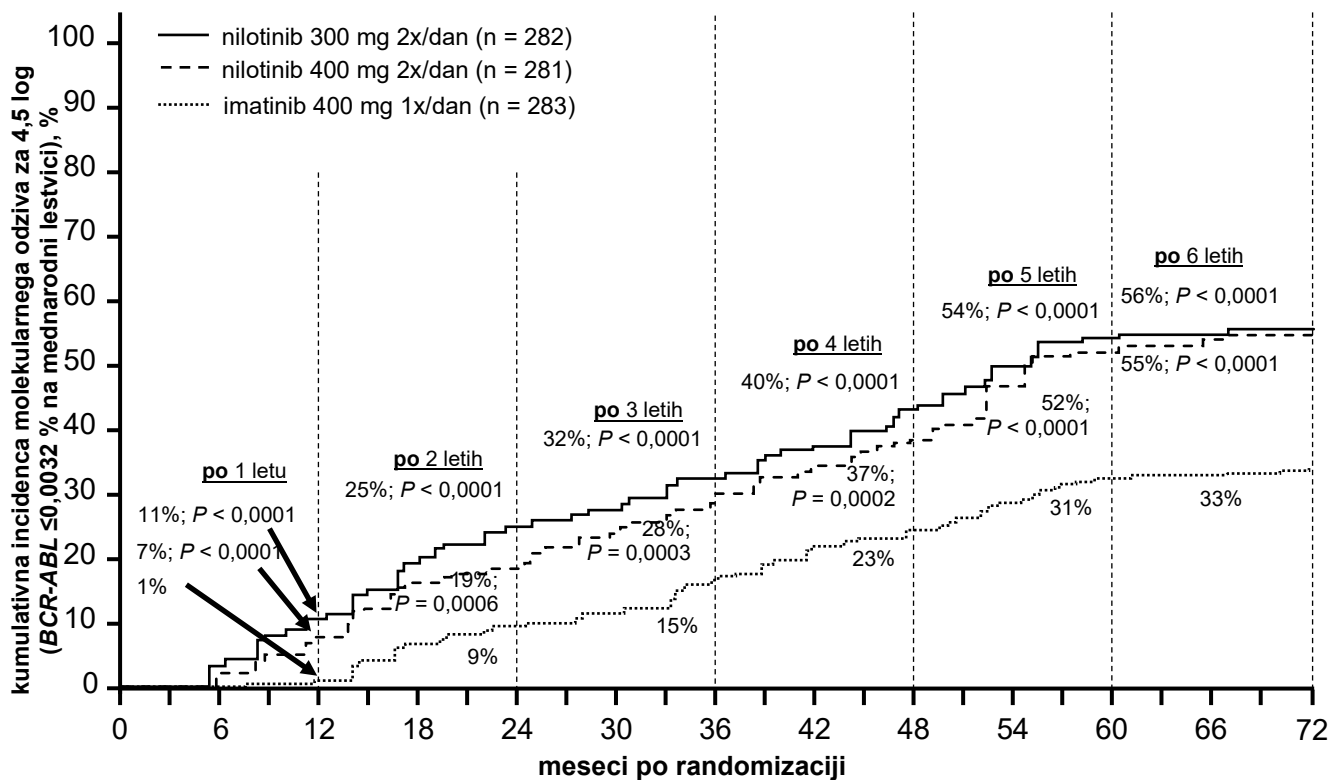
Preglednica 6 Deleži bolnikov z molekularnim odzivom $\leq 0,01\%$ (zmanjšanje števila prepisov za 4 log) oziroma $\leq 0,0032\%$ (zmanjšanje števila prepisov za 4,5 log)

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

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



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



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

IZ: 83,0-93,1 %) v skupini z imatinibom 400 mg enkrat na dan.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Preglednica 8 Trajanje izpostavljenosti nilotinibu

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

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

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

Preglednica 9 Značilnosti KML v anamnezi

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

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

Kronična faza

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

Pospešena faza

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

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

Preglednica 10 Odzivi pri KML

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

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

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

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

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

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

Prekinitve zdravljenja pri odraslih bolnikih s Ph+ KML v kronični fazi, ki so prejemale nilotinib kot zdravilo prve linije in so dosegli trajen globok molekularni odziv

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

- izvid pri zadnjih 4 četrtletnih preiskavah (opravljenih vsakih 12 tednov) je bil odziv najmanj MR 4.0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % po IS) in tak odziv je vztrajal eno leto,
- izvid zadnje preiskave je bil odziv MR 4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % po IS),
- največ dva od teh izvidov sta lahko v območju med odzivom MR 4.0 in MR 4.5 (0,0032 % po IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % po IS).

Primarni cilj študije je bil odstotek bolnikov, ki so po 48 tednih po začetku faze remisije brez zdravljenja (TFR) v stanju glavnega molekularnega odziva (MMR) (pri čemer velja vsak bolnik, ki potrebuje ponoven začetek zdravljenja, za neodzivnega).

Preglednica 11 Remisija brez zdravljenja po zdravljenju z nilotinibom kot zdravilom prve linije

Bolniki, ki so vstopili v fazo remisije brez zdravljenja	190	
število tednov po začetku faze remisije brez zdravljenja	48 tednov	264 tednov
bolniki, ki so ohranili odzivMMR ali boljši odziv	98 (51,6 %, [95-odstotni IZ: 44,2, 58,9])	79 ^[2] (41,6 %, [95-odstotni IZ: 34,5, 48,9])
Bolniki, ki so prekinili fazo remisije brez zdravljenja	93 ^[1]	109
zaradi izgube odziva MMR	88 (46,3 %)	94 (49,5 %)
iz drugih razlogov	5	15
Bolniki, ki so po izgubi odziva MMR ponovno začeli z zdravljenjem	86	91
ponovno dosežen odziv MMR	85 (98,8 %)	90 (98,9 %)
ponovno dosežen odziv MR 4.5	76 (88,4 %)	84 (92,3 %)

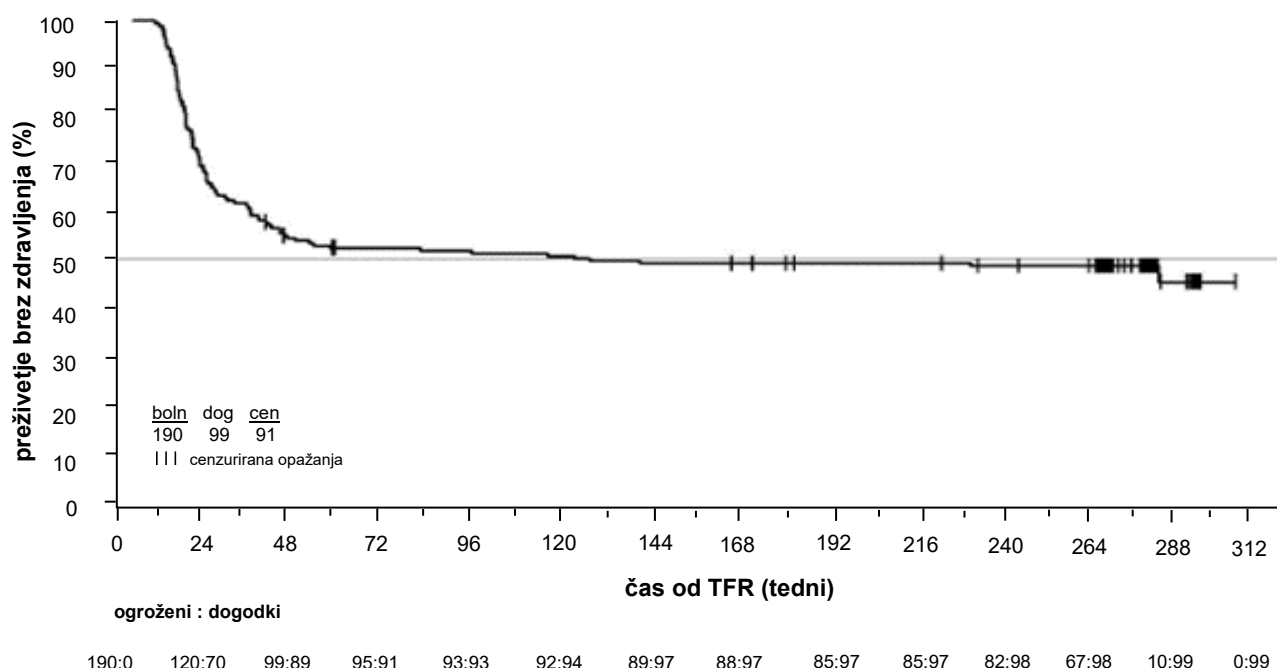
[1] Pri enem bolniku ni prišlo do izgube odziva MMR do 48. tedna, prišlo pa je do prekinitve faze remisije brez zdravljenja.

[2] Pri 2 bolnikih v 264. tednu ni bilo na voljo rezultatov testa PCR, zato njunega odziva niso upoštevali za analizo podatkov s presečnim rokom 264 tednov.

Čas, po katerem je 50 % bolnikov po ponovni uvedbi zdravljenja ponovno doseglo odziv MMR oziroma odziv MR 4.5, je bil 7 tednov oziroma 12,9 tedna. Kumulativna stopnja ponovno doseženega odziva MMR 24 tednov po ponovni uvedbi zdravljenja je bila 97,8 % (89/91 bolnikov), ponovno doseženega odziva MR 4.5 48 tednov po ponovni uvedbi zdravljenja pa 91,2 % (83/91 bolnikov).

Po oceni z metodo po Kaplan-Meierju je bila mediana trajanja preživetja brez zdravljenja (TFS - *treatment-free survival*) 120,1 tedna (95-odstotni IZ: 36,9, neocenljivo [NE]) (Slika 4); pri 91 od 190 bolnikov (47,9 %) ni prišlo do TFS dogodka.

Slika 4 Kaplan-Meierjeva ocena preživetja brez zdravljenja po začetku faze remisije brez zdravljenja (podatki skupine bolnikov za celotno analizo - *full analysis set*)



Prekinitev zdravljenja pri odraslih bolnikih, ki imajo KML v kronični fazi, ki so dosegli trajen globok molekularni odziv v času zdravljenja z nilotinibom, pred tem pa so bili zdravljeni z imatinibom

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

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

Primarni cilj študije je bil delež bolnikov brez potrjene izgube odziva MR 4.0 ali izgube glavnega molekularnega odziva v 48 tednih po prekinitvi zdravljenja.

Preglednica 12 Remisija brez zdravljenja po zdravljenju z nilotinibom po predhodnem zdravljenju z imatinibom

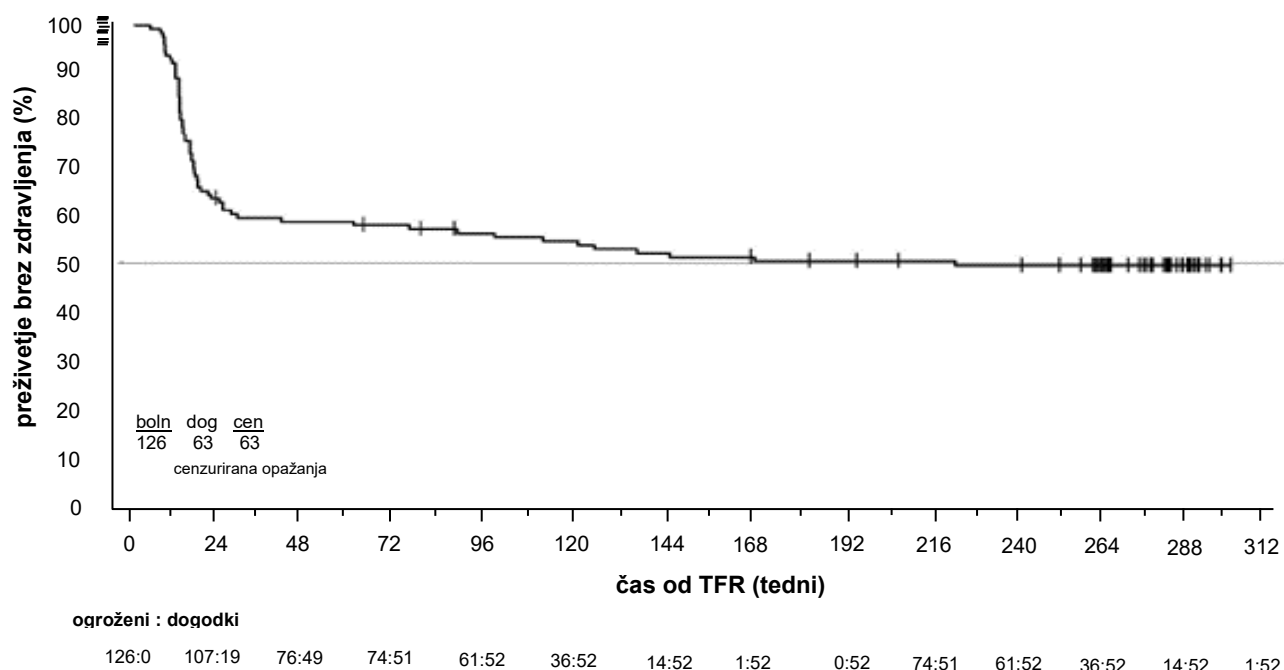
Bolniki, ki so vstopili v fazo remisije brez zdravljenja	126	
število tednov po začetku faze remisije brez zdravljenja	48 tednov	264 tednov
bolniki, ki so ohranili odziv MMR, pri katerih ni prišlo do potrjene izgube odziva MR 4.0 in niso ponovno začeli zdravljenja z nilotinibom	73 (57,9 %, [95-odstotni IZ: 48,8; 66,7])	54 (42,9 % [54/126, 95-odstotni IZ: 34,1, 52,0])
Bolniki, ki so prekinili fazo remisije brez zdravljenja	53	74 ^[1]
zaradi potrjene izgube odziva MR 4.0 ali izgube odziva MMR	53 (42,1 %)	61 (82,4 %)
iz drugih razlogov	0	13
Bolniki, ki so po izgubi odziva MMR ali potrjeni izgubi odziva MR 4.0 ponovno začeli z zdravljenjem	51	59
ponovno dosežen odziv MR 4.0	48 (94,1 %)	56 (94,9 %)
ponovno dosežen odziv MR 4.5	47 (92,2 %)	54 (91,5 %)

[1] Dva bolnika sta dosegla odziv MMR (potrjen s testom PCR) do 264. tedna, vendar so ju kasneje izključili in nista pridobila nadaljnjih rezultatov testov PCR.

Po oceni z metodo po Kaplan-Meierju je bila mediana trajanja zdravljenja z nilotinibom za ponovno doseganje odziva MR 4.0 11,1 tedna (95-odstotni IZ: 8,1; 12,1), za ponovno doseganje odziva MR 4.5 pa 13,1 tedna (95-odstotni IZ: 12,0; 15,9). Kumulativna stopnja ponovno doseženega odziva MR 4.0 48 tednov po ponovni uvedbi zdravljenja je bila 94,9 % (56/59 bolnikov), ponovno doseženega odziva MR 4.5 48 tednov po ponovni uvedbi zdravljenja pa 91,5 % (54/59 bolnikov).

Po oceni z metodo po Kaplan-Meierju je bila mediana trajanja preživetja brez zdravljenja (TFS) 224 tednov (95-odstotni IZ: 39,9, neocenljivo) (slika 5); pri 63 od 126 bolnikov (50,0 %) ni prišlo do TFS dogodka.

Slika 5 Kaplan-Meierjeva ocena preživetja brez zdravljenja po začetku faze remisije brez zdravljenja (podatki skupine bolnikov za celotno analizo - full analysis set)



Pediatrična populacija

V glavni pediatrični študiji z nilotinibom je skupno 58 bolnikov starih od 2 leti do manj kot 18 let (25 bolnikov z novo odkrito KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi in 33 bolnikov s KML s prisotnim kromosomom Philadelphia v kronični fazi in z rezistenco na imatinib/dasatinib ali neprenašanjem) prejelo zdravljenje z nilotinibom v odmerku 230 mg/m² dvakrat na dan, zaokroženem na najbližji mnogokratnik 50-miligramskega odmerka (do najvišjega posameznega odmerka 400 mg). Ključni študijski podatki so navedeni v preglednici 13.

Preglednica 13 Kratek pregled podatkov za glavno pediatrično študijo z nilotinibom

	novi odkriti bolniki s Ph+ KML v kronični fazi (n=25)	bolniki z rezistenco ali neprenašanjem in s Ph+ KML v kronični fazi (n=33)
Mediana trajanja zdravljenja v mesecih (obseg)	51,9 (1,4 - 61,2)	60,5 (0,7 - 63,5)
Mediana (obseg) dejanske jakosti odmerjanja (mg/m ² /dan)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Relativna jakost odmerjanja (%) v primerjavi z načrtovanim odmerkom 230 mg/m ² dvakrat na dan		
mediana (obseg)	82,0 (32-102)	95,0 (43-107)
število bolnikov z relativno jakostjo >90 %	12 (48,0 %)	19 (57,6 %)
odziv MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1 % IS) po 12 ciklih, (95-odstotni IZ)	60 %, (38,7; 78,9)	48,5 %, (30,8; 66,5)
Odziv MMR dosežen do 12. cikla (95-odstotni IZ)	64,0 %, (42,5; 82,0)	57,6 %, (39,2; 74,5)
Odziv MMR dosežen do 66. cikla, (95-odstotni IZ)	76,0 %, (54,9; 90,6)	60,6 %, (42,1; 77,1)
Mediana časa do odziva MMR v mesecih (95-odstotni IZ)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Število bolnikov (%), ki so dosegli odziv MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01 % IS) do 66. cikla	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)
Število bolnikov (%), ki so dosegli odziv MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS) do 66. cikla	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Potrjena izguba odziva MMR pri bolnikih, ki so dosegli odziv MMR	3 od 19	nihče od 20
Pojav nove mutacije v času zdravljenja	ni novih mutacij	ni novih mutacij
Napredovanje bolezni v času zdravljenja	1 bolnik je začasno ustrezal tehnični definiciji napredovanja v pospešeno fazo oziroma blastno krizo*	1 bolnik je napredoval v pospešeno fazo oziroma blastno krizo po 10,1 meseca zdravljenja
Celokupno preživetje število dogodkov smrt v času zdravljenja	0 3 (12 %)	0 1 (3 %)

smrt v času spremljanja preživetja	neocenljivo	neocenljivo
---------------------------------------	-------------	-------------

* En bolnik je začasno ustrezal tehnični definiciji napredovanja v pospešeno fazo oziroma blastno krizo (zaradi povečanja števila bazofilcev) en mesec po začetku zdravljenja z nilotinibom (z začasno prekinitvijo zdravljenja za 13 dni v prvem ciklusu). Bolnik je ostal v študiji in se vrnil v kronično fazo ter do 6. ciklusa zdravljenja z nilotinibom dosegel popolni hematološki odziv in popolni citogenetični odziv.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

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

Linearnost/nelinearnost

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

do pomembnega zvečanja izpostavljenosti nilotinibu.

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

Študije biološke uporabnosti/bioekivalentnosti

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

Pediatrična populacija

Po dajanju nilotiniba pediatričnim bolnikom v odmerku 230 mg/m² dvakrat na dan, zaokroženem na najbližji mnogokratnik 50-miligramskega odmerka (do najvišjega posameznega odmerka 400 mg), so opazili, da sta bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja in očistek nilotiniba podobna (v okviru dvakratnih vrednosti) kot pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 400 mg dvakrat na dan. Pokazalo se je, da je farmakokinetična izpostavljenost nilotinibu po enkratnem oziroma večkratnem odmerjanju primerljiva med pediatričnimi bolniki, ki so stari od 2 leti do manj kot 10 let, in tistimi, ki so stari 10 let ali več do manj kot 18 let.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Farmakološke študije varnosti

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

Študije toksičnosti ponovljenih odmerkov

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

Študije genotoksičnosti

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

Študije karcinogenosti

V 2-letni študiji karcinogenosti pri podganah je bila maternica glavni tarčni organ za ne-neoplastične

lezije (dilatacija, žilne ektazije, hiperplazija endotelijskih celic, vnetje in/ali hiperplazija epitelija). Po odmerjanju nilotiniba 5, 15 in 40 mg/kg/dan ni bilo nobenih znakov karcinogenega delovanja. Izpostavljenost zdravilu (v smislu AUC) je pri najvišjem odmerku predstavljala dvakratno do trikratno vrednost izpostavljenosti nilotinibu (glede na AUC) pri ljudeh v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerku 800 mg/dan.

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

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in plodnost

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

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

Študije na mladičih

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

Študije fototoksičnosti

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tasigna 50 mg trde kapsule

Vsebina trde kapsule

laktoza monohidrat
krospovidon tip A
poloksamer 188
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica trde kapsule

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

Tiskarsko črnilo

šelak (E904)
črni železov oksid (E172)
propilenglikol
amonijev hidroksid

Tasigna 150 mg trde kapsule

Vsebina trde kapsule

laktoza monohidrat
krospovidon tip A
poloksamer 188
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica trde kapsule

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

Tiskarsko črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)
n-butilalkohol
propilenglikol
brezvodni etanol
izopropilalkohol
amonijev hidroksid

Tasigna 200 mg trde kapsule

Vsebina trde kapsule

laktoza monohidrat
krospovidon tip A
poloksamer 188
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica trde kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo

šelak (E904)

brezvodni alkohol

izopropilalkohol

butilalkohol

propilenglikol

koncentrirana raztopina amonijaka

kalijev hidroksid

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Tasigna je na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

Tasigna 50 mg trde kapsule

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/Alu

- Posamezno pakiranje vsebuje 120 (3 pakiranja po 40) trdih kapsul.

Tasigna 150 mg trde kapsule

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/Alu

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Tasigna 200 mg trde kapsule

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/Alu

- Posamezno pakiranje vsebuje 28 trdih kapsul v zloženki.
- Posamezno pakiranje vsebuje 28 trdih kapsul (7 dnevnih pretisnih omotov, od katerih vsak vsebuje 4 trde kapsule) ali 40 trdih kapsul (5 pretisnih omotov, od katerih vsak vsebuje 8 trdih kapsul).

- Skupno pakiranje vsebuje 112 (4 zloženske po 28) trdih kapsul.
- Skupno pakiranje vsebuje 112 (4 pakiranja po 28) trdih kapsul, 120 (3 pakiranja po 40) trdih kapsul ali 392 (14 pakiranj po 28) trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Tasigna 50 mg trde kapsule

EU/1/07/422/015

Tasigna 150 mg trde kapsule

EU/1/07/422/005-006

EU/1/07/422/009-010

EU/1/07/422/013

Tasigna 200 mg trde kapsule

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 20. september 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. maj 2022

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