

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 50 mg σκληρά καψάκια
Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tasigna 50 mg σκληρά καψάκια

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 39,03 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 156,11 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Tasigna 50 mg σκληρά καψάκια

Λευκή έως κιτρινωπή κόνις σε σκληρά καψάκια ζελατίνης με κόκκινο αδιαφανές καπάκι και ανοικτού κίτρινου χρώματος αδιαφανές σώμα, μεγέθους 4 με εντυπωμένα στο καπάκι τους με μαύρο χρώμα τα αρχικά «NVR/ABL».

Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια

Λευκή έως κιτρινωπή κόνις σε αδιαφανή σκληρά καψάκια ζελατίνης ανοικτού κίτρινου χρώματος, μεγέθους 0 με εντυπωμένα στον άξονά τους με κόκκινο χρώμα τα αρχικά «NVR/TKI».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tasigna ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση,
- ενηλίκων ασθενών με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας CML σε χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία, περιλαμβανομένου του imatinib. Σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία σε βλαστική κρίση δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας,
- παιδιατρικών ασθενών με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας CML σε χρόνια φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία, περιλαμβανομένου του imatinib.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει από ιατρό πεπειραμένο στη διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών με CML.

Δοσολογία

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει μια επιπλέον δόση, αλλά να λάβει τη συνήθη συνταγογραφημένη επόμενη δόση.

Δοσολογία ενηλίκων ασθενών με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας CML

Η συνιστώμενη δόση είναι:

- 300 mg δις ημερησίως σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML σε χρόνια φάση,
- 400 mg δις ημερησίως σε ασθενείς με CML σε χρόνια φάση ή επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία.

Για δόση 300 mg δις ημερησίως, σκληρά καψάκια 150 mg είναι διαθέσιμα.

Δοσολογία παιδιατρικών ασθενών με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας CML

Η δοσολογία στους παιδιατρικούς ασθενείς εξατομικεύεται και βασίζεται στην επιφάνεια σώματος (mg/m²). Η συνιστώμενη δόση του nilotinib είναι 230 mg/m² δις ημερησίως, στρογγυλοποιημένη προς την πλησιέστερη δόση 50 mg (έως μία μέγιστη εφάπαξ δόση των 400 mg) (βλ. Πίνακα 1) Διαφορετικές περιεκτικότητες σκληρών καψακίων Tasigna μπορούν να συνδυαστούν για να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση.

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας κάτω των δύο ετών. Δεν υπάρχουν δεδομένα για νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικότητα ή δυσανεξία στην imatinib ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Πίνακας 1 Παιδιατρικό δοσολογικό σχήμα nilotinib 230 mg/m² δις ημερησίως

Επιφάνεια σώματος (BSA)	Δόση σε mg (δις ημερησίως)
Εως 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

Ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nilotinib ως θεραπεία πρώτης γραμμής και οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση (MR4,5)

Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε επιλέξιμους ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph⁺) χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με nilotinib 300 mg δύο φορές ημερησίως το λιγότερο για 3 χρόνια εφόσον η βαθιά μοριακή ανταπόκριση έχει διατηρηθεί για ένα τουλάχιστον χρόνο αμέσως πριν τη διακοπή της θεραπείας. Η διακοπή της θεραπείας με nilotinib πρέπει να αρχίζει από ιατρό πεπειραμένο στη διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών με CML (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σε επιλέξιμους ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία με nilotinib τα επίπεδα μεταγραφών BCR-ABL και το πλήρες αιμοδιάγραμμα πρέπει να παρακολουθούνται διαφορετικά ανά μήνα για ένα χρόνο, μετά ανά 6 εβδομάδες για τον δεύτερο χρόνο και έπειτα κάθε 12 εβδομάδες. Η παρακολούθηση των επιπέδων μεταγραφής των BCR-ABL πρέπει να γίνεται με ένα ποσοτικό διαγνωστικό έλεγχο επικυρωμένο για τη μέτρηση των επιπέδων μοριακής απόκρισης στη διεθνή κλίμακα (International Scale (IS)) με ευαισθησία τουλάχιστον MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS).

Σε ασθενείς που απώλεσαν την MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) αλλά όχι την MMR (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) κατά τη διάρκεια της φάσης χωρίς θεραπεία τα επίπεδα μεταγραφής BCR-ABL θα πρέπει να παρακολουθούνται ανά δύο εβδομάδες έως ότου τα επίπεδα BCR-ABL επιστρέψουν σε εύρος μεταξύ MR4 και MR4,5. Οι ασθενείς που διατηρούν τα επίπεδα BCR-ABL μεταξύ MMR και MR4 για 4 διαδοχικές μετρήσεις κατ' ελάχιστο μπορούν να επιστρέψουν στο αρχικό πρόγραμμα παρακολούθησης.

Ασθενείς που απώλεσαν την MMR πρέπει να ξεκινήσουν ξανά τη θεραπεία εντός 4 εβδομάδων από τη στιγμή που διαπιστώθηκε απώλεια ύφεσης. Η θεραπεία με nilotinib πρέπει να ξεκινά ξανά με 300 mg δύο φορές ημερησίως ή με μειωμένη δόση 400 mg άπαξ ημερησίως αν ο ασθενής είχε μείωση της δόσης πριν τη διακοπή της θεραπείας. Τα επίπεδα μεταγραφής των BCR-ABL των ασθενών που ξεκινούν ξανά τη θεραπεία με nilotinib πρέπει να παρακολουθούνται μηνιαία έως ότου η MMR επανεγκατασταθεί και κάθε 12 εβδομάδες έπειτα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση (MR4,5) υπό nilotinib μετά από προηγούμενη θεραπεία με imatinib

Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε επιλέξιμους ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph⁺) χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με nilotinib το λιγότερο για 3 χρόνια εάν η βαθιά μοριακή ανταπόκριση έχει διατηρηθεί για ένα τουλάχιστον χρόνο αμέσως πριν τη διακοπή της θεραπείας. Η διακοπή της θεραπείας με nilotinib πρέπει να αρχίζει από ιατρό πεπειραμένο στην αντιμετώπιση ασθενών με CML (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στους επιλέξιμους ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία με nilotinib τα επίπεδα μεταγραφής BCR-ABL και το πλήρες αιμοδιάγραμμα πρέπει να παρακολουθούνται διαφορετικά ανά μήνα για ένα χρόνο, μετά ανά 6 εβδομάδες για τον δεύτερο χρόνο και έπειτα κάθε 12 εβδομάδες. Η παρακολούθηση των επιπέδων μεταγραφής των BCR-ABL πρέπει να γίνεται με ένα ποσοτικό διαγνωστικό έλεγχο επικυρωμένο για τη μέτρηση των επιπέδων μοριακής απόκρισης στη διεθνή κλίμακα (International Scale (IS)) με ευαισθησία τουλάχιστον MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS).

Ασθενείς με επιβεβαιωμένη απώλεια της MR4 (MR4= BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) κατά τη διάρκεια της φάσης χωρίς θεραπεία (δύο διαδοχικές μετρήσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων που δείχνουν απώλεια της MR4) ή απώλεια της μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) πρέπει να ξεκινήσουν ξανά τη θεραπεία εντός 4 εβδομάδων από τη στιγμή που διαπιστώθηκε απώλεια ύφεσης. Η θεραπεία με nilotinib πρέπει να ξεκινά ξανά είτε με 300 mg ή με 400 mg δύο φορές ημερησίως. Τα επίπεδα μεταγραφής των BCR-ABL των ασθενών που ξεκινούν ξανά τη θεραπεία με nilotinib πρέπει να παρακολουθούνται μηνιαία έως ότου τα προηγούμενα επίπεδα μείζονος μοριακής ανταπόκρισης ή MR4 επανεγκατασταθούν και κάθε 12 εβδομάδες έπειτα (βλ. παράγραφο 4.4)

Προσαρμογές ή τροποποιήσεις της δόσης

Μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί προσωρινά η λήψη του Tasigna ή/και να μειωθεί η δόση εξαιτίας αιματολογικών τοξικοτήτων (ουδετεροπενία, θρομβοπενία) που δεν σχετίζονται με την υποκείμενη λευχαιμία (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2 Προσαρμογές της δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα CML σε χρόνια φάση στα 300 mg δις ημερησίως και CML με αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib σε χρόνια φάση στα 400 mg δις ημερησίως	ANC* <1,0 x 10 ⁹ /l ή/και αριθμός αιμοπεταλίων <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1. Η θεραπεία με nilotinib πρέπει να διακοπεί και οι τιμές του αίματος να παρακολουθούνται.2. Η επανέναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται εντός 2 εβδομάδων στην προηγούμενη δόση εάν ο ANC >1,0 x 10⁹/l ή/και ο αριθμός αιμοπεταλίων >50 x 10⁹/l.3. Εάν οι τιμές του αίματος παραμένουν χαμηλές, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης στα 400 mg άπαξ ημερησίως.
Ενήλικες ασθενείς με CML με αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib σε επιταχυνόμενη φάση στα 400 mg δις ημερησίως	ANC* <0,5 x 10 ⁹ /l ή/και αριθμός αιμοπεταλίων <10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1. Η θεραπεία με nilotinib πρέπει να διακοπεί και οι τιμές του αίματος να παρακολουθούνται.2. Η επανέναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται εντός 2 εβδομάδων στην προηγούμενη δόση εάν ο ANC >1,0 x 10⁹/l ή/και ο αριθμός αιμοπεταλίων >20 x 10⁹/l.3. Εάν οι τιμές του αίματος παραμένουν χαμηλές, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης στα 400 mg άπαξ ημερησίως.
Παιδιατρικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα CML σε χρόνια φάση στα 230 mg/m ² δις ημερησίως και CML με αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib σε χρόνια φάση στα 230 mg/m ² δις ημερησίως	ANC* <1,0 x 10 ⁹ /l ή/και αριθμός αιμοπεταλίων <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1. Η θεραπεία με nilotinib πρέπει να διακοπεί και οι τιμές του αίματος να παρακολουθούνται.2. Η επανέναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται εντός 2 εβδομάδων στην προηγούμενη δόση εάν ο ANC >1,0 x 10⁹/l ή/και ο αριθμός αιμοπεταλίων >50 x 10⁹/l.3. Εάν οι τιμές του αίματος παραμένουν χαμηλές, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης στα 230 mg/m² άπαξ ημερησίως.4. Αν εμφανισθεί σύμβαμα μετά τη μείωση της δόσης, να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας.

*ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Εάν αναπτυχθεί κλινικά σημαντική μέτρια ή σοβαρή μη αιματολογική τοξικότητα, η χορήγηση πρέπει να διακοπεί και οι ασθενείς να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται ανάλογα. Εάν η προηγούμενη δόση ήταν 300 mg δις ημερησίως σε νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες ασθενείς με CML σε χρόνια φάση, ή 400 mg δις ημερησίως σε ασθενείς με CML σε χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε imatinib, ή 230 mg/m² δις ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς, η χορήγηση μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στα 400 mg άπαξ ημερησίως σε ενήλικες ασθενείς και στα 230 mg/m² άπαξ ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς, μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει. Εάν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο εκ νέου κλιμάκωσης της δόσης στη δόση έναρξης 300 mg δις ημερησίως σε ενήλικες νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML σε χρόνια φάση ή στα 400 mg δις ημερησίως σε ενήλικες ασθενείς με CML σε χρόνια φάση ή επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε imatinib ή στα 230 mg/m² δις ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Αυξημένη λιπάση ορού: Για αυξήσεις Βαθμού 3-4 της λιπάσης ορού, οι δόσεις σε ενήλικες ασθενείς πρέπει να μειώνονται στα 400 mg άπαξ ημερησίως ή η αγωγή να διακόπτεται. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως ότου το περιστατικό επιστρέψει σε Βαθμού ≤ 1 . Έπειτα, αν η προηγούμενη δόση ήταν 230 mg/m² δις ημερησίως, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στα 230 mg/m² άπαξ ημερησίως. Αν η προηγούμενη δόση ήταν 230 mg/m² άπαξ ημερησίως, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Τα επίπεδα της λιπάσης ορού πρέπει να ελέγχονται σε μηνιαία βάση ή όταν ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξημένη χολερυθρίνη και ηπατικές τρανσαμινάσες: Για αυξήσεις Βαθμού 3-4 της χολερυθρίνης και της ηπατικής τρανσαμινάσης σε ενήλικες ασθενείς, οι δόσεις πρέπει να μειώνονται στα 400 mg άπαξ ημερησίως ή η αγωγή να διακόπτεται. Για αυξήσεις χολερυθρίνης Βαθμού ≥ 2 ή αυξήσεις τρανσαμινάσης Βαθμού ≥ 3 σε παιδιατρικούς ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως ότου το περιστατικό επιστρέψει σε Βαθμού ≤ 1 . Έπειτα, αν η προηγούμενη δόση ήταν 230 mg/m² δις ημερησίως, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στα 230 mg/m² άπαξ ημερησίως. Αν η προηγούμενη δόση ήταν 230 mg/m² άπαξ ημερησίως, και η ανάκαμψη σε Βαθμό ≤ 1 πάρει περισσότερο από 28 ημέρες, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Τα επίπεδα της χολερυθρίνης και των ηπατικών τρανσαμινασών πρέπει να ελέγχονται σε μηνιαία βάση ή όταν ενδείκνυται κλινικά.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το 12% περίπου των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα CML σε χρόνια φάση και το 30% περίπου των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη Φάσης II σε ασθενείς με CML σε χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών και ενηλίκων ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Καθώς το nilotinib και οι μεταβολίτες του δεν απεκκρίνονται από τους νεφρούς, δεν αναμένεται μείωση της ολικής κάθαρσης από τον οργανισμό σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ηπατική δυσλειτουργία έχει μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική του nilotinib. Η προσαρμογή της δόσης δεν θεωρείται απαραίτητη στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Εν τούτοις η θεραπεία των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιακές διαταραχές

Σε κλινικές μελέτες, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή σοβαρή καρδιακή νόσο (π.χ., πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ασταθής στηθάγχη ή κλινικά σημαντική βραδυκαρδία). Θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με σχετικές καρδιακές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξήσεις στα ολικά επίπεδα χοληστερόλης του ορού έχουν αναφερθεί με τη θεραπεία με nilotinib (βλ. παράγραφο 4.4). Τα λιπιδαιμικά προφίλ θα πρέπει να καθορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με nilotinib, να αξιολογούνται κατά τον 3ο και 6ο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον ετησίως κατά τη διάρκεια της χρόνιας θεραπείας.

Αυξήσεις στα επίπεδα γλυκόζης του ορού έχουν αναφερθεί με τη θεραπεία με nilotinib (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα γλυκόζης θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με nilotinib και να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tasigna σε παιδιατρικούς ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση ηλικίας από 2 έως κάτω των 18 ετών έχει τεκμηριωθεί. (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία με παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών ή σε παιδιατρικούς ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση. Δεν υπάρχουν δεδομένα για νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το Tasigna θα πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών και δεν πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό. Τα σκληρά καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Δεν πρέπει να καταναλώνεται τροφή για 2 ώρες πριν τη λήψη της δόσης και δεν πρέπει να καταναλώνεται τροφή για μια ώρα τουλάχιστον μετά τη λήψη της δόσης.

Για ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν σκληρά καψάκια, το περιεχόμενο κάθε σκληρού καψακίου μπορεί να διασπαρεί σε ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου (πουρές μήλου) και θα πρέπει να λαμβάνεται άμεσα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο από ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη τροφή εκτός από τη σάλτσα μήλου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με nilotinib συνδέεται με θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία (βαθμού 3/4 σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο των ΗΠΑ). Η εμφάνιση των παραπάνω είναι συχνότερη σε ασθενείς με CML με αντοχή ή δυσανεξία σε imatinib, ιδιαίτερα σε ασθενείς με CML σε επιταχυνόμενη φάση. Πλήρεις αιματολογικοί έλεγχοι πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες και κατόπιν σε μηνιαία βάση, ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Η μυελοκαταστολή ήταν γενικά αναστρέψιμη και αντιμετωπίστηκε συνήθως με προσωρινή διακοπή του Tasigna ή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Το nilotinib έχει αποδειχτεί ότι παρατείνει την καρδιακή κοιλιακή επαναπόλωση όπως μετράται από το διάστημα QT στο ΗΚΓ επιφανείας με τρόπο εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Στη μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα CML σε χρόνια φάση οι οποίοι ελάμβαναν 300 mg nilotinib δις ημερησίως, η μέση χρονική μεταβολή από την αρχική τιμή του διαστήματος QTcF σε σταθερή κατάσταση ήταν 6 msec. Κανένας ασθενής δεν είχε QTc > 480 msec. Δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsade de pointes).

Στη μελέτη φάσης II σε ασθενείς με CML σε χρόνια και επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib που ελάμβαναν 400 mg nilotinib δις ημερησίως, η μέση χρονική μεταβολή από την αρχική τιμή του διαστήματος QTcF σε σταθερή κατάσταση ήταν 5 και 8 msec αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε QTcF > 500 msec σε ποσοστό < 1% των συγκεκριμένων ασθενών. Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsade de pointes).

Σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές με εκθέσεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς, η μέση χρονική μεταβολή του QTcF από την αρχική τιμή, με αφαίρεση της επίδρασης του εικονικού φαρμάκου, ήταν 7 msec (CI ± 4 msec). Κανένας συμμετέχων δεν είχε QTcF >450 msec. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές αρρυθμίες κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της δοκιμής. Συγκεκριμένα, δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (παροδική ή συνεχιζόμενη).

Σημαντική επιμήκυνση του διαστήματος QT μπορεί να εμφανιστεί όταν το nilotinib λαμβάνεται με μη κατάλληλο τρόπο μαζί με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4 ή/και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μπορούν να επιμηκύνουν το διάστημα QT, ή/και με φαγητό (βλ. παράγραφο 4.5). Η παρουσία υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας μπορεί να εντείνει περαιτέρω αυτή την επίδραση. Η επιμήκυνση του διαστήματος QT μπορεί να εκθέσει τους ασθενείς στον κίνδυνο θανατηφόρας κατάληξης.

Το Tasigna πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο να αναπτύξουν επιμήκυνση του QTc, όπως είναι αυτοί:

- με συγγενές σύνδρομο μακρού QT
- με μη ελεγχόμενη ή σοβαρή καρδιακή νόσο συμπεριλαμβανομένων του πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της ασταθούς στηθάγχης ή της κλινικά σημαντικής βραδυκαρδίας,
- που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες ουσίες που προκαλούν επιμήκυνση του διαστήματος QT.

Συνιστάται στενή παρακολούθηση για τυχόν επίδραση στο διάστημα QTc, καθώς και η διενέργεια αρχικού ΗΚΓ πριν από την έναρξη της θεραπείας με nilotinib και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαιμία πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Tasigna και να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αιφνίδιος θάνατος

Έχουν παρατηρηθεί όχι συχνές περιπτώσεις (0,1 έως 1%) αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς με CML σε χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση με ανοχή ή δυσανεξία σε imatinib με παλαιότερο ιατρικό ιστορικό καρδιακής ασθένειας ή με σημαντικούς καρδιακούς παράγοντες κινδύνου. Συχνή ήταν επίσης η παρουσία νοσηρότητας σε συνδυασμό με την υποκείμενη κακοήθεια καθώς ήταν συνεπακόλουθο των φαρμακευτικών προϊόντων. Ανωμαλίες κοιλιακής επαναπόλωσης μπορεί να ήταν ενισχυτικοί παράγοντες. Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις αιφνίδιου θανάτου στη μελέτη Φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML σε χρόνια φάση.

Κατακράτηση υγρών και οίδημα

Σοβαρές μορφές κατακράτησης υγρών σχετιζόμενης με το φάρμακο όπως υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονικό οίδημα και περικαρδιακή συλλογή παρατηρήθηκαν όχι συχνά (0,1 έως 1%) σε μία μελέτη Φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML. Παρόμοια περιστατικά παρατηρήθηκαν σε αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Μη αναμενόμενη, ταχεία αύξηση του βάρους θα πρέπει να διερευνάται προσεκτικά. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nilotinib, εμφανισθούν σημεία σοβαρής κατακράτησης υγρών η αιτιολογία θα πρέπει να αξιολογείται και οι ασθενείς να λάβουν την κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2 για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό μη αιματολογικών τοξικοτήτων).

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Καρδιαγγειακά συμβάματα αναφέρθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML και παρατηρήθηκαν σε αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Σε αυτή την κλινική μελέτη με ένα διάμεσο χρόνο υπό θεραπεία 60,5 μήνες, τα καρδιαγγειακά συμβάματα Βαθμού 3-4 περιελάμβαναν περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο, (1,4% και 1,1% στα 300 mg και 400 mg nilotinib δύο φορές την ημέρα αντίστοιχα), ισχαιμική καρδιακή νόσο (2,2% και 6,1% στα 300 mg και 400 mg nilotinib δύο φορές την ημέρα αντίστοιχα) και ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα (1,1% και 2,2% στα 300 mg και 400 mg nilotinib δύο φορές την ημέρα αντίστοιχα). Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνετε η συμβουλή να ζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα αν παρουσιάσουν οξεία συμπτώματα καρδιαγγειακού συμβάματος. Η καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται και οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται ενεργά κατά τη διάρκεια την θεραπείας με nilotinib σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες. Θα πρέπει να συνταγογραφείται η κατάλληλη θεραπεία για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2 για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό μη αιματολογικών τοξικοτήτων).

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (TKI) BCR-ABL. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση.

Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με nilotinib. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με το nilotinib πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ειδική παρακολούθηση ενηλίκων ασθενών με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση

Επιλεξιμότητα για διακοπή της θεραπείας

Επιλέξιμοι ασθενείς οι οποίοι εκφράζουν επιβεβαιωμένα τα τυπικά μετάγραφα BCR-ABL e13a2/b2a2 ή e14a2/b3a2, μπορεί να ληφθούν υπ' όψη για διακοπή θεραπείας. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν τυπικά μετάγραφα BCR-ABL που να επιτρέπουν ποσοτικοποίηση των BCR-ABL, αξιολόγηση του βάθους της μοριακής ανταπόκρισης και καθορισμό πιθανής απώλειας της μοριακής ύφεσης μετά τη διακοπή της θεραπείας με nilotinib.

Παρακολούθηση των ασθενών που έχουν διακόψει τη θεραπεία

Συχνή παρακολούθηση των επιπέδων των μεταγράφων BCR-ABL σε ασθενείς επιλέξιμους για διακοπή θεραπείας πρέπει να διενεργούνται με ένα ποσοτικό διαγνωστικό έλεγχο επικυρωμένο για τη μέτρηση των επιπέδων μοριακής ανταπόκρισης με ευαισθησία τουλάχιστον MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS). Τα επίπεδα των μεταγράφων BCR-ABL πρέπει να αξιολογούνται πριν από και κατά τη διάρκεια της διακοπής της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Η απώλεια της μείζονος μοριακής ανταπόκρισης ($MMR=BCR-ABL/ABL \leq 0,1\% IS$) σε ασθενείς με CML που έλαβαν nilotinib ως πρώτη ή δεύτερη γραμμή θεραπείας ή επιβεβαιωμένη απώλεια MR4 (δύο διαδοχικές μετρήσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων που δείχνουν απώλεια MR4 ($MR4=BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%IS$)) σε ασθενείς με CML που έλαβαν nilotinib ως δεύτερη γραμμή θεραπείας θα πυροδοτήσει την επανέναρξη της θεραπείας εντός 4 εβδομάδων από τη στιγμή που διαπιστώθηκε απώλεια ύφεσης. Μοριακή υποτροπή μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της φάσης χωρίς θεραπεία και τα δεδομένα μακροχρόνιας έκβασης δεν είναι ακόμη διαθέσιμα. Επομένως, είναι κρίσιμο να παρακολουθούνται συχνά τα επίπεδα μεταγραφής BCR-ABL και το πλήρες διαφορικό αιμοδιάγραμμα προκειμένου να ανιχνευθεί πιθανή απώλεια ύφεσης. (βλ. παράγραφο 4.2). Επομένως, είναι κρίσιμο να πραγματοποιείται συχνή παρακολούθηση των επιπέδων μεταγραφής BCR-ABL και πλήρης καταμέτρηση αίματος με διαφορά προκειμένου να ανιχνευθεί πιθανή απώλεια ύφεσης (βλ. παράγραφο 4.2). Για τους ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν MMR μετά από τρεις μήνες επανέναρξης της θεραπείας, θα πρέπει να πραγματοποιείται δοκιμασία μετάλλαξης τομέα κινάσης BCR-ABL.

Εργαστηριακές εξετάσεις και παρακολούθηση

Λιπίδια αίματος

Σε μία μελέτη φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML, στο 1,1% που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 400 mg nilotinib δύο φορές την ημέρα παρουσιάστηκε αύξηση στην ολική χοληστερόλη Βαθμού 3-4. Εντούτοις δεν παρουσιάστηκαν αυξήσεις Βαθμού 3-4 στην ομάδα ημερήσιας δόσης 300 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται τα λιπιδαιμικά προφίλ να καθορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με nilotinib, να αξιολογούνται κατά τον 3^ο και 6^ο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον ετήσιως κατά τη διάρκεια της χρόνιας θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Αν απαιτείται η χορήγηση ενός αναστολέα της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου A (HMG CoA) (ενός παράγοντα που ελαττώνει τα λιπίδια) παρακαλούμε αναφερθείτε στην παράγραφο 4.5 πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς ορισμένοι αναστολείς της αναγωγής του του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου A (HMG CoA) μεταβολίζονται επίσης μέσω της οδού CYP3A4.

Γλυκόζη αίματος

Σε μία μελέτη φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML, 6,9% και 7,2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 400 mg nilotinib και 300 mg nilotinib δύο φορές την ημέρα, αντίστοιχα, έδειξαν μια αύξηση στη γλυκόζη αίματος Βαθμού 3-4. Συνιστάται να αξιολογούνται τα επίπεδα γλυκόζης αίματος πριν την έναρξη της θεραπείας με Tasigna και να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της σύμφωνα με την κλινική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.2). Αν τα αποτελέσματα των ελέγχων δικαιολογούν θεραπεία, οι ιατροί θα πρέπει να ακολουθούν τις τοπικές καθιερωμένες πρακτικές και τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χορήγηση του Tasigna με παράγοντες που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (περιλαμβανομένων μεταξύ άλλων της κετοконаζόλης, της ιτρακοναζόλης, της βορικοναζόλης, της κλαριθρομυκίνης, της τεληθρομυκίνης, της ριτοναβίρης) πρέπει να αποφεύγεται. Εάν απαιτείται θεραπεία με κάποιον από αυτούς τους παράγοντες, συνιστάται, εάν είναι δυνατό, να διακόπτεται η θεραπεία με το nilotinib (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν δεν είναι δυνατή η προσωρινή διακοπή της θεραπείας, ενδείκνυται η στενή παρακολούθηση του ατόμου για τυχόν επιμήκυνση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση του nilotinib με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ., φαινοτοΐνη, ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο)) είναι πιθανό να ελαττώσουν την έκθεση στο nilotinib σε κλινικά σχετικό βαθμό. Συνεπώς, σε ασθενείς που λαμβάνουν nilotinib, πρέπει να επιλέγεται η συγχορήγηση εναλλακτικών θεραπευτικών παραγόντων με μικρότερο δυναμικό επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Επίδραση της τροφής

Η βιοδιαθεσιμότητα του nilotinib αυξάνεται με την κατανάλωση τροφής. Το Tasigna δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5) και πρέπει να λαμβάνεται 2 ώρες μετά από το γεύμα. Δεν πρέπει να καταναλώνεται καμία τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη της δόσης. Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση χυμού γκρέιπ φρουτ ή άλλων τροφών που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP3A4. Για ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν τα σκληρά καψάκια, το περιεχόμενο κάθε σκληρού καψακίου μπορεί να περιχυθεί σε ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου (πουρές μήλου) και θα πρέπει να λαμβάνεται άμεσα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο από ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη τροφή εκτός από τη σάλτσα μήλου (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ηπατική δυσλειτουργία έχει μέτρια επίδραση στη φαρμακοκινητική του nilotinib. Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 200 mg nilotinib είχε ως αποτέλεσμα αυξήσεις της AUC κατά 35%, 35% και 19% σε άτομα με ήπια μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, αντίστοιχα, σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η προβλεπόμενη C_{max} σταθερής κατάστασης του nilotinib έδειξε μια αύξηση κατά 29%, 18% και 22% αντίστοιχα. Οι ασθενείς με τιμές τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) ή/και ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST) $>2,5$ (ή >5 , εάν σχετίζονται με νόσο) φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους ή/και τιμές ολικής χολερυθρίνης $>1,5$ φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες. Ο μεταβολισμός του nilotinib είναι κυρίως ηπατικός. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί συνεπώς να παρουσιάζουν αυξημένη έκθεση στο nilotinib και η θεραπεία των συγκεκριμένων ασθενών πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή (βλ. παράγραφο 4.2).

Λιπάση ορού

Έχει παρατηρηθεί αύξηση της λιπάσης ορού. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό παγκρεατίτιδας. Σε περίπτωση που οι αυξήσεις της λιπάσης συνοδεύονται από κοιλιακά συμπτώματα, η θεραπεία με nilotinib πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται υπόψη κατάλληλα διαγνωστικά μέτρα για να αποκλειστεί παγκρεατίτιδα.

Ολική γαστρεκτομή

Η βιοδιαθεσιμότητα του nilotinib μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με ολική γαστρεκτομή (βλ. παράγραφο 5.2). Θα πρέπει να εξετάζεται η συχνότερη παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Λόγω της πιθανής επανεμφάνισης του συνδρόμου λύσης όγκου, συνιστάται η αποκατάσταση της κλινικά σημαντικής αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέως πριν την έναρξη της θεραπείας με nilotinib (βλ. παράγραφο 4.8).

Λακτόζη

Τα σκληρά καψάκια Tasigna περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχουν παρατηρηθεί εργαστηριακές ανωμαλίες από ήπιες έως μέτριες παροδικές αυξήσεις αμινοτρανσφερασών και ολικής χολερυθρίνης σε παιδιά σε υψηλότερη συχνότητα από ότι σε ενήλικες, καταδεικνύοντας υψηλότερο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας στον παιδιατρικό πληθυσμό (βλ. Παράγραφο 4.8). Η ηπατική λειτουργία (επίπεδα χολερυθρίνης και ηπατικών τρανσαμινασών) θα πρέπει να παρακολουθείται μηνιαία ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι αυξήσεις της χολερυθρίνης και των ηπατικών τρανσαμινασών θα πρέπει να αντιμετωπιστούν προσωρινά, μειώνοντας τη δόση ή / και διακόπτοντας τη χορήγηση του nilotinib (βλ. Παράγραφο 4.2). Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της παρατεταμένης θεραπείας με nilotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες. Σε μία μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΜΛ, έχει τεκμηριωθεί επιβράδυνση της ανάπτυξης σε ασθενείς που έλαβαν nilotinib (βλ. Παράγραφο 4.8). Απαιτείται στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με nilotinib.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Tasigna μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες όπως η ερυθροποιητίνη ή παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) αν υπάρχει κλινική ένδειξη. Μπορεί να χορηγηθεί με υδροξυουρία ή αναγρελίδη αν υπάρχει κλινική ένδειξη.

Το nilotinib μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ με το CYP3A4 να αναμένεται να είναι ο κύριος συντελεστής στον οξειδωτικό μεταβολισμό. Το nilotinib είναι επίσης υπόστρωμα της γλυκοπρωτεΐνης P (P-gp), η οποία είναι αντλία εκροής πολλών φαρμάκων. Συνεπώς, η απορρόφηση και η επακόλουθη απέκκριση του συστηματικά απορροφημένου nilotinib μπορεί να επηρεαστεί από ουσίες που επηρεάζουν το CYP3A4 και/ή την P-gp.

Ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του nilotinib στον ορό

Η ταυτόχρονη χορήγηση του nilotinib με imatinib (ένα υπόστρωμα και μεσολαβητή της P-gp και του CYP3A4), είχε ένα ελαφρά ανασταλτικό αποτέλεσμα στο CYP3A4 και/ή την P-gp. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) του imatinib αυξήθηκε κατά 18% ως 39%. Και η AUC του nilotinib αυξήθηκε κατά 18% ως 40%. Οι μεταβολές αυτές δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντικές.

Η έκθεση στο nilotinib σε υγιείς εθελοντές τριπλασιάστηκε όταν συγχωρηγήθηκε με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 κετοконаζόλη. Συνεπώς, η παράλληλη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4, περιλαμβανομένης της κετοконаζόλης, ιτρακοναζόλης, βορικοναζόλης, ριτοναβίρης, κλαριθρομυκίνης και τελιθρομυκίνης πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4). Αυξημένη έκθεση στο nilotinib μπορεί επίσης να αναμένεται με τη λήψη μέτριων αναστολέων του CYP3A4. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συγχωρήγησης εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων που δεν αναστέλλουν ή αναστέλλουν ελάχιστα το CYP3A4.

Ουσίες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του nilotinib στον ορό

Η ριφαμπικίνη ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 μειώνει τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) του nilotinib στο πλάσμα κατά 64% και ελαττώνει την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) του nilotinib κατά 80%. Η ριφαμπικίνη και το nilotinib δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

Η συγχωρήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ., φαινοϋϊνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο) είναι επίσης πιθανό να ελαττώσει την έκθεση στο nilotinib σε κλινικά σχετικό βαθμό. Σε ασθενείς για τους οποίους ενδείκνυται η χορήγηση επαγωγέων του CYP3A4, θα πρέπει να επιλέγεται η χορήγηση εναλλακτικών παραγόντων με μικρότερη ικανότητα επαγωγής του ενζύμου.

Η διαλυτότητα του nilotinib εξαρτάται από το pH, με μικρότερη διαλυτότητα σε υψηλότερο pH. Σε υγιή άτομα που ελάμβαναν esomeprazole 40 mg μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες το γαστρικό pH ήταν σημαντικά αυξημένο αλλά η απορρόφηση του nilotinib ήταν μέτρια μόνο μειωμένη (27% μείωση στη C_{max} και 34% μείωση στο AUC $_{0-\infty}$). Το nilotinib μπορεί να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με esomeprazole ή άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων όπως χρειάζεται.

Σε μία μελέτη σε υγιή άτομα, όταν μία εφάπαξ δόση 400 mg nilotinib χορηγήθηκε 10 ώρες μετά και 2 ώρες πριν από φαμοτιδίνη, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική του nilotinib. Συνεπώς, όταν είναι αναγκαία η ταυτόχρονη χορήγηση ενός H₂ αποκλειστή, αυτός μπορεί να χορηγείται περίπου 10 ώρες πριν και περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση του Tasisign.

Στη ίδια μελέτη που περιγράφεται παραπάνω, η χορήγηση ενός αντιόξινο (υδροξείδιο αργιλίου/υδροξείδιο μαγνησίου/σιμεθικόνη) 2 ώρες πριν ή μετά από μια εφάπαξ δόση 400 mg nilotinib δεν τροποποίησε τη φαρμακοκινητική του nilotinib. Συνεπώς, αν είναι αναγκαίο, ένα αντιόξινο μπορεί να χορηγηθεί περίπου 2 ώρες πριν ή περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση του Tasisign.

Ουσίες των οποίων η συστηματική συγκέντρωση μπορεί να μεταβληθεί από το nilotinib

In vitro, το nilotinib είναι ένας σχετικά ισχυρός αναστολέας των CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 και UGT1A1 με την τιμή της σταθεράς αναστολής K_i να είναι χαμηλότερη για το CYP2C9 ($K_i=0,13$ microM).

Μια μελέτη εφάπαξ δόσης αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε υγιείς εθελοντές με 25 mg βαρφαρίνης, η οποία είναι ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP2C9, και 800 mg nilotinib δεν κατέληξε σε αλλαγές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της βαρφαρίνης ή τη φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης μετρούμενης ως χρόνος προθρομβίνης (PT) και διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (INR). Δεν υπάρχουν δεδομένα σταθερής κατάστασης. Η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκων μεταξύ nilotinib και βαρφαρίνης είναι λιγότερο πιθανή σε δόση βαρφαρίνης ως 25 mg. Εξ αιτίας της έλλειψης δεδομένων για τη σταθερή κατάσταση, συνιστάται ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών δεικτών της βαρφαρίνης (INR ή PT) μετά την έναρξη της θεραπείας με nilotinib (τουλάχιστον κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες).

Σε ασθενείς με ΧΜΛ η χορήγηση nilotinib 400 mg δύο φορές την ημέρα για 12 ημέρες αύξησε τη συστηματική έκθεση (AUC και C_{max}) της από του στόματος μιδαζολάμης (ενός υποστρώματος του CYP3A4) κατά 2,6 φορές και 2,0 φορές αντίστοιχα. Το 400 mg nilotinib είναι μέτριας ισχύος αναστολέας του CYP3A4. Ως αποτέλεσμα η συστηματική έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4 (π.χ., ορισμένοι αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου A (HMG CoA)) μπορεί να αυξηθεί όταν συγχωρηγούνται με nilotinib. Η κατάλληλη παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη για φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται στα αλφεντανίλη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φεντανύλη, σιρόλιμους και τακρόλιμους) όταν συγχωρηγούνται με nilotinib.

Αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες ουσίες που μπορεί να επιμηκύνουν το διάστημα QT

Το nilotinib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν επιμήκυνση του διαστήματος QT, περιλαμβανομένων των ασθενών που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη και σοταλόλη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να οδηγήσουν σε επιμήκυνση του QT όπως χλωροκίνη, αλοφαντρίνη, κλαριθρομυκίνη, αλοπεριδόλη, μεθαδόνη και μοξιφλοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις με τροφή

Η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα του nilotinib αυξάνονται εάν λαμβάνεται με τροφή, οδηγώντας σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2). Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση χυμού γκρέιπ φρουτ ή άλλων τροφών που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP3A4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nilotinib και ως δύο εβδομάδες μετά τη λήξη της θεραπείας.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση nilotinib σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Tasigna δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με nilotinib. Εάν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβρυο.

Εάν μια γυναίκα που λαμβάνει θεραπεία με nilotinib εξετάζει το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης, μπορεί να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με βάση τα κριτήρια επιλεξιμότητας για τη διακοπή της θεραπείας όπως περιγράφεται στις παραγράφους 4.2 και 4.4. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τις εγκυμοσύνες σε ασθενείς, ενώ επιχειρείται ύφεση χωρίς θεραπεία (TFR). Εάν σχεδιάζεται εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της φάσης TFR, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για πιθανή ανάγκη επανέναρξης της θεραπείας με nilotinib κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το nilotinib απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του nilotinib στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεδομένου ότι ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί, οι γυναίκες δεν θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tasigna και 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επίδραση στη γονιμότητα σε άρρενες και θήλυς αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tasigna δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, συνιστάται οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, κόπωση, διαταραχές της όρασης ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με ενδεχόμενο αντίκτυπο στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων πρέπει να απέχουν από αυτές τις δραστηριότητες για όσο διάστημα επιμένουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω εκφράζουν την έκθεση στο nilotinib συνολικά 737 ενηλίκων ασθενών σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ CML σε χρόνια φάση οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 300 mg δις ημερησίως (n=279) και σε μια ανοικτή πολυκεντρική μελέτη Φάσης II σε ενήλικες ασθενείς με CML σε χρόνια φάση (n=321) και επιταχυνόμενη φάση (n=137) με αντοχή ή δυσανεξία σε imatinib οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 400 mg δις ημερησίως. Παρέχονται επίσης πληροφορίες ασφαλείας από δύο μελέτες διακοπής της θεραπείας με Tasigna.

Σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα CML σε χρόνια φάση

Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 60,5 μήνες (εύρος 0,1-70,8 μήνες).

Οι πιο συχνές ($\geq 10\%$) μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εξάνθημα, κνησμός, κεφαλαλγία, ναυτία, κόπωση αλωπεκία και μυαλγία και άλγος της άνω κοιλιακής χώρας. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελαφριάς έως μέτριας βαρύτητας. Δυσκοιλιότητα, ξηροδερμία, εξασθένιση, μυϊκοί σπασμοί, διάρροια, αρθραλγία, άλγος κοιλιακής χώρας, έμετος και περιφερικό οίδημα παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά ($< 10\%$ και $\geq 5\%$), ήταν ελαφριάς έως μέτριας βαρύτητας, διαχειρίσιμα και γενικά δεν απαιτήθηκε μείωση της δόσης.

Στις οφειλόμενες στη θεραπεία αιματολογικές τοξικότητες συμπεριλαμβάνεται η μυελοκαταστολή: η θρομβοπενία (18%), η ουδετεροπενία (15%) και η αναιμία (8%). Βιοχημικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (24%), υπερχολερυθριναιμία (16%), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (12%), λιπάση αυξημένη (11%), χολερυθρίνη αίματος αυξημένη (10%), υπερλγυκαιμία (4%), υπερχολεστερολαιμία (3%) και υπερτριγλυκεριδαίμια ($< 1\%$). Υπεζωοκοτικές και περικαρδιακές συλλογές ανεξαρτήτως αιτιολογίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό 2% και $< 1\%$ των ασθενών που έλαβαν nilotinib 300 mg δις ημερησίως αντίστοιχα. Αιμορραγία από το γαστρεντερικό ανεξαρτήτως αιτιολογίας αναφέρθηκε στο 3% αυτών των ασθενών.

Η μέση χρονική μεταβολή του διαστήματος QTcF από την αρχική τιμή, στη σταθερή κατάσταση ήταν 6 msec. Κανένας ασθενής δεν είχε απόλυτο QTcF > 480 msec όσο ελάμβανε το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν. Αύξηση από τα αρχικά επίπεδα του QTcF που να υπερβαίνει τα 60 msec παρατηρήθηκε σε ποσοστό $< 1\%$ των ασθενών όσο ελάμβαναν το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν. Δεν παρατηρήθηκαν αιφνίδιοι θάνατοι ή επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (παροδική ή συνεχιζόμενη). Δεν παρατηρήθηκε μείωση από τα αρχικά επίπεδα στο μέσο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν είχε LVEF $< 45\%$ κατά τη διάρκεια της θεραπείας ούτε απόλυτη μείωση στο LVEF περισσότερο από 15%.

Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκε στο 10% των ασθενών.

Σε ενήλικες ασθενείς με CML σε χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib

Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω εκφράζουν την έκθεση στο nilotinib 458 ενηλίκων ασθενών σε μια ανοικτή πολυκεντρική μελέτη Φάσης II σε ασθενείς με αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib με CML σε χρόνια φάση (n=321) σε επιταχυνόμενη φάση (n=137) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση 400 mg δύο φορές την ημέρα.

Οι πιο συχνές ($\geq 10\%$) μη αιματολογικές σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το εξάνθημα, ο κνησμός, η ναυτία, η κόπωση η κεφαλαλγία, ο εμετός, η μυαλγία, η δυσκοιλιότητα και η διάρροια. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελαφριάς προς μέτριας βαρύτητας. Αλωπεκία, μυϊκοί σπασμοί, μειωμένη όρεξη, αρθραλγία, κοιλιακό άλγος, οστικό άλγος, περιφερικό οίδημα, εξασθένιση, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, ξηροδερμία, ερύθυμα και άλγος των άκρων παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά ($< 10\%$ and $\geq 5\%$) και ήταν ελαφριάς προς μέτριας βαρύτητας (Βαθμός 1 ή 2). Διακοπή εξαιτίας ανεπιθύμητων αντιδράσεων του φαρμάκου ανεξαρτήτως αιτιολογίας, αναφέρθηκε στο 16% των ασθενών σε χρόνια φάση και στο 10% των ασθενών σε επιταχυνόμενη φάση.

Στις αιματολογικές τοξικότητες που εκδηλώθηκαν κατά τη θεραπεία συμπεριλαμβάνονται μυελοκαταστολή: η θρομβοπενία (31%), η ουδετεροπενία (17%) και η αναιμία (14%). Υπεζωκοτικές και περικαρδιακές συλλογές, καθώς και επιπλοκές της κατακράτησης υγρών εμφανίστηκαν σε ποσοστό $< 1\%$ των ασθενών που έλαβαν Tasigna. Καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε σε $< 1\%$ των ασθενών. Αιμορραγία από το γαστρεντερικό και το ΚΝΣ αναφέρθηκε στο 1% και σε $< 1\%$ των ασθενών αντίστοιχα.

QTcF άνω των 500 msec παρατηρήθηκε σε ποσοστό $< 1\%$ των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (παροδική ή συνεχιζόμενη).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται με βάση τη συχνότητα εμφάνισης χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με Tasigna

Οι μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (εξαιρουμένων των μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών) που αναφέρθηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 5% των ενήλικων ασθενών που έλαβαν μέρος στις κλινικές μελέτες του Tasigna οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως βάση για τις εγκεκριμένες ενδείξεις παρατίθενται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 5\%$ όλων των ασθενών)*

	Νεοδιαγνωσθείσα CML-CP 300 mg δις ημερησίως n=279			Ανθεκτική ή με δυσανεξία σε imatinib CML-CP και CML-AP 400 mg δις ημερησίως n=458					
	Ανάλυση 60 μηνών			Ανάλυση 24 μηνών					
Κατηγορία/οργανικό σύστημα/ Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Όλων των βαθμών	Βαθμού 3-4	Συχνότητα	Όλων των βαθμών	Βαθμού 3-4	CML-CP		CML-AP
							n=321	n=137	
		%	%		%	%	%	%	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης									
Μειωμένη όρεξη **	Συχνές	4	0	Συχνές	8	<1	<1		0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος									
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	16	2	Πολύ συχνές	15	1	2		<1

Διαταραχές του γαστρεντερικού								
Ναυτία	Πολύ συχνές	14	<1	Πολύ συχνές	20	<1	<1	<1
Δυσκοιλιότητα	Συχνές	10	0	Πολύ συχνές	12	<1	<1	0
Διάρροια	Συχνές	9	<1	Πολύ συχνές	11	2	2	<1
Έμετος	Συχνές	6	0	Πολύ συχνές	10	<1	<1	0
Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Πολύ συχνές	10	1	Συχνές	5	<1	<1	0
Κοιλιακό άλγος	Συχνές	6	0	Συχνές	6	<1	<1	<1
Δυσπεψία	Συχνές	5	0	Συχνές	3	0	0	0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού								
Εξάνθημα	Πολύ συχνές	33	<1	Πολύ συχνό	28	1	2	0
Κνησμός	Πολύ συχνές	18	<1	Πολύ συχνές	24	<1	<1	0
Αλωπεκία	Πολύ συχνές	10	0	Συχνές	9	0	0	0
Ξηροδερμία	Συχνές	10	0	Συχνές	5	0	0	0
Ερύθημα	Συχνές	3	0	Συχνές	5	<1	<1	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού								
Μυαλγία	Πολύ συχνές	10	<1	Πολύ συχνές	10	<1	<1	<1
Μυϊκοί σπασμοί	Συχνές	9	0	Συχνές	8	<1	<1	0
Αρθραλγία	Συχνές	8	<1	Συχνές	7	<1	<1	0
Οστικό άλγος	Συχνές	4	0	Συχνές	6	<1	<1	0
Άλγος σε άκρο	Συχνές	5	<1	Συχνές	5	<1	<1	<1
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης								
Κόπωση	Πολύ συχνές	12	0	Πολύ συχνές	17	1	1	<1
Εξασθένιση	Συχνές	9	<1	Συχνές	6	0	0	0
Περιφερικό οίδημα	Συχνές	5	<1	Συχνές	6	0	0	0

*Τα ποσοστά είναι στρογγυλοποιημένα προς ακέραιο αριθμό για την παρουσίαση σε αυτό τον πίνακα. Εν τούτοις ποσοστά με ακρίβεια ενός δεκαδικού ψηφίου χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση όρων με συχνότητα τουλάχιστον 5% και την κατηγοριοποίηση όρων σύμφωνα με τις κατηγορίες συχνότητας.

**Περιλαμβάνει επίσης τον προτιμώμενο όρο ανορεξία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν μέρος στις κλινικές μελέτες του Tasigna οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως βάση για τις εγκεκριμένες ενδείξεις σε συχνότητα μικρότερη από 5% παρατίθενται στον Πίνακα 4. Όσον αφορά τις εργαστηριακές μη φυσιολογικές τιμές, έχουν αναφερθεί πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν περιλαμβάνονται στον Πίνακα 3. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται βάσει της κλινικής τους σχετικότητας.

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες ασθενείς στις κλινικές μελέτες του Tasigna (<5% όλων των ασθενών)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές:	Θυλακίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης φαρυγγίτιδας, ρινοφαρυγγίτιδας, ρινίτιδας)
Όχι συχνές:	Πνευμονία, ουρολοίμωξη, γαστρεντερίτιδα, βρογχίτιδα, λοίμωξη από ιό του έρπητα, καντιντίαση (περιλαμβανομένης της καντιντίασης του στόματος)
Μη γνωστές:	Σηψαιμία, υποδόριο απόστημα, απόστημα του πρωκτού, δοθιήνας, τριχοφυτία των ποδιών, επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Συχνές:	Θήλωμα του δέρματος
Μη γνωστές:	Στοματικό θήλωμα, παραπρωτεϊναιμία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Λευκοπενία, ηωσινοφιλία, εμπύρετη ουδετεροπενία, πανκυτταροπενία, λεμφοπενία
Όχι συχνές:	Θρομβοκυττάρωση, λευκοκυττάρωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Μη γνωστές:	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Όχι συχνές:	Υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός
Μη γνωστές:	Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Υποφωσφοραιμία (περιλαμβανομένου μειωμένου φωσφόρου στο αίμα)
Συχνές:	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβάνουν υπομαγνησιαιμία, υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία, υπονατρία, υπασβεστιαία, υπερασβεστιαία, υπερφωσφοραιμία), σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμία, υπερχοληστεριναιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία
Όχι συχνές:	Αφυδάτωση, αυξημένη όρεξη, ουρική αρθρίτιδα, δυσλιπιδαιμία
Μη γνωστές:	Υπερουριχαιμία, υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος
Μη γνωστές:	Αποπροσανατολισμός, συγχυτική κατάσταση, αμνησία, δυσφορία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, υπαισθησία, παραισθησία
Όχι συχνές:	Ενδοκρανιακή αιμορραγία, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, εγκεφαλικό έμφρακτο, ημικρανία, απώλεια συνείδησης (περιλαμβανομένης της συγκοπής), τρόμος, διαταραχή της προσοχής, υπεραισθησία
Μη γνωστές:	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλικό οίδημα, οπτική νευρίτιδα, λήθαργος, δυσαισθησία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Αιμορραγία του οφθαλμού, περικογχικό οίδημα, κνησμός οφθαλμών, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία
Όχι συχνές:	Οπτική διαταραχή, θαμπή όραση, αιμορραγία του επιπεφυκότα, μειωμένη οπτική οξύτητα, οίδημα βλεφάρων, φωτοψία, υπεραϊμία (σκληρού, επιπεφυκότα, οφθαλμική), ερεθισμός του οφθαλμού
Μη γνωστές:	Οίδημα της οπτικής θηλής, χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, διπλωπία, φωτοφοβία, οίδημα του οφθαλμού, βλεφαρίτιδα, πόνος του οφθαλμού, επιπεφυκίτιδα αλλεργική, νόσος οφθαλμικής επιφάνειας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Ίλιγγος
Μη γνωστές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, ωταλγία, εμβοές

Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Στηθάγχη, αρρυθμία(περιλαμβάνονται κολποκοιλιακός αποκλεισμός, καρδιακός πτερυγισμός, έκτακτες συστολές, ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, βραδυκαρδία), αίσθημα παλμών, παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
Όχι συχνές:	Καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία νόσος, καρδιακό φύσημα, περικαρδιακή συλλογή, κυάνωση
Μη γνωστές:	Κοιλιακή δυσλειτουργία, περικαρδίτιδα, μειωμένο κλάσμα εξώθησης
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Υπέρταση, έξαψη, στένωση περιφερικής αρτηρίας
Όχι συχνές:	Υπερτασική κρίση, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, διαλείπουσα χωλότητα, στένωση αρτηρίας άκρου, αιμάτωμα, αρτηριοσκλήρυνση
Μη γνωστές:	Αιμορραγική καταπληξία, υπόταση, θρόμβωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Συχνές:	Δύσπνοια, δύσπνοια μετά από κόπωση, επίσταξη, βήχας, δυσφωνία
Όχι συχνές:	Πνευμονικό οίδημα, υπεζωκοτική συλλογή, διάμεση πνευμονοπάθεια, πλευριτικό άλγος, πλευρίτιδα, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ερεθισμός του λαιμού
Μη γνωστές:	Πνευμονική υπέρταση, συριγμός, άλγος στοματοφάρυγγα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές:	Παγκρεατίτιδα, κοιλιακή δυσφορία, διάταση της κοιλίας, δυσγευσία, μετεωρισμός
Όχι συχνές:	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, μέλαινα, εξέλκωση του στόματος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, στοματίτιδα, οισοφαγικός πόνος, ξηροστομία, γαστρίτιδα, οδοντική ευαισθησία
Μη γνωστές:	Διάτρηση έλκους του γαστρεντερικού σωλήνα, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, αιματέμεση, γαστρικό έλκος, ελκωτική οισοφαγίτιδα, ατελής ειλεός, εντεροκολίτιδα, αιμορροΐδες, κήλη οισοφαγικού τρήματος, αιμορραγία του ορθού, ουλίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ συχνές:	Υπερχολερυθριναιμία (περιλαμβανομένης αυξημένης χολερυθρίνης αίματος)
Συχνές:	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
Όχι συχνές :	Ηπατοτοξικότητα, τοξική ηπατίτιδα, ίκτερος
Μη γνωστές:	Χολόσταση, ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές:	Νυκτερινοί ιδρώτες, έκζεμα, κνίδωση, υπεριδρωσία, μάλωπας, ακμή, δερματίτιδα (περιλαμβανομένης της αλλεργικής, της αποφολιδωτικής και της ομοιάζουσας με ακμή)
Όχι συχνές:	Αποφολιδωτικό εξάνθημα, φαρμακευτικό εξάνθημα, δερματικό άλγος, εκχύμωση, πρήξιμο του προσώπου
Μη γνωστές:	Πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, δερματικό έλκος, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, πετέχειες, φωτοευαισθησία, φλύκταινα, δερματικές κύστες, σμηγματογόνος υπερπλασία, δερματική ατροφία, αποχρωματισμός δέρματος, δερματική αποφολίδωση, υπέρχρωση δέρματος, υπερτροφία δέρματος, υπερκεράτωση, ψωρίαση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, μυοσκελετικός πόνος, οσφυαλγία, λαγόνιο άλγος, αυχεναλγία, μυϊκή αδυναμία
Όχι συχνές:	Μυοσκελετική δυσκαμψία, διόγκωση άρθρωσης
Μη γνωστές:	Αρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Πολλακιουρία
Όχι συχνές:	Δυσουρία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία
Μη γνωστές:	Νεφρική ανεπάρκεια, αιματουρία, ακράτεια ούρων, χρωματουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές:	Μαστοδυνία, γυναικομαστία, στυτική δυσλειτουργία
Μη γνωστές:	Σκλήρυνση μαστού, μηνορραγία, οίδημα θηλών
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές:	Θωρακικό άλγος (περιλαμβανομένου μη-καρδιακού θωρακικού άλγους), άλγος, πυρεξία, θωρακική δυσφορία, αίσθημα κακουχίας
Όχι συχνές:	Οίδημα προσώπου, οίδημα λόγω βαρύτητας, γριπώδης συνδρομή, ρίγη, αίσθημα μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος (περιλαμβανομένης αίσθησης ζέστης, αίσθησης κρύου)
Μη γνωστές:	Τοπικό οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, λιπάση αυξημένη, λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης (περιλαμβανομένης της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας και της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας) αυξημένη, ολική χοληστερόλη αυξημένη, τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα
Συχνές:	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αμυλάση αίματος αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένο σωματικό βάρος, αυξημένη ινσουλίνη αίματος, σφαιρίνες μειωμένες
Όχι συχνές:	Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη, γλυκόζη αίματος μειωμένη, ουρία αίματος αυξημένη
Μη γνωστές:	Τροπονίνη αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος μη συζευγμένη αυξημένη, ινσουλίνη αίματος μειωμένη, C-πεπτίδιο αίματος μειωμένο, παραθορμόνη αίματος αυξημένη

Οι κλινικά σχετικές ή σοβαρές μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές αιματολογικών ή βιοχημικών ελέγχων ενηλίκων ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές βαθμού 3-4*

	Νεοδιαγνωσθείσα CML-CP 300 mg δις ημερησίως	Ανθεκτική ή με δυσανεξία σε imatinib CML-CP και CML-AP 400 mg δις ημερησίως	
	n=279 (%)	CML-CP n=321 (%)	CML-AP n=137 (%)
Αιματολογικές παράμετροι			
Μυελοκαταστολή			
- Ουδετεροπενία	12	31	42
- Θρομβοπενία	10	30	42
- Αναιμία	4	11	27
Βιοχημικές παράμετροι			
- Αυξημένη κρεατινίνη	0	1	<1
- Αυξημένη λιπάση	9	18	18
- Αυξημένη SGOT (AST)	1	3	2
- Αυξημένη SGPT (ALT)	4	4	4
- Υποφωσφοραιμία	8	17	15
- Αυξημένη χολερυθρίνη (ολική)	4	7	9
- Αυξημένη γλυκόζη	7	12	6
- Αυξημένη χολιστερόλη (ολική)	0	**	**
- Αυξημένα τριγλυκερίδια	0	**	**

* Χρησιμοποιούνται ποσοστά με ακρίβεια ενός δεκαδικού ψηφίου στρογγυλοποιημένα προς ακέραιο αριθμό για την παρουσίαση σε αυτόν τον πίνακα.

** Δεν έχουν συλλεγεί παράμετροι.

Διακοπή θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με nilotinib στο πλαίσιο της επιχειρούμενης ελεύθερης θεραπείας ύφεσης (TFR) οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν μυοσκελετικά συμπτώματα συχνότερα από ό,τι πριν τη διακοπή της θεραπείας. Π.χ., μυαλγία, πόνος άκρου, οστικός πόνος, ραχιαίος πόνος, μυοσκελετικός πόνος.

Σε μια κλινική μελέτη Φάσης II σε νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση (N=190) μυοσκελετικά συμπτώματα αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια ενός χρόνου διακοπής του Tasigna στο 24,7% έναντι 16,3% κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους υπό θεραπεία με nilotinib.

Σε μια κλινική μελέτη Φάσης II σε νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση υπό θεραπεία με nilotinib και προηγουμένως υπό θεραπεία με imatinib (N=126) μυοσκελετικά συμπτώματα αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια ενός χρόνου διακοπής στο 42,1% έναντι 14,3% κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους υπό θεραπεία με nilotinib.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιφνίδιος θάνατος

Έχουν παρατηρηθεί όχι συχνές περιπτώσεις (0,1 έως 1%) αιφνίδιου θανάτου σε κλινικές μελέτες με Tasisna και/η προγράμματα παρηγορητικής αγωγής σε ασθενείς με ανθεκτική ή με δυσανεξία στο imatinib CML σε χρόνια φάση ή επιταχυνόμενη φάση και με παλαιότερο ιατρικό ιστορικό καρδιακής ασθένειας ή με σημαντικούς καρδιακούς παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προέλθει από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Tasisna, μέσω αυθόρμητων αναφορών βιβλιογραφικών περιστατικών, προγραμμάτων διευρυμένης πρόσβασης και κλινικών μελετών εκτός των διεθνών μελετών για την έγκριση. Καθώς αυτές οι αντιδράσεις αναφέρονται από ένα πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντα πιθανό να υπολογισθεί με αξιοπιστία η συχνότητά τους ή να τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση με την έκθεση στο nilotinib.

Πολύ συχνά: Καθυστέρηση της ανάπτυξης έχει τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν nilotinib.

Σπάνια: Περιστατικά συνδρόμου λύσης όγκου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με nilotinib.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του nilotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 2 έως <18 ετών) με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση (n=69) ερευνήθηκε σε δύο μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η συχνότητα, το είδος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν ήταν γενικά σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς. Τα επίπεδα χολερυθρίνης και ηπατικής τρανσαμινάσης θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)

Καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιατρικό πληθυσμό

Σε μία ενδιάμεση ανάλυση μελέτης σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΜΛ, με μέση έκθεση 33 μηνών σε κάθε κοόρτη (νεοδιαγνωσθείσα και με αντοχή ή δυσανεξία Ph+ CML-CP), η επιβράδυνση της ανάπτυξης (διασταύρωση δύο κύριων εκατοστημορίων από την αρχική τιμή) έχει τεκμηριωθεί σε ποσοστό 12,1%. Απαιτείται στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με nilotinib (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά εκ προθέσεως υπερδοσολογίας με nilotinib όπου απροσδιόριστος αριθμός σκληρών καψακίων Tasispa καταπόθηκαν σε συνδυασμό με αλκοόλ και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Τα περιστατικά περιλάμβαναν ουδετεροπενία, έμετο και υπνηλία. Δεν αναφέρθηκαν μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ή ηπατοτοξικότητα. Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν ως αποθεραπεία.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται και να του χορηγηθεί κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01XE08

Μηχανισμός δράσης

Το nilotinib είναι ένας ισχυρός αναστολέας της δραστηριότητας της κινάσης της τυροσίνης ABL της ογκοπρωτεΐνης BCR-ABL και σε κυτταρικές σειρές και σε πρωτογενή λευχαιμικά κύτταρα θετικά για το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας. Η ουσία συνδέεται με μεγάλη συγγένεια στο σημείο σύνδεσης ATP με τέτοιο τρόπο που καθίσταται ισχυρός αναστολέας της BCR-ABL φυσικού τύπου και διατηρεί τη δραστηριότητά της έναντι 32 από τις 33 ανθεκτικές στο imatinib μεταλλαγμένες μορφές της BCR-ABL. Ως συνέπεια αυτής της βιοχημικής δράσης, το nilotinib αναστέλλει εκλεκτικά τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση σε κυτταρικές σειρές και σε πρωτογενή λευχαιμικά κύτταρα θετικά για το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας από ασθενείς με CML. Σε μοντέλα μυών με CML, και ως μονοθεραπεία, το nilotinib μειώνει το φορτίο του όγκου και επιμηκύνει την επιβίωση μετά από χορήγηση από του στόματος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το nilotinib έχει ελάχιστη ή μηδαμινή επίδραση έναντι της πλειονότητας των άλλων πρωτεϊνικών κινασών που εξετάστηκαν, περιλαμβανομένης της Src, εξαιρουμένων των PDGF, KIT, κινασών υποδοχής της εφρίνης, τις οποίες αναστέλλει σε συγκεντρώσεις εντός του εύρους που επιτυγχάνεται μετά από χορήγηση από του στόματος στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις για τη θεραπεία της CML (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6 Προφίλ κινασών του nilotinib (φωσφορυλίωση IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Κλινική αποτελεσματικότητα

Κλινικές μελέτες σε νεοδιαγνωσθείσα CML σε χρόνια φάση

Για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα του nilotinib έναντι του imatinib διεξήχθη μια ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη μελέτη Φάσης III σε 846 ενήλικες ασθενείς με κυτταρογενετικά επιβεβαιωμένη νεοδιαγνωσθείσα θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας CML στη χρόνια φάση. Οι ασθενείς βρισκόνταν μέσα σε έξι μήνες από τη διάγνωση και δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία, με εξαίρεση υδροξυουρία ή/και αναγρελίδη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για να λάβουν nilotinib 300 mg δις ημερησίως (n=282), nilotinib 400 mg δις ημερησίως (n=281) ή imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως (n=283). Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε σύμφωνα με τη βαθμολογία κινδύνου Sokal τη στιγμή της διάγνωσης.

Τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα τρία σκέλη θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 47 έτη στα δύο σκέλη με nilotinib και 46 έτη στο σκέλος με imatinib, με το 12,8%, το 10,0% και το 12,4% των ασθενών να είναι ηλικίας ≥ 65 ετών στο σκέλος θεραπείας με nilotinib 300 mg δις ημερησίως, nilotinib 400 mg δις ημερησίως και imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως αντίστοιχα. Υπήρχαν ελαφρώς περισσότεροι άνδρες σε σχέση με γυναίκες ασθενείς (56,0%, 62,3% και 55,8%, στο σκέλος με nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 400 mg δις ημερησίως και imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως αντίστοιχα). Ποσοστό μεγαλύτερο του 60% όλων των ασθενών ήταν Καυκάσιοι και το 25% όλων των ασθενών ήταν Ασιάτες.

Το χρονικό σημείο για την κύρια ανάλυση δεδομένων ήταν όταν και οι 846 ασθενείς ολοκλήρωσαν 12 μήνες θεραπείας (ή διέκοψαν νωρίτερα). Οι επακόλουθες αναλύσεις απεικονίζουν χρονικά σημεία κατά τα οποία οι ασθενείς ολοκλήρωσαν 24, 36 και 48, 60 και 72 μήνες θεραπείας (ή διέκοψαν νωρίτερα). Ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία ήταν περίπου 70 μήνες στις ομάδες θεραπείας με nilotinib και 64 μήνες στις τρεις ομάδες θεραπείας με imatinib. Η διάμεση πραγματική ένταση της δόσης ήταν 593 mg/ημέρα για το nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 772 mg/ημέρα για το nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 400 mg/ημέρα για το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως. Η μελέτη συνεχίζεται.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μείζων μοριακή ανταπόκριση (MMR) στους 12 μήνες. Ως MMR ορίστηκε $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL % σύμφωνα με διεθνή κλίμακα (IS) μετρούμενη με RQ-PCR, η οποία αντιστοιχεί σε μείωση ≥ 3 log του μεταγράφου BCR-ABL σε σχέση με την τυποποιημένη έναρξη της μελέτης. Το ποσοστό MMR στους 12 μήνες ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο για το nilotinib 300 mg δις ημερησίως σε σχέση με το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως (44,3% έναντι 22,3%, $p < 0,0001$). Το ποσοστό MMR στους 12 μήνες ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά υψηλότερο για το nilotinib 400 mg δις ημερησίως σε σχέση με το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως (42,7% έναντι 22,3%, $p < 0,0001$).

Τα ποσοστά MMR στους 3, 6, 9 και 12 μήνες ήταν 8,9%, 33,0%, 43,3% και 44,3% για το nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 5,0%, 29,5%, 38,1% και 42,7% για το nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 0,7%, 12,0%, 18,0% και 22,3% για το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως.

Τα ποσοστά MMP στους 12, 24, 36, 48, 60 και 72 μήνες παρουσιάζονται στον Πίνακα 7

Πίνακας 7 ποσοστό MMR

	Nilotinib 300 mg δις ημερησίως n=282 (%)	Nilotinib 400 mg δις ημερησίως n=281 (%)	Imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως n=283 (%)
MMR στους 12 μήνες			
Ανταπόκριση (95% CI)	44,3 ¹ (38,4,50,3)	42,7 ¹ (36,8, 48,7)	22,3 (17,6, 27,6)
MMR στους 24 μήνες			
Ανταπόκριση (95% CI)	61,7 ¹ (55,8,67,4)	59,1 ¹ (53,1, 64,9)	37,5 (31,8, 43,4)
MMR στους 36 μήνες²			
Ανταπόκριση (95% CI)	58,5 ¹ (52,5, 64,3)	57,3 ¹ (51,3, 63,2)	38,5 (32,8, 44,5)
MMR στους 48 μήνες³			
Ανταπόκριση (95% CI)	59,9 (54,0, 65,7)	55,2 (49,1, 61,1)	43,8 (38,0, 49,8)
MMR στους 60 μήνες⁴			
Ανταπόκριση (95% CI)	62,8 (56,8, 68,4)	61,2 (55,2, 66,9)	49,1 (43,2, 55,1)
MMR στους 72 μήνες⁵			
Ανταπόκριση (95% CI)	52,5 (46,5, 58,4)	57,7 (51,6, 63,5)	41,7 (35,9, 47,7)

¹ Δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) τιμή -p για το ποσοστό ανταπόκρισης (έναντι imatinib 400 mg) $< 0,0001$

² Μόνο ασθενείς σε MMR σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο περιλαμβάνονται ως ανταποκρινόμενοι για αυτό το χρονικό σημείο. Συνολικά 199 (35,2%) όλων των ασθενών ήταν μη αξιολογίσσιμοι για MMR στους 36 μήνες (87 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως και 112 στην ομάδα του imatinib) εξαιτίας χαμένων/μη αξιολογήσιμων εκτιμήσεων PCR (n=17), άτυπων μεταγράφων στην αρχική φάση (n=7), ή διακοπή πριν από το χρονικό σημείο των 36 μηνών (n=175).

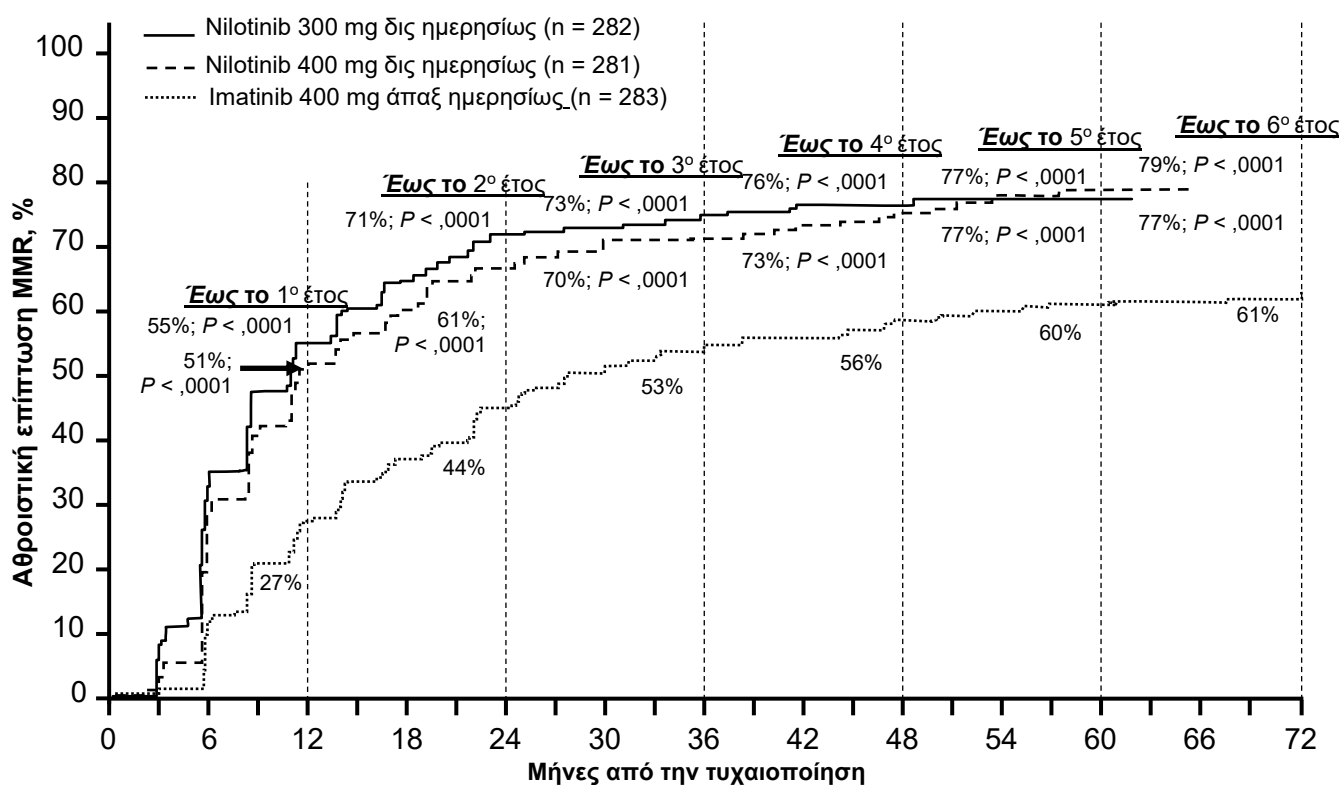
³ Μόνο ασθενείς σε MMR σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο περιλαμβάνονται ως ανταποκρινόμενοι για αυτό το χρονικό σημείο. Συνολικά 305 (36,1%) από όλους τους ασθενείς ήταν μη αξιολογίσσιμοι για MMR στους 48 μήνες (98 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 88 στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 119 στην ομάδα του imatinib) εξαιτίας χαμένων/μη αξιολογήσιμων εκτιμήσεων PCR (n=18), άτυπων μεταγράφων στην αρχική φάση (n=8), ή διακοπή πριν από το χρονικό σημείο των 48 μηνών (n=279).

⁴ Μόνο ασθενείς σε MMR σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο περιλαμβάνονται ως ανταποκρινόμενοι για αυτό το χρονικό σημείο. Συνολικά 332 (38,1%) όλων των ασθενών ήταν μη αξιολογίσσιμοι για MMR στους 60 μήνες (99 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως 93 στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 130 στην ομάδα του imatinib) εξαιτίας χαμένων/μη αξιολογήσιμων εκτιμήσεων PCR (n=9), άτυπων μεταγράφων στην αρχική φάση (n=8), ή διακοπή πριν από το χρονικό σημείο των 60 μηνών (n=305).

⁵ Μόνο ασθενείς σε MMR σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο περιλαμβάνονται ως ανταποκρινόμενοι για αυτό το χρονικό σημείο. Συνολικά 395 (46,7%) όλων των ασθενών ήταν μη αξιολογίσσιμοι για MMR στους 72 μήνες (130 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως 110 στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 155 στην ομάδα του imatinib) εξαιτίας χαμένων/μη αξιολογήσιμων εκτιμήσεων PCR (n=25), άτυπων μεταγράφων στην αρχική φάση (n=8), ή διακοπή πριν από το χρονικό σημείο των 72 μηνών (n=362).

Τα ποσοστά MMR ανά διαφορετικά χρονικά σημεία (περιλαμβανομένων των ασθενών που επέτυχαν MMR σε αυτά τα χρονικά σημεία ή νωρίτερα ως ανταποκρινόμενοι) παρουσιάζονται στην αθροιστική επίπτωση MMR (βλ. Εικόνα 1).

Εικόνα 1 Αθροιστική επίπτωση MMR



Για όλες τις ομάδες κινδύνου Sokal τα ποσοστά MMR παρέμειναν συνεχώς υψηλότερα στις δύο ομάδες του nilotinib από ότι στην ομάδα του imatinib σε όλα τα χρονικά σημεία.

Σε μια αναδρομική ανάλυση, το 91%(234/258) των ασθενών σε nilotinib 300 mg δις ημερησίως επέτυχαν επίπεδα BCR-ABL \leq 10% στους 3 μήνες της θεραπείας σε σύγκριση με το 67% (176/264) των ασθενών σε imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς με επίπεδα BCR-ABL \leq 10% στους 3 μήνες της θεραπείας έδειξαν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση στους 72 μήνες σε σύγκριση με αυτούς που δεν επέτυχαν έδειξαν αυτό το επίπεδο μοριακής ανταπόκρισης (94,5% έναντι 77,1% αντίστοιχα [p=0,0005]).

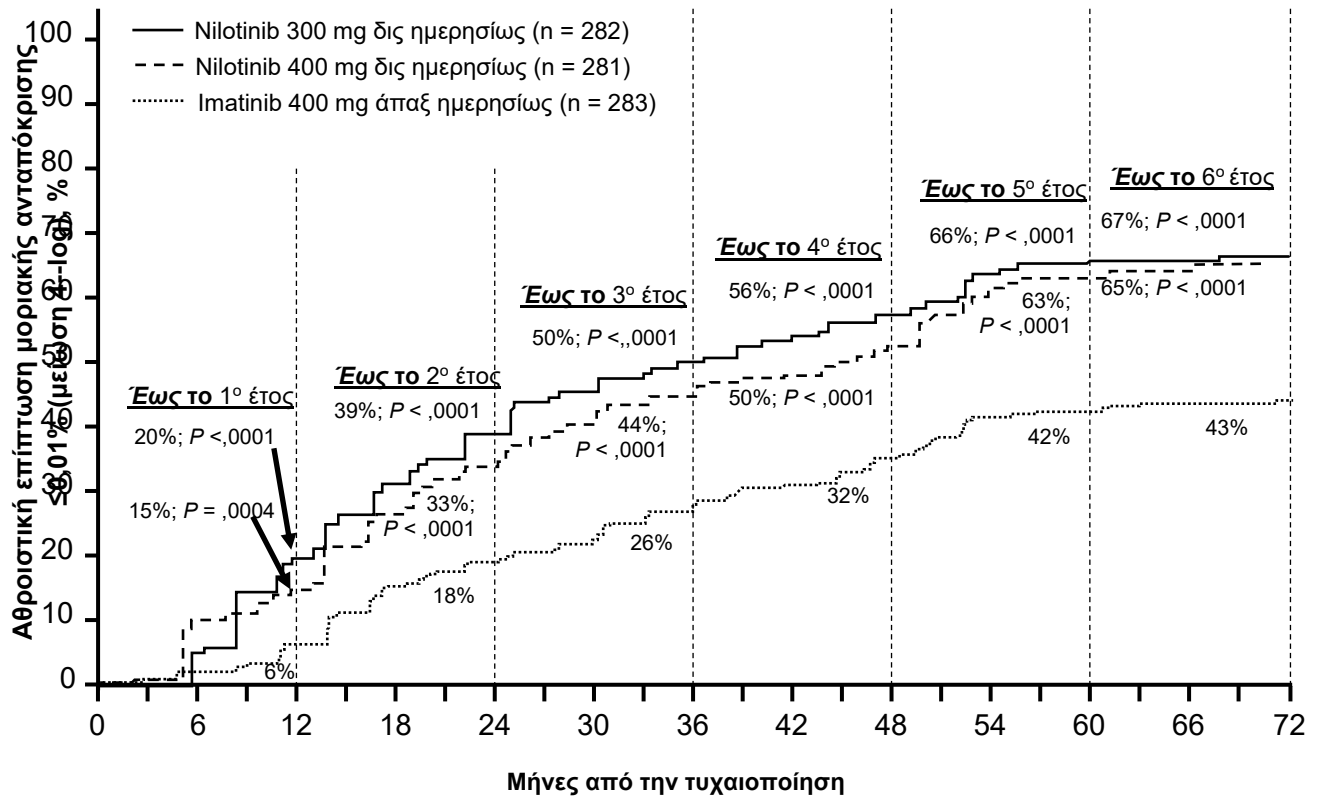
Με βάση την ανάλυση Kaplan-Meier του χρόνου έως την πρώτη MMR η πιθανότητα επίτευξης MMR σε διαφορετικά χρονικά σημεία ήταν υψηλότερη για το nilotinib στα 300 mg και 400 mg δις ημερησίως σε σχέση με το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως (HR=2,17 και διαστρωματωμένο log-rank p<0,0001 ανάμεσα στο nilotinib 300 mg δις ημερησίως και το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως, HR=1,88και διαστρωματωμένο log-rank p<0,0001 ανάμεσα στο nilotinib 400 mg δις ημερησίως και το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως).

Η αναλογία ασθενών που είχαν μοριακή ανταπόκριση \leq 0,01% και \leq 0,0032% σύμφωνα με το IS σε διαφορετικά χρονικά σημεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 και η αναλογία των ασθενών που είχαν μοριακή ανταπόκριση \leq 0,01% και \leq 0,0032% σύμφωνα με το IS ανά διαφορετικό χρονικό σημείο παρουσιάζονται στις Εικόνες 2 και 3. Μοριακή ανταπόκριση \leq 0,01% και \leq 0,0032% σύμφωνα με το IS αντιστοιχεί σε μείωση των μεταγράφων BCR-ABL κατά \geq 4 log και \geq 4,5 log αντίστοιχα από ένα καθορισμένο αρχικό επίπεδο.

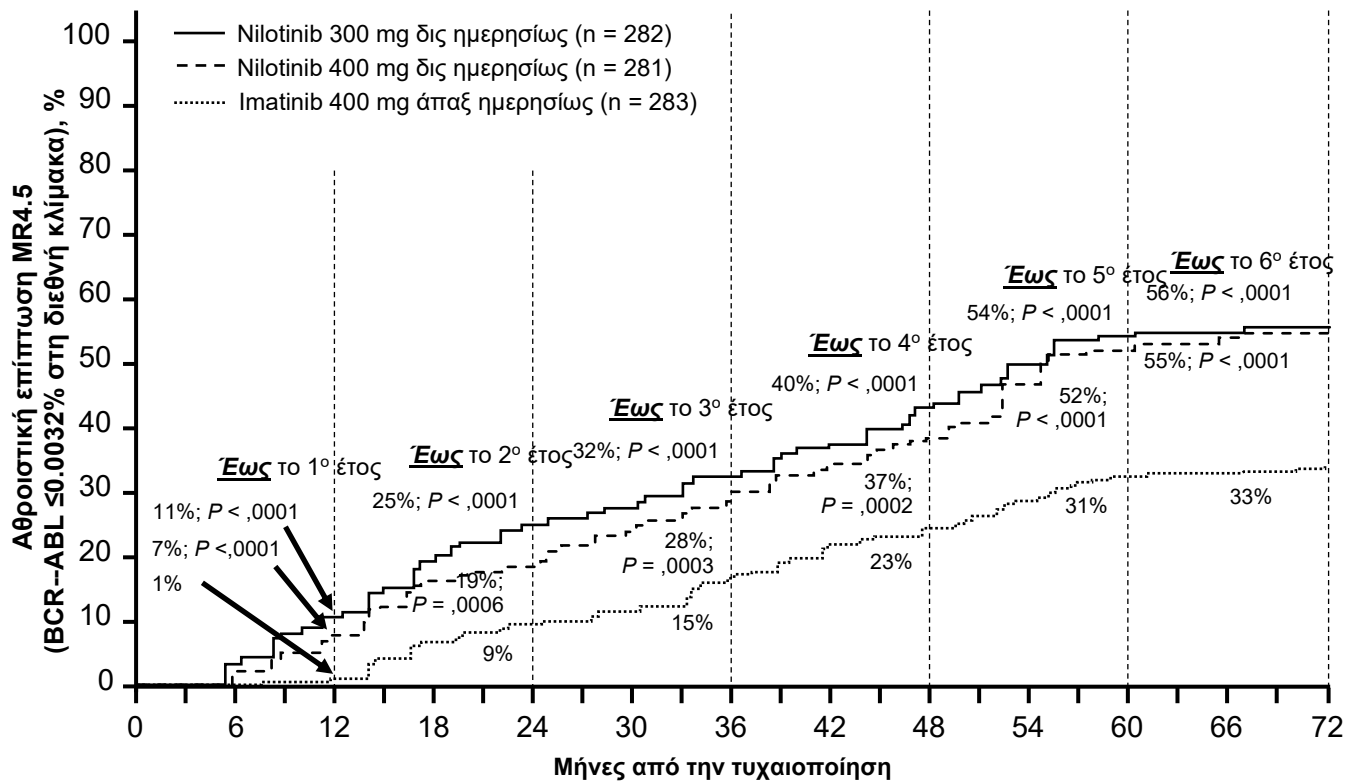
Πίνακας 8 Αναλογίες ασθενών που είχαν μοριακή ανταπόκριση \leq 0,01% (μείωση 4 log) και \leq 0,0032% (μείωση 4,5 log)

	Nilotinib 300 mg δις ημερησίως n=282 (%)		Nilotinib 400 mg δις ημερησίως n=281 (%)		Imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως n=283 (%)	
	\leq 0,01%	\leq 0,0032%	\leq 0,01%	\leq 0,0032%	\leq 0,01%	\leq 0,0032%
Στους 12 μήνες	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
Στους 24 μήνες	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
Στους 36 μήνες	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
Στους 48 μήνες	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
Στους 60 μήνες	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
Στους 72 μήνες	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Εικόνα 2 Αθροιστική επίπτωση μοριακής ανταπόκρισης $\leq 0,01\%$ (μείωση 4-log)



Εικόνα 3 Αθροιστική επίπτωση μοριακής ανταπόκρισης $\leq 0,0032\%$ (μείωση 4.5 log)



Με βάση τις εκτιμήσεις της διάρκειας της πρώτης MMR του Kaplan-Meier, τα ποσοστά των ασθενών που διατηρούσαν την ανταπόκριση μετά από 72 μήνες μεταξύ αυτών που πέτυχαν MMR ήταν 92,5% (95% CI: 88,6-96,4%) στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 92,0% (95% CI: 88,5-95,9%) στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 88,0% (95% CI: 83,0-93,1%) στην ομάδα του imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως.

Ως πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR) ορίστηκε το 0% Ph+ μεταφάσεις στον μυελό των οστών με βάση αξιολόγηση τουλάχιστον 20 μεταφάσεων. Το καλύτερο ποσοστό CCyR έως τους 12 μήνες (συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που πέτυχαν CCyR στο χρονικό σημείο των 12 μηνών ή πριν από αυτό ως ανταποκρινόμενοι) ήταν στατιστικά υψηλότερο για το nilotinib 300 mg και 400 mg δις ημερησίως σε σχέση με το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως, βλ. Πίνακα 9.

Το ποσοστό της CCyR έως τους 24 μήνες (συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που πέτυχαν CCyR στο χρονικό σημείο των 24 μηνών ή πριν από αυτό ως ανταποκρινόμενοι) ήταν στατιστικά υψηλότερο και για τις δύο ομάδες την nilotinib 300 mg δις ημερησίως και την 400mg δις ημερησίως σε σύγκριση με την ομάδα του imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως.

Πίνακας 9 Βέλτιστο ποσοστό πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (CCyR)

	Nilotinib 300 mg δις ημερησίως n=282 (%)	Nilotinib 400 mg δις ημερησίως n=281 (%)	Imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως n=283 (%)
Έως τους 12 μήνες			
Ανταπόκριση (95% CI)	80,1 (75,0, 84,6)	77,9 (72,6, 82,6)	65,0 (59,2, 70,6)
Χωρίς ανταπόκριση	19,9	22,1	35,0
p-τιμή ελέγχου CMH για ποσοστό ανταπόκρισης (έναντι. imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως)	<0,0001	0,0005	
Έως τους 24 μήνες			
Ανταπόκριση (95% CI)	86,9 (82,4, 90,6)	84,7 (79,9, 88,7)	77,0 (71,7, 81,8)
Χωρίς ανταπόκριση	13,1	15,3	23,0
p-τιμή ελέγχου CMH για ποσοστό ανταπόκρισης (έναντι. imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως)	0,0018	0,0160	

Με βάση τις εκτιμήσεις του Kaplan-Meier, τα ποσοστά των ασθενών που διατηρούσαν την ανταπόκριση για 72 μήνες μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν CCyR ήταν 99,1% (95% CI: 97,9-100%) στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) στην ομάδα του imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως.

Εξέλιξη σε επιταχυνόμενη φάση (AP) ή βλαστική κρίση(BC) υπό θεραπεία ορίζεται ως ο χρόνος από την ημέρα της τυχαιοποίησης έως την πρώτη εξέλιξη της νόσου σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση ή θάνατο σχετιζόμενο με τη CML. Εξέλιξη σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση υπό θεραπεία παρατηρήθηκε σε συνολικά 17 ασθενείς: 2 ασθενείς σε nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 3 ασθενείς σε nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 12 ασθενείς σε imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως. Τα υπολογιζόμενα ποσοστά των ελευθερών εξέλιξης ασθενών, προς επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση στους 72 μήνες ήταν 99,3%, 98,7% και 95,2% αντίστοιχα. (HR=0,1599 και τιμή p=0,0059 για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ nilotinib 300 mg δις ημερησίως και imatinib άπαξ ημερησίως, HR=0,2457 και τιμή p=0,0185 για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ nilotinib 400 mg δις ημερησίως και imatinib άπαξ ημερησίως). Δεν αναφέρθηκαν νέα περιστατικά εξέλιξης σε επιταχυνόμενη φάση (AP)/βλαστική κρίση(BC) υπό θεραπεία από την ανάλυση των 2 ετών.

Συμπεριλαμβανομένης της κλωνικής εξέλιξης ως κριτήριο για εξέλιξη, συνολικά 25 ασθενείς εξελίχθηκαν σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση υπό θεραπεία ως την ημέρα αποκοπής, (3 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 5 στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 17 στην ομάδα του imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως). Τα εκτιμώμενα ποσοστά των ελεύθερων εξέλιξης ασθενών, προς επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση συμπεριλαμβανομένης της κλωνικής εξέλιξης στους 72 μήνες ήταν 98,7%, 97,9% και 93,2%, αντίστοιχα (HR=0,1626 και τιμή p=0,0009 για διαστρωματωμένη δοκιμασία long rank μεταξύ nilotinib 300 mg δις ημερησίως και imatinib άπαξ ημερησίως, HR=0,2848 και τιμή p=0,0085 για διαστρωματωμένη δοκιμασία log-rank μεταξύ nilotinib 400 mg δις ημερησίως και imatinib άπαξ ημερησίως).

Συνολικά 55 ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια τη θεραπείας ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά τη διακοπή της θεραπείας (21 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 11 στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 23 στην ομάδα του imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως). Είκοσι-έξι (26) από αυτούς τους 55 θανάτους συνδέονταν με τη CML (6 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 4 στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 16 στην ομάδα του imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως). Τα εκτιμώμενα ποσοστά ζώντων ασθενών στους 72 μήνες ήταν 91,6%, 95,8% και 91,4%, αντίστοιχα (HR=0,8934 και τιμή p=0,7085 για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ nilotinib 300 mg δις ημερησίως και imatinib, HR=0,4632 και τιμή p=0,0314 για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ nilotinib 400 mg δις ημερησίως και imatinib). Λαμβάνοντας υπ' όψη μόνο τους σχετιζόμενους με την CML θανάτους ως συμβάματα, τα εκτιμώμενα ποσοστά συνολικής επιβίωσης στους 72 μήνες ήταν 97,7%, 98,5% και 93,9% αντίστοιχα (HR=0,3694 και τιμή p=0,0302 για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ nilotinib 300 mg δις ημερησίως και imatinib, HR=0,2433 και τιμή p=0,0061 για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ nilotinib 400 mg δις ημερησίως και imatinib).

Κλινικές μελέτες σε ανθεκτική ή με δυσανεξία στο imatinib CML σε χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση

Διεξήχθη μια ανοικτή, μη ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη φάσης II με σκοπό να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα του nilotinib σε ενήλικες ασθενείς με CML που παρουσιάζουν αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib με διαφορετικά θεραπευτικά σκέλη για τη νόσο σε χρόνια φάση και σε επιταχυνόμενη φάση. Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε σε 321 ασθενείς με νόσο σε CP και 137 ασθενείς με νόσο σε AP που συμμετείχαν στη μελέτη. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 561 ημέρες για τους ασθενείς με νόσο σε CP και 264 ημέρες για τους ασθενείς με νόσο σε AP (βλ. Πίνακα 10). Το Tassigna χορηγήθηκε σε συνεχή βάση (δις ημερησίως 2 ώρες μετά από γεύμα χωρίς να καταναλώνεται καμία τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη χορήγηση) εκτός και αν υπήρχαν ενδείξεις ανεπαρκούς ανταπόκρισης ή εξέλιξης της νόσου. Η δόση ήταν 400 mg δις ημερησίως και επιτράπηκε κλιμάκωση της δόσης στα 600 mg δις ημερησίως.

Πίνακας 10 Διάρκεια της έκθεσης με το nilotinib

	Χρόνια φάση n=321	Επιταχυνόμενη φάση n=137
Διάμεση διάρκεια της θεραπείας σε ημέρες (25ο-75ο εκατοστημόριο)	561 (196-852)	264 (115-595)

Η αντοχή στο imatinib περιλάμβανε αποτυχία επίτευξης πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης (έως τους 3 μήνες), κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (έως τους 6 μήνες) ή μείζονος κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (έως τους 12 μήνες) ή εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενη κυτταρογενετική ή αιματολογική ανταπόκριση. Η δυσανεξία στο imatinib περιλάμβανε ασθενείς που διέκοψαν τη λήψη του imatinib εξαιτίας τοξικότητας και δεν είχαν επιτύχει μείζονα κυτταρογενετική ανταπόκριση τη στιγμή της ένταξης στη μελέτη.

Συνολικά, το 73% των ασθενών είχαν αντοχή στο imatinib, ενώ το 27% είχαν δυσανεξία στο imatinib. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν μακρύ ιστορικό CML που περιλάμβανε εκτεταμένη προηγούμενη θεραπεία με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, περιλαμβανομένου του imatinib, της υδροξουρίας, και της ιντερφερόνης, ενώ ορισμένοι ασθενείς είχαν υποβληθεί ακόμα και σε αποτυχημένη μεταμόσχευση οργάνου (Πίνακας 11). Η διάμεση υψηλότερη προηγούμενη δόση imatinib ήταν 600 mg/ημέρα. Η υψηλότερη προηγούμενη δόση imatinib ήταν ≥ 600 mg/ημέρα στο 74% όλων των ασθενών, με το 40% των ασθενών να έχουν λάβει δόσεις imatinib ≥ 800 mg/ημέρα.

Πίνακας 11 Χαρακτηριστικά του ιστορικού της νόσου CML

	Χρόνια φάση (n=321)	Επιταχυνόμενη φάση (n=137)*
Διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση σε μήνες (εύρος)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Αντοχή	226 (70%)	109 (80%)
Δυσανεξία χωρίς MCyR	95 (30%)	27 (20%)
Διάμεση διάρκεια της θεραπείας με imatinib σε ημέρες (25°-75° εκατοστημόριο)	975 (519-1.488)	857 (424-1.497)
Προηγούμενη λήψη υδροξουρίας	83%	91%
Προηγούμενη λήψη ιντερφερόνης	58%	50%
Προηγούμενη μεταμόσχευση μυελού των οστών	7%	8%
* Ελλιπής πληροφορία για το καθεστώς αντοχής/δυσανεξίας για έναν ασθενή		

Το κύριο καταληκτικό σημείο στους ασθενείς σε CP ήταν η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR), οριζόμενη ως εξάλειψη (CCyR, πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση) ή σημαντική μείωση σε $<35\%$ Ph+ μεταφάσεις (μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση) των Ph+ αιμοποιητικών κυττάρων. Η πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) σε ασθενείς σε CP αξιολογήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Το κύριο καταληκτικό σημείο στους ασθενείς σε AP ήταν η συνολικά επιβεβαιωθείσα αιματολογική ανταπόκριση (HR), οριζόμενη είτε ως πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, καμία ένδειξη λευχαιμίας είτε ως επιστροφή στη χρόνια φάση.

Χρόνια φάση

Το ποσοστό της MCyR στους 321 ασθενείς σε CP ήταν 51%. Οι περισσότεροι ασθενείς με ανταπόκριση πέτυχαν MCyR γρήγορα, εντός 3 μηνών (διάμεσος χρόνος 2,8 μήνες) από την έναρξη της θεραπείας με nilotinib και διατήρησαν αυτές τις ανταποκρίσεις. Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη CCyR ήταν μόλις πάνω από 3 μήνες (διάμεσο 3,4 μήνες). Από τους ασθενείς που επέτυχαν MCyR, 77% (95% CI: 70% - 84%) διατηρούσαν την ανταπόκριση στους 24 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της MCyR δεν έχει καθοριστεί. Μεταξύ των ασθενών με που πέτυχαν CCyR, 85% (95% CI: 78% - 93%) διατηρούσαν την ανταπόκριση στους 24 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της CCyR δεν έχει καθοριστεί. Οι ασθενείς με CHR κατά την έναρξη της μελέτης πέτυχαν MCyR ταχύτερα (1,9 έναντι 2,8 μηνών). Από τους ασθενείς σε CP χωρίς CHR κατά την έναρξη της θεραπείας, το 70% πέτυχαν CHR και ο διάμεσος χρόνος μέχρι την CHR ήταν 1 μήνας, ενώ η διάμεση διάρκεια της CHR ήταν 32,8 μήνες. Το υπολογιζόμενο συνολικό 24-μηνο ποσοστό επιβίωσης ήταν 87%.

Επιταχυνόμενη φάση

Το ποσοστό συνολικά επιβεβαιωθείσας HR σε 137 ασθενείς σε AP ήταν 50%. Οι περισσότεροι ασθενείς με ανταπόκριση πέτυχαν HR σε σύντομο διάστημα από την έναρξη της θεραπείας με nilotinib (διάμεσος χρόνος 1,0 μήνες) και αυτή η ανταπόκριση διατηρήθηκε (η διάμεση διάρκεια επιβεβαιωμένης HR ήταν 24,2 μήνες. Από τους ασθενείς που επέτυχαν HR, 53% (95% CI: 39% -67%) διατηρούσαν την ανταπόκριση στους 24 μήνες. Το ποσοστό MCyR ήταν 30% με διάμεσο χρόνο έως την ανταπόκριση τους 2,8 μήνες. Από τους ασθενείς που επέτυχαν HR, το 63% (95% CI: 45% -80%) διατηρούσαν την ανταπόκριση στους 24 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της MCyR ήταν 32,7 μήνες. Το υπολογιζόμενο συνολικό 24-μηνο ποσοστό επιβίωσης ήταν 70%.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης για τα δύο θεραπευτικά σκέλη αναφέρονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12 Ανταπόκριση στην CML

(Ποσοστά βέλτιστης ανταπόκρισης)	Χρόνια φάση			Επιταχυνόμενη φάση		
	Δυσανεξία (n=95)	Αντοχή (n=226)	Σύνολο (n=321)	Δυσανεξία (n=27)	Αντοχή (n=109)	Σύνολο* (n=137)
Αιματολογική ανταπόκριση (%)						
Μείζων (95%CI)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50
Πλήρης NEL	87 (74-94)	65 (56-72)	70 ¹ (63-76)	37	28	(42-59)
Επιστροφή σε CP	-	-	-	7	10	30
	-	-	-	4	13	9
						11
Κυτταρογενετική ανταπόκριση (%)						
Μείζων (95%CI)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30
Πλήρης	41	35	37	22	19	(22-38)
Μερική	16	14	15	11	10	20
						10

NEL = καμία ένδειξη λευχαιμίας/ανταπόκριση του μυελού

¹ 114 ασθενείς σε CP είχαν CHR κατά την έναρξη της μελέτης και επομένως δεν μπορούσαν να αξιολογηθούν ως προς την πλήρη αιματολογική ανταπόκριση

* Ελλιπής πληροφορία για το καθεστώς αντοχής/δυσανεξίας για έναν ασθενή

Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με CML-BC δεν είναι ακόμα διαθέσιμα. Συμπεριλήφθηκαν επίσης διαφορετικά σκέλη θεραπείας στη μελέτη φάσης II προκειμένου να διερευνηθεί το nilotinib σε μια ομάδα ασθενών σε CP και σε AP που είχαν λάβει εκτεταμένη προηγούμενη θεραπεία με διάφορους παράγοντες περιλαμβανομένου ενός αναστολέα της κινάσης της τυροσίνης μαζί με imatinib. Από αυτούς τους 36 ασθενείς, οι 30 (83%) παρουσίαζαν αντοχή ή δυσανεξία στη θεραπεία. Σε 22 ασθενείς σε CP στους οποίους αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα, το Tasisigna οδήγησε σε MCyR σε ποσοστό 32% και σε CHR σε ποσοστό 50%. Σε 11 ασθενείς σε AP που αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα, η θεραπεία οδήγησε σε συνολική HR σε ποσοστό 36%.

Μετά από αποτυχία του imatinib, παρατηρήθηκαν 24 διαφορετικές μεταλλάξεις του BCR-ABL στο 42% των ασθενών με CML σε χρόνια φάση και στο 54% των ασθενών σε επιταχυνόμενη φάση που αξιολογήθηκαν ως προς τις μεταλλάξεις. Το Tasisigna επέδειξε αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με διάφορες μεταλλάξεις του BCR-ABL που συνδέονται με αντοχή στο imatinib, με εξαίρεση την T315I.

Διακοπή θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (Ph+ CML) σε χρόνια φάση οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nilotinib ως θεραπεία πρώτης γραμμής και οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση

Σε μια ανοικτή μελέτη ενός σκέλους, 215 ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση υπό θεραπεία πρώτης γραμμής με nilotinib για ≥ 2 χρόνια οι οποίοι επέτυχαν MR4,5 όπως μετρήθηκε με τη δοκιμασία MolecularMD MRDx BCR-ABL εντάχθηκαν ώστε να συνεχίσουν τη θεραπεία με nilotinib για επιπλέον 52 εβδομάδες (φάση παγίωσης nilotinib). 190 από τους 215 ασθενείς (88,4%) εισήλθαν στην φάση TFR αφού είχαν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση κατά τη φάση παγίωσης όπως αυτή ορίζεται από τα παρακάτω κριτήρια:

- Οι 4 τελευταίες τριμηνιαίες αξιολογήσεις (που λαμβάνονται κάθε 12 εβδομάδες) ήταν τουλάχιστον MR4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), και διατηρήθηκαν για ένα χρόνο
- Η τελευταία αξιολόγηση είναι MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- Όχι περισσότερες από δύο αξιολογήσεις να είναι μεταξύ MR4,0 and MR4,5 (0,0032% IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS).

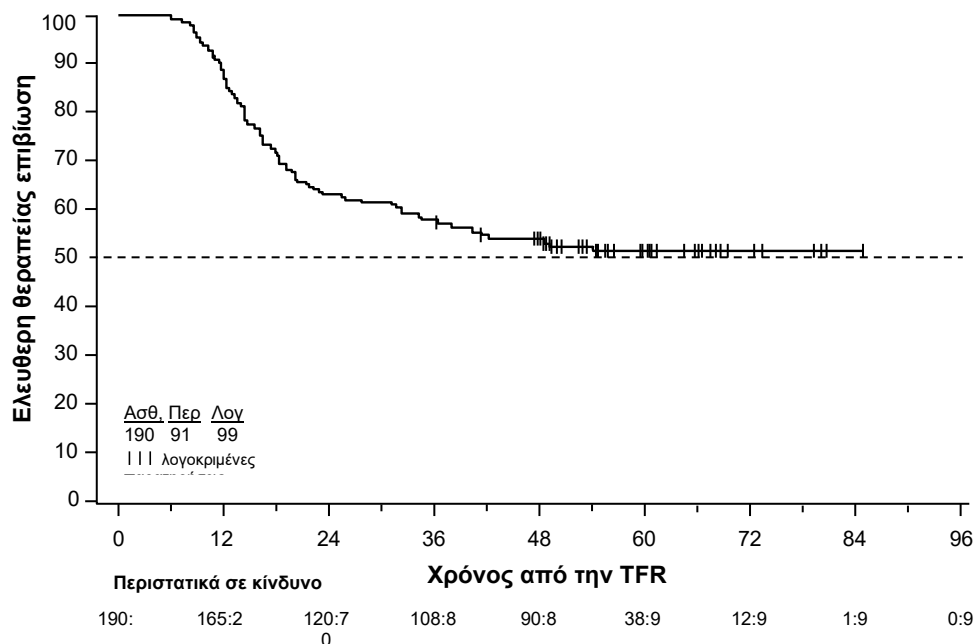
Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών σε MMR σε 48 εβδομάδες μετά την έναρξη της φάσης TFR (θεωρώντας κάθε ασθενή για τον οποίο απαιτήθηκε επανέναρξη της θεραπείας ως μη ανταποκρινόμενο). Από τους 190 ασθενείς που εισήλθαν στην φάση TFR, 98 ασθενείς (51,6% [95% CI: 44,2, 58,9]) ήταν σε MMR στις 48 εβδομάδες.

Οδόντα οκτώ ασθενείς (46,3%) διέκοψαν τη φάση TFR λόγω απώλειας της MMR, και 1 (0,5%) και 3 ασθενείς (1,6%) λόγω θανάτου από άγνωστη αιτία, απόφασης θεράποντος ιατρού και απόφασης του ασθενούς αντίστοιχα. Από τους 88 αυτούς ασθενείς, 86 ασθενείς (98,8%) ανέκτησαν την MMR, (ένας ασθενής διέκοψε οριστικά τη μελέτη λόγω απόφασής του) και 76 ασθενείς (88,4%) επανέκτησαν MR4,5 ως την ημερομηνία αποκοπής.

Ο εκτιμώμενος από το Kaplan-Meier (KM) διάμεσος χρόνος για την επανάκτηση της MMR και MR4,5 ήταν 7,9 εβδομάδες (95% CI: 5,1, 8,0) και 13,1 εβδομάδες (95% CI: 12,3, 15,7), αντίστοιχα. Τα εκτιμώμενα από το KM ποσοστά MMR και MR4,5 στις 24 εβδομάδες από την επανέναρξη της θεραπείας ήταν 98,8% (95% CI: 94,2, 99,9) και 90,9% (95% CI: 83,2, 96,0), αντίστοιχα.

Η εκτιμώμενη από το KM διάμεση χωρίς θεραπεία επιβίωση treatment-free survival (TFS) δεν έχει ακόμη επιτευχθεί (Εικόνα 4), 99 από τους 190 ασθενείς (52,1%) δεν είχαν περιστατικό TFS.

Εικόνα 4 Kaplan-Meier εκτίμηση της επιβίωσης χωρίς θεραπεία μετά την έναρξη της TFR (πλήρης ανάλυση)



Διακοπή θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση υπό θεραπεία με nilotinib μετά από προηγούμενη θεραπεία με imatinib

Σε μια ανοικτή μελέτη ενός σκέλους, 163 ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση οι οποίοι ελάμβαναν αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKIs) για ≥ 3 έτη (imatinib ως αρχική θεραπεία TKI για περισσότερο από 4 εβδομάδες χωρίς τεκμηριωμένη MR4,5 υπό imatinib κατά τη στιγμή της αλλαγής σε nilotinib, στη συνέχεια άλλαξαν σε nilotinib για τουλάχιστον δύο έτη), και οι οποίοι επέτυχαν MR4,5 υπό nilotinib θεραπείας όπως μετρήθηκε με τη δοκιμασία MolecularMD MRDx BCR-ABL εντάχθηκαν ώστε να συνεχίσουν τη θεραπεία με nilotinib για επιπλέον 52 εβδομάδες (φάση παγίωσης nilotinib). 126 από τους 163 ασθενείς (77,3%) εισήλθαν στην φάση ελεύθερης θεραπείας ύφεσης (Treatment-free Remission (TFR)) αφού είχαν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση κατά τη φάση παγίωσης όπως αυτή ορίζεται από τα παρακάτω κριτήρια:

- Οι 4 τελευταίες τριμηνιαίες αξιολογήσεις (που λαμβάνονται κάθε 12 εβδομάδες) δεν έδειξαν επιβεβαιωμένη απώλεια της MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS) κατά τη διάρκεια ενός έτους.

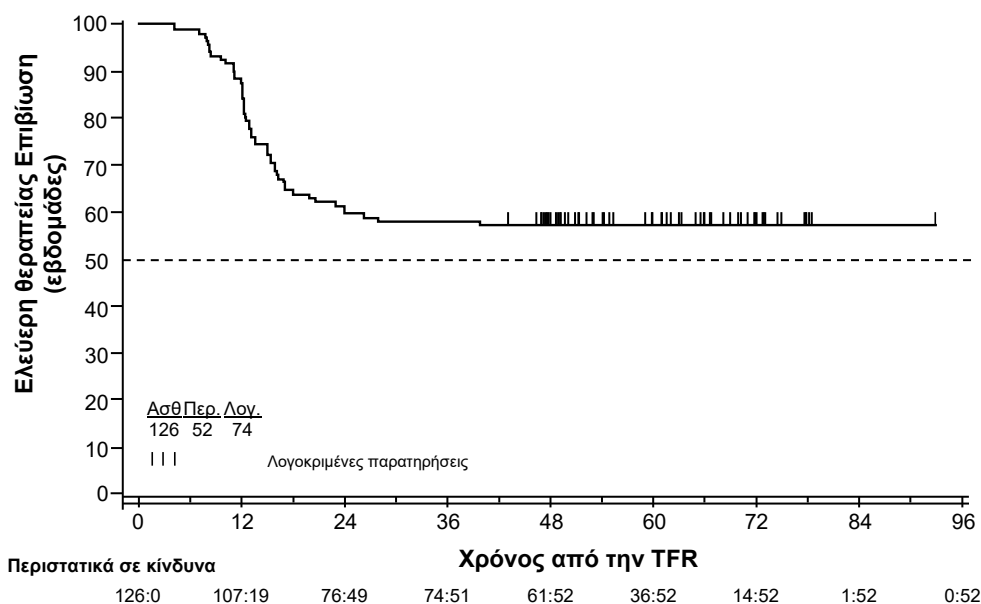
Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών χωρίς επιβεβαιωμένη απώλεια MR4,0 ή απώλεια MMR εντός 48 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας. Από τους 126 ασθενείς που εισήλθαν στην φάση TFR, 73 ασθενείς (57,9%, [95% CI: 48,8, 66,7]) δεν είχαν απώλεια MMR, ούτε επιβεβαιωμένη απώλεια MR4,0 ούτε επανέναρξη nilotinib σε διάστημα 48 εβδομάδων.

Μεταξύ των 53 ασθενών που διέκοψαν την φάση TFR λόγω επιβεβαιωμένης απώλειας της MR4,0 και MRR, 51 ασθενείς ξεκίνησαν ξανά nilotinib και 2 ασθενείς διέκοψαν τη μελέτη. Σαράντα οκτώ από αυτούς τους 51 ασθενείς (94,1) ανέκτησαν την MR4,0 και 47 ασθενείς (92,2%) ανέκτησαν MR4,5 ως την ημερομηνία αποκοπής.

Ο εκτιμώμενος από το Kaplan-Meier (KM) διάμεσος χρόνος για την επανάκτηση της MR4,0 και MR4,5 ήταν 12,0 εβδομάδες (95% CI: 8,3, 12,7) και 13,1 εβδομάδες (95% CI: 12,4, 16,1), αντίστοιχα. Τα εκτιμώμενα από το KM ποσοστά MR4,0 και MR4,5 σε 48 εβδομάδες από την επανέναρξη ήταν 100,0% (95% CI: δεν εκτιμήθηκε) και 94,8% (95% CI: 85,1, 99,0), αντίστοιχα.

Η διάμεση χωρίς θεραπεία επιβίωση (treatment-free survival (TFS)) δεν έχει ακόμη επιτευχθεί (Εικόνα 5), 74 από τους 126 ασθενείς (58,7%) δεν είχαν περιστατικό TFS.

Εικόνα 5 Kaplan-Meier εκτίμηση της επιβίωσης χωρίς θεραπεία μετά την έναρξη της TFR (πλήρης ανάλυση)



Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nilotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ CML σε χρόνια φάση ερευνήθηκε σε δύο μελέτες. Συνολικά 69 παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 2 έως <18 ετών) με είτε νεοδιανωσθείσα Ph+ CML σε χρόνια φάση (n=25) ή με ανθεκτικότητα στο imatinib/dasatinib ή με Ph+ CML σε χρόνια φάση και με δυσανεξία στο imatinib (n=44) έλαβαν θεραπεία με nilotinib σε δόση 230 mg/m² δις ημερησίως, στρογγυλοποιημένη προς την πλησιέστερη δόση 50 mg (έως μία μέγιστη εφάπαξ δόση των 400 mg).

Στον συνολικό πληθυσμό ασθενών με CML η μέση πραγματική δόση ήταν 435,5 mg/m²/day (εύρος: 149 έως 517 mg/m²/day) και η μέση σχετική δόση ήταν 94,7% (εύρος: 32 έως 112%). Σαράντα ασθενείς (58%) είχαν σχετική δόση ανώτερη του 90%. Ο διάμεσος χρόνος θεραπείας με nilotinib ήταν 13,8 μήνες (εύρος: 0,7-30,9 μήνες).

Σε ασθενείς με CML που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα ή δυσανεξία, το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης MMR; BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) ήταν 40,9% (95% CI: 26,3, 56,8) στους 12 κύκλους, με 18 ασθενείς σε MMR. Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML, το αθροιστικό ποσοστό MMR ήταν 60,0% (95% CI: 38,7, 78,9) στους 12 κύκλους, με 15 ασθενείς να επιτυγχάνουν MMR. Σε ασθενείς με CML που παρουσίαζαν ανθεκτικότητα ή δυσανεξία, το αθροιστικό ποσοστό MMR 47,7% έως τον κύκλο 12. Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML, το αθροιστικό ποσοστό MMR ήταν 64,0% έως τον κύκλο 12

Μεταξύ των 21 ασθενών με CML που παρουσίαζαν ανθεκτικότητα ή δυσανεξία και ήταν σε MMR σε οποιαδήποτε στιγμή της θεραπείας, ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη MMR ήταν 2,7 μήνες (95% CI: 0,03, 5,55). Για τους 17 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML που επέτυχαν MMR, ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη MMR ήταν 5,55 μήνες (95% CI: 5,52, 5,75).

Μεταξύ των ασθενών με CML που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα ή δυσανεξία, το ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS (MR4,0) έως την ημερομηνία αποκοπής ήταν 11,4%, ενώ 4,5% των ασθενών επέτυχαν BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS (MR4,5). Μεταξύ των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, το ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν MR4,0 ήταν 32% ενώ το 28% επέτυχα MR4,5.

Κανένας από τους 21 ασθενείς με CML που παρουσίαζαν ανθεκτικότητα ή δυσανεξία και ήταν σε MMR υπό θεραπεία δεν είχε επιβεβαιωμένη απώλεια της MMR. Μεταξύ των 17 νεοδιαγνωσθέντων ασθενών που επέτυχαν MMR, ένας ασθενής είχε επιβεβαιωμένη απώλεια MMR (ο ασθενής απώλεσε την CHR εξαιτίας αύξησης στον αριθμό των βασεόφιλων, εντούτοις δεν εξελίχθηκε σε AP/BC).

Ένας ασθενής με CML που παρουσίαζε ανθεκτικότητα ή δυσανεξία εξελίχθηκε σε AP/BC μετά από περίπου 10 μήνες υπό θεραπεία.

Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της θεραπείας και στίς δύο μελέτες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του nilotinib επιτυγχάνονται 3 ώρες μετά από χορήγηση από του στόματος. Η απορρόφηση του nilotinib μετά από χορήγηση από του στόματος ήταν περίπου 30%. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του nilotinib δεν έχει καθοριστεί. Σε σύγκριση με ένα από του στόματος πόσιμο διάλυμα (με pH 1,2 έως 1,3), η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του καψακίου nilotinib είναι περίπου 50%. Σε υγιείς εθελοντές, η C_{max} και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης του nilotinib στον ορό σε συνάρτηση με τον χρόνο (AUC) αυξάνονται κατά 112% και 82% αντίστοιχα, σε σχέση με καταστάσεις νηστείας, όταν το Tasigna χορηγείται με τροφή. Η χορήγηση του Tasigna 30 λεπτά ή 2 ώρες μετά από την κατανάλωση τροφής αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα του nilotinib κατά 29% και 15% αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Η απορρόφηση του nilotinib (σχετική βιοδιαθεσιμότητα) θα μπορούσε να ελλατωθεί κατά περίπου 48% και 22% σε ασθενείς με ολική γαστρεκτομή και μερική γαστρεκτομή, αντίστοιχα.

Κατανομή

Η αναλογία αίματος προς πλάσμα του nilotinib είναι 0,71. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 98% βάσει πειραμάτων *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός

Οι κύριες μεταβολικές οδοί που εντοπίστηκαν σε υγιείς εθελοντές είναι η οξείδωση και η υδροξυλίωση. Το nilotinib είναι το κύριο στοιχείο που κυκλοφορεί στον ορό. Κανένας από τους μεταβολίτες δεν συμβάλλει σημαντικά στη φαρμακολογική δράση του nilotinib. Το nilotinib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, με ενδεχόμενη ελάχιστη συμβολή του CYP2C8.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ δόση ραδιοσημασμένου nilotinib σε υγιείς εθελοντές, περισσότερο από το 90% της δόσης απομακρύνθηκε εντός 7 ημερών, κυρίως στα κόπρανα (94% της δόσης). Το αμετάβλητο nilotinib αντιστοιχούσε στο 69% της δόσης.

Η φαινομενική ημιζωή για την απομάκρυνση που υπολογίστηκε από τη φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων με χορήγηση άπαξ ημερησίως ήταν περίπου 17 ώρες. Η διακύμανση των παραμέτρων φαρμακοκινητικής του nilotinib μεταξύ των ασθενών ήταν μέτρια προς υψηλή.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στο nilotinib σε σταθερή κατάσταση ήταν δόσοεξαρτώμενη, με λιγότερο από αναλογικές προς τις δόσεις αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης σε επίπεδα δόσης υψηλότερα από 400 mg χορηγούμενα σε συχνότητα άπαξ ημερησίως. Η ημερήσια συστηματική έκθεση στο nilotinib σε δόση 400 mg δις ημερησίως σε σταθερή κατάσταση ήταν κατά 35% υψηλότερη απ' ό,τι με τη δόση των 800 mg άπαξ ημερησίως. Συστηματική έκθεση (AUC) σε nilotinib σε σταθερή κατάσταση σε επίπεδο δόσης 400 mg δις ημερησίως ήταν περίπου 13,4% υψηλότερη σε σχέση με επίπεδο δόσης 300 mg δις ημερησίως. Η μέση κατώτατη και ανώτατη συγκέντρωση nilotinib μέσα σε 12 μήνες ήταν περίπου 15,7% και 14,8% υψηλότερη μετά από 400 mg δις ημερησίως χορήγηση της δόσης σε σχέση με 300 mg δις ημερησίως. Δεν καταγράφηκε σχετική αύξηση της έκθεσης στο nilotinib όταν η δόση αυξήθηκε από 400 mg δις ημερησίως στα 600 mg δις ημερησίως.

Η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε κατά κύριο λόγο μέχρι την ημέρα 8. Μια αύξηση της έκθεσης του ορού στο nilotinib μεταξύ της πρώτης δόσης και της σταθερής κατάστασης ήταν περίπου διπλάσια για τη δόση άπαξ ημερησίως και 3,8 φορές υψηλότερη για τη δόση δις ημερησίως.

Βιοδιαθεσιμότητα/μελέτες βιοδιαθεσιμότητας

Εφάπαξ χορήγηση δόσης 400 mg nilotinib με χρήση 2 σκληρών καψακίων των 200 mg κατά την οποία το περιεχόμενο κάθε σκληρού καψακίου διαλύθηκε σε ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου, αποδείχθηκε ισοδύναμη με εφάπαξ χορήγηση δόσης 2 άθικτων σκληρών καψακίων 200 mg

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μετά τη χορήγηση nilotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς σε δόση 230 mg/m² δις ημερησίως, στρογγυλοποιημένη προς την πλησιέστερη δόση 50 mg (έως μία μέγιστη εφάπαξ δόση των 400 mg), η έκθεση κατά τη σταθερή κατάσταση και η κάθαρση του nilotinib βρέθηκε ότι είναι παρόμοια (εντός διπλασιασμού) με των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 400 mg δις ημερησίως. Η φαρμακοκινητική έκθεση στο nilotinib μετά από εφάπαξ χορήγηση ή μετά από πολλαπλές χορηγήσεις εμφανίστηκε συγκρίσιμη μεταξύ παιδιατρικών ασθενών από 2 ετών έως <10 ετών και από ≥10 ετών έως <18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το nilotinib έχει αξιολογηθεί σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, φωτοτοξικότητας και καρκινογένεσης (σε αρουραίους και ποντικούς).

Φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας

Το nilotinib δεν επέδρασε στο ΚΝΣ ή τις αναπνευστικές λειτουργίες. Μελέτες καρδιακής ασφάλειας *in vitro* κατέδειξαν προκλινικό σήμα για επιμήκυνση του διαστήματος QT, βάσει αποκλεισμού των διαύλων hERG και επιμήκυνσης της διάρκειας του δυναμικού της ενέργειας σε απομονωθείσες καρδιές κουνελιών από το nilotinib. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στις μετρήσεις ΗΚΓ σε σκύλους ή πιθήκους που έλαβαν θεραπεία διάρκειας έως 39 εβδομάδων ή σε ειδικές μελέτες τηλεμετρίας σε σκύλους.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σκύλους διάρκειας έως 4 εβδομάδων και σε πιθήκους cynomolgus διάρκειας έως 9 μηνών κατέδειξαν το ήπαρ ως το πρωταρχικό όργανο-στόχο της τοξικότητας του nilotinib. Στις μεταβολές συμπεριλαμβάνονταν αυξημένη δραστηριότητα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης και ιστοπαθολογικά ευρήματα (κυρίως υπερπλασία/υπερτροφία των κολποειδών και των κυττάρων Kupffer, υπερπλασία του χοληδόχου πόρου και περιπυλαία ίνωση). Γενικά, οι μεταβολές των παραμέτρων κλινικής χημείας ήταν πλήρως αναστρέψιμες μετά από περίοδο ανάρρωσης τεσσάρων εβδομάδων και οι ιστολογικές μεταβολές έδειξαν μερική αναστρεψιμότητα. Οι εκθέσεις στα χαμηλότερα επίπεδα δόσης στα οποία παρατηρήθηκαν οι επιδράσεις στο ήπαρ ήταν χαμηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο σε δόση 800 mg/ημέρα. Σε ποντικούς ή αρουραίους που έλαβαν θεραπεία για έως 26 εβδομάδες παρατηρήθηκαν μόνο μικρής βαρύτητας μεταβολές στο ήπαρ. Σε ποντικούς, σκύλους και πιθήκους παρατηρήθηκαν κυρίως αναστρέψιμες αυξήσεις των επιπέδων χοληστερόλης.

Μελέτες γονοτοξικότητας

Μελέτες γονοτοξικότητας σε βακτηριακά συστήματα *in vitro* και σε συστήματα θηλαστικών *in vitro* και *in vivo* με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση δεν αποκάλυψαν ενδείξεις μεταλλαξιόγνου δράσης του nilotinib.

Μελέτες καρκινογένεσης

Στη διάρκεια 2 ετών μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, το κύριο όργανο στόχος για μη νεοπλασματικές βλάβες ήταν η μήτρα (διάταση, αγγειεκτασία, υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων, φλεγμονή και/ή υπερπλασία του επιθηλίου). Δεν υπήρξε ένδειξη με τη χορήγηση nilotinib στα 5, 15 και 40 mg/kg/ημέρα. Οι εκθέσεις (καθοριζόμενες ως περιοχή κάτω από την καμπύλη AUC) στο υψηλότερο επίπεδο δόσης αντιπροσώπευαν περίπου 2πλάσια έως 3πλάσια ανθρώπινη ημερήσια έκθεση στη σταθερή κατάσταση (με βάση την AUC) στο nilotinib σε δόση 800 mg/ημέρα.

Στη διάρκεια 26 εβδομάδων μελέτη καρκινογένεσης σε ποντικούς Tg.rasH2, στην οποία το nilotinib χορηγήθηκε σε 30, 100 και 300 mg/kg/ημέρα, ανιχνεύθηκαν δερματικά θηλώματα/καρκινώματα στα 300 mg/kg τα οποία αντιπροσωπεύουν περίπου 30 με 40 φορές την ανθρώπινη έκθεση (με βάση την AUC) στη μέγιστη εγκεκριμένη δόση των 800 mg/ημέρα (η οποία χορηγείται ως 400 mg δύο φορές την ημέρα). Το επίπεδο όπου δεν παρατηρείται καμία επίδραση για τις δερματικές νεοπλασματικές βλάβες ήταν 100 mg/kg/ημέρα τα οποία αντιπροσωπεύουν περίπου 10 με 20 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη μέγιστη εγκεκριμένη δόση των 800 mg/ημέρα (η οποία χορηγείται ως 400 mg δύο φορές την ημέρα). Τα κυριότερα όργανα στόχοι για μη νεοπλασματικές βλάβες ήταν το δέρμα (επιδερμική υπερπλασία), τα αναπτυσσόμενα δόντια (εκφύλιση/ατροφία του οργάνου της αδαμαντίνης των άνω κοπτήρων και φλεγμονή των ούλων/του οδοντογενούς επιθηλίου των κοπτήρων) και ο θύμος (αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και/ή βαρύτητας μειωμένων λεμφοκυττάρων).

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας και γονιμότητας

Το nilotinib δεν προκάλεσε τερατογένεση, αλλά παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε δόσεις που προκάλεσαν επίσης τοξικότητα στη μητέρα. Αυξημένα ποσοστά απώλειας μετά την εμφύτευση παρατηρήθηκαν και στη μελέτη γονιμότητας, η οποία περιλάμβανε τόσο αρσενικά όσο και θηλυκά, και στη μελέτη εμβρυοτοξικότητας, που περιλάμβανε τη θεραπεία θηλυκών. Θνητότητα των εμβρύων και επιδράσεις στο έμβryo (κυρίως μειωμένο βάρος εμβρύου, πρόωμη σύγκληση των οστών του προσώπου (συνένωση γνάθων/ζυγωματικών), σπλαχνικές και σκελετικές μεταβολές) σε ποντικούς και αυξημένη απορρόφηση και σκελετικές μεταβολές σε κουνέλια αναφέρθηκαν στις μελέτες εμβρυοτοξικότητας. Σε μια προ- και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης σε αρουραίους η μητρική έκθεση στο nilotinib προκάλεσε μειωμένο σωματικό βάρος των νεογνών, με σχετιζόμενες αλλαγές στις παραμέτρους φυσικής ανάπτυξης όπως επίσης και μειωμένους δείκτες ζευγαρώματος και γονιμότητας στους απογόνους. Η έκθεση στο nilotinib σε θηλυκά σε επίπεδα που δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά μικρότερη ή ίση με αυτή των ανθρώπων στα 800 mg/ημέρα.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στον αριθμό/κινητικότητα των σπερματοζωαρίων ή στη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους μέχρι την υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε, η οποία ήταν περίπου 5 φορές η συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο.

Μελέτες σε έφηβα ζώα

Σε μια μελέτη ανάπτυξης εφήβων, nilotinib χορηγήθηκε με από του στόματος καθετήρα σε εφήβους αρουραίους από την πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό έως νεαρούς ενηλίκους (ημέρα 70 μετά τον τοκετό) σε δόσεις των 2, 6 και 20 mg/kg/ημέρα. Εκτός από συνήθεις παραμέτρους της μελέτης, πραγματοποιήθηκαν αξιολογήσεις αναπτυξιακών οροσήμων, επιδράσεων στο ΚΝΣ, ζευγαρώματος και γονιμότητας. Με βάση μείωση του βάρους στα δύο φύλα και όψιμο διαχωρισμό της ακροποσθίας σε αρσενικά (που μπορεί να συνδέεται με τη μείωση του βάρους), το Επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε εφήβους αρουραίους θεωρήθηκε ότι είναι 6 mg/kg/ημέρα. Τα έφηβα ζώα δεν παρουσίασαν αυξημένη ευαισθησία στο nilotinib σε σχέση με ενηλίκους. Επιπροσθέτως, το προφίλ τοξικότητας σε εφήβους αρουραίους ήταν συγκρίσιμο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενηλίκους αρουραίους.

Μελέτες φωτοτοξικότητας

Το nilotinib έχει αποδειχτεί ότι απορροφά φως στο φάσμα UV-B και UV-A και κατανέμεται στο δέρμα. Έχει παρατηρηθεί πιθανότητα φωτοτοξικότητας *in vitro*, αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις *in vivo*. Συνεπώς, ο κίνδυνος να προκαλέσει το nilotinib φωτοευαισθησία σε ασθενείς θεωρείται πολύ χαμηλός.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Tasigna 50 mg σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο του καψακίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Κροσποβιδόνη Τύπου Α

Πολοξαμέρη 188

Ανυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Στεατικό μαγνήσιο

Περίβλημα του καψακίου

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας

Μαυρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Προπυλενογλυκόλη

Υδροξείδιο του αμμωνίου

Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο του καψακίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Κροσποβιδόνη Τύπου Α

Πολοξαμέρη 188

Ανυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Στεατικό μαγνήσιο

Περίβλημα του καψακίου

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας (E904)

Ανυδρη αλκοόλη

Ισοπροπυλική αλκοόλη

Βουτυλική αλκοόλη

Προπυλενογλυκόλη

Ισχυρό διάλυμα αμμωνίας

Υδροξείδιο του καλίου

Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Tasigna διατίθεται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

Tasigna 50 mg σκληρά καψάκια

Κυψέλες PVC/PVDC/Alu

- Συσκευασίες που περιέχουν 120 (3 συσκευασίες των 40) σκληρά καψάκια

Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια

Κυψέλες PVC/PVDC/Alu

- Μονές συσκευασίες που περιέχουν 28 σκληρά καψάκια σε μία θήκη.
- Μονές συσκευασίες που περιέχουν 28 σκληρά καψάκια (7 ημερήσιες κυψέλες, η καθεμία από τις οποίες περιέχει 4 σκληρά καψάκια) ή 40 σκληρά καψάκια (5 κυψέλες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει 8 σκληρά καψάκια).
- Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 112 (4 θήκες των 28) σκληρά καψάκια.
- Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 112 (4 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια, 120 καψάκια (3 συσκευασίες των 40) σκληρά καψάκια ή 392 (14 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.

PA/Alu/PVC/Alu blisters

- Μονές συσκευασίες που περιέχουν 28 σκληρά καψάκια σε μία θήκη.
- Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 112 (4 θήκες των 28) σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tasigna 50 mg σκληρά καψάκια

EU/1/07/422/015

Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια

EU/1/07/422/001-004

EU/1/07/422/007-008

EU/1/07/422/011-012

EU/1/07/422/014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 150 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 117,08 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Λευκή προς υποκίτρινη κόνις σε αδιαφανή σκληρά καψάκια ζελατίνης κόκκινου χρώματος, μεγέθους 1 με εντυπωμένα στον άξονά τους με μαύρο χρώμα τα αρχικά «NVR/BCR».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tasigna ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση,
- παιδιατρικών ασθενών με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας CML σε χρόνια φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία, περιλαμβανομένου του imatinib.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει από ιατρό πεπειραμένο στη διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών με CML.

Δοσολογία

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει μια επιπλέον δόση, αλλά να λάβει τη συνήθη συνταγογραφημένη επόμενη δόση.

Δοσολογία ενηλίκων ασθενών με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας CML

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg δις ημερησίως.

Για δόση 400 mg άπαξ ημερησίως (βλ. προσαρμογές της δόσης παρακάτω), σκληρά καψάκια 200 mg είναι διαθέσιμα.

Δοσολογία παιδιατρικών ασθενών με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας CML

Η δοσολογία στους παιδιατρικούς ασθενείς εξατομικεύεται και βασίζεται στην επιφάνεια σώματος (mg/m²). Η συνιστώμενη δόση του nilotinib είναι 230 mg/m² δις ημερησίως, στρογγυλοποιημένη προς την πλησιέστερη δόση 50 mg (έως μία μέγιστη εφάπαξ δόση των 400 mg) (βλ. Πίνακα 1) Διαφορετικές περιεκτικότητες σκληρών καψακίων Tasispa μπορούν να συνδυαστούν για να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση.

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας κάτω των δύο ετών. Δεν υπάρχουν δεδομένα για νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικότητα ή δυσανεξία στην imatinib ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Πίνακας 1 Παιδιατρικό δοσολογικό σχήμα nilotinib 230 mg/m² δις ημερησίως

Επιφάνεια σώματος (BSA)	Δόση σε mg (δις ημερησίως)
Εως 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

Ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nilotinib ως θεραπεία πρώτης γραμμής και οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση (MR4,5)

Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε επιλέξιμους ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph⁺) χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με nilotinib 300 mg δύο φορές ημερησίως το λιγότερο για 3 χρόνια εφόσον η βαθιά μοριακή ανταπόκριση έχει διατηρηθεί για ένα τουλάχιστον χρόνο αμέσως πριν τη διακοπή της θεραπείας. Η διακοπή της θεραπείας με nilotinib πρέπει να αρχίζει από ιατρό πεπειραμένο στη διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών με CML (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σε επιλέξιμους ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία με nilotinib τα επίπεδα μεταγραφών BCR-ABL και το πλήρες αιμοδιάγραμμα πρέπει να παρακολουθούνται διαφορετικά ανά μήνα για ένα χρόνο, μετά ανά 6 εβδομάδες για τον δεύτερο χρόνο και έπειτα κάθε 12 εβδομάδες. Η παρακολούθηση των επιπέδων μεταγραφής των BCR-ABL πρέπει να γίνεται με ένα ποσοτικό διαγνωστικό έλεγχο επικυρωμένο για τη μέτρηση των επιπέδων μοριακής απόκρισης στη διεθνή κλίμακα (International Scale (IS)) με ευαισθησία τουλάχιστον MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS).

Σε ασθενείς που απώλεσαν την MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤0,01%IS) αλλά όχι την MMR (MMR=BCR-ABL/ABL ≤0,1%IS) κατά τη διάρκεια της φάσης χωρίς θεραπεία τα επίπεδα μεταγραφής BCR-ABL θα πρέπει να παρακολουθούνται ανά δύο εβδομάδες έως ότου τα επίπεδα BCR-ABL επιστρέψουν σε εύρος μεταξύ MR4 και MR4,5. Οι ασθενείς που διατηρούν τα επίπεδα BCR-ABL μεταξύ MMR και MR4 για 4 διαδοχικές μετρήσεις κατ' ελάχιστο μπορούν να επιστρέψουν στο αρχικό πρόγραμμα παρακολούθησης.

Ασθενείς που απώλεσαν την MMR πρέπει να ξεκινήσουν ξανά τη θεραπεία εντός 4 εβδομάδων από τη στιγμή που διαπιστώθηκε απώλεια ύφεσης. Η θεραπεία με nilotinib πρέπει να ξεκινά ξανά με 300 mg δύο φορές ημερησίως ή με μειωμένη δόση 400 mg άπαξ ημερησίως αν ο ασθενής είχε μείωση της δόσης πριν τη διακοπή της θεραπείας. Τα επίπεδα της μεταγραφής των BCR-ABL των ασθενών που ξεκινούν ξανά τη θεραπεία με nilotinib πρέπει να παρακολουθούνται μηνιαία έως ότου η MMR επανεγκατασταθεί και κάθε 12 εβδομάδες έπειτα (βλ. παράγραφο 4.4).

Προσαρμογές ή τροποποιήσεις της δόσης

Μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί προσωρινά η λήψη του Tasigna ή/και να μειωθεί η δόση εξαιτίας αιματολογικών τοξικοτήτων (ουδετεροπενία, θρομβοπενία) που δεν σχετίζονται με την υποκείμενη λευχαιμία (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2 Προσαρμογές της δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα CML σε χρόνια φάση στα 300 mg δις ημερησίως	ANC* <1,0 x 10 ⁹ /l ή/και αριθμός αιμοπεταλίων <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1. Η θεραπεία με nilotinib πρέπει να διακοπεί και οι τιμές του αίματος να παρακολουθούνται.2. Η επανέναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται εντός 2 εβδομάδων στην προηγούμενη δόση εάν ο ANC >1,0 x 10⁹/l ή/και ο αριθμός αιμοπεταλίων >50 x 10⁹/l.3. Εάν οι τιμές του αίματος παραμένουν χαμηλές, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης στα 400 mg άπαξ ημερησίως.
Παιδιατρικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα CML σε χρόνια φάση στα 230 mg/m ² δις ημερησίως και CML με αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib σε χρόνια φάση στα 230 mg/m ² δις ημερησίως	ANC* <1,0 x 10 ⁹ /l ή/και αριθμός αιμοπεταλίων <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1. Η θεραπεία με nilotinib πρέπει να διακοπεί και οι τιμές του αίματος να παρακολουθούνται.2. Η επανέναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται εντός 2 εβδομάδων στην προηγούμενη δόση εάν ο ANC >1,0 x 10⁹/l ή/και ο αριθμός αιμοπεταλίων >50 x 10⁹/l.3. Εάν οι τιμές του αίματος παραμένουν χαμηλές, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης στα 230 mg/m² άπαξ ημερησίως.4. Αν εμφανισθεί σύμβαμα μετά τη μείωση της δόσης, να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας.

*ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Εάν αναπτυχθεί κλινικά σημαντική μέτρια ή σοβαρή μη αιματολογική τοξικότητα, η χορήγηση πρέπει να διακοπεί, οι ασθενείς να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται ανάλογα. Εάν η προηγούμενη δόση ήταν 300 mg δις ημερησίως σε νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες ασθενείς με CML σε χρόνια φάση, ή 230 mg/m² δις ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς, η χορήγηση μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στα 400 mg άπαξ ημερησίως σε ενήλικες ασθενείς και στα 230 mg/m² άπαξ ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς, μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει. Εάν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο εκ νέου κλιμάκωσης της δόσης στα 300 mg δις ημερησίως σε ενήλικες ασθενείς ή στα 230 mg/m² δις ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ή στα 230 mg/m² δις ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Αυξημένη λιπάση ορού: Για αυξήσεις Βαθμού 3-4 της λιπάσης ορού, οι δόσεις σε ενήλικες ασθενείς πρέπει να μειώνονται στα 400 mg άπαξ ημερησίως ή η αγωγή να διακόπτεται. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως ότου το περιστατικό επιστρέψει σε Βαθμού ≤ 1 . Έπειτα, αν η προηγούμενη δόση ήταν 230 mg/m² δις ημερησίως, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στα 230 mg/m² άπαξ ημερησίως. Αν η προηγούμενη δόση ήταν 230 mg/m² άπαξ ημερησίως, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Τα επίπεδα της λιπάσης ορού πρέπει να ελέγχονται σε μηνιαία βάση ή όταν ενδείκνυται κλινικά. (βλ. παράγραφο 4.4)

Αυξημένη χολερυθρίνη και ηπατικές τρανσαμινάσες: Για αυξήσεις Βαθμού 3-4 της χολερυθρίνης και της ηπατικής τρανσαμινάσης σε ενήλικες ασθενείς, οι δόσεις πρέπει να μειώνονται στα 400 mg άπαξ ημερησίως ή η αγωγή να διακόπτεται. Για αυξήσεις χολερυθρίνης Βαθμού ≥ 2 ή αυξήσεις τρανσαμινάσης Βαθμού ≥ 3 σε παιδιατρικούς ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως ότου το περιστατικό επιστρέψει σε Βαθμού ≤ 1 . Έπειτα, αν η προηγούμενη δόση ήταν 230 mg/m² δις ημερησίως, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στα 230 mg/m² άπαξ ημερησίως. Αν η προηγούμενη δόση ήταν 230 mg/m² άπαξ ημερησίως, και η ανάκαμψη σε Βαθμό ≤ 1 πάρει περισσότερο από 28 ημέρες, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Τα επίπεδα της χολερυθρίνης και των ηπατικών τρανσαμινασών πρέπει να ελέγχονται σε μηνιαία βάση ή όταν ενδείκνυται κλινικά.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το 12% περίπου των ασθενών που έλαβαν μέρος στην κλινική μελέτη ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών και ενηλίκων ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Καθώς το nilotinib και οι μεταβολίτες του δεν απεκκρίνονται από τους νεφρούς, δεν αναμένεται μείωση της ολικής κάθαρσης από τον οργανισμό σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ηπατική δυσλειτουργία έχει μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική του nilotinib. Η προσαρμογή της δόσης δεν θεωρείται απαραίτητη στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Εν τούτοις η θεραπεία των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιακές διαταραχές

Σε κλινικές μελέτες, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή σοβαρή καρδιακή νόσο (π.χ., πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ασταθής στηθάγχη ή κλινικά σημαντική βραδυκαρδία). Θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με σχετικές καρδιακές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξήσεις στα ολικά επίπεδα χοληστερόλης του ορού έχουν αναφερθεί με τη θεραπεία με nilotinib (βλ. παράγραφο 4.4). Τα λιπιδαιμικά προφίλ θα πρέπει να καθορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με nilotinib, να αξιολογούνται κατά τον 3^ο και 6^ο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον ετησίως κατά τη διάρκεια της χρόνιας θεραπείας.

Αυξήσεις στα επίπεδα γλυκόζης του ορού έχουν αναφερθεί με τη θεραπεία με nilotinib (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα γλυκόζης θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με nilotinib και να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Tasigna σε παιδιατρικούς ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση ηλικίας από 2 έως κάτω των 18 ετών έχει τεκμηριωθεί. (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία με παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών ή σε παιδιατρικούς ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση. Δεν υπάρχουν δεδομένα για νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το Tasigna θα πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών και δεν πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό. Τα σκληρά καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Δεν πρέπει να καταναλώνεται τροφή για 2 ώρες πριν τη λήψη της δόσης και δεν πρέπει να καταναλώνεται τροφή για μια ώρα τουλάχιστον μετά τη λήψη της δόσης.

Για ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν σκληρά καψάκια, το περιεχόμενο κάθε σκληρού καψακίου μπορεί να διασπαρεί σε ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου (πουρές μήλου) και θα πρέπει να λαμβάνεται άμεσα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο από ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη τροφή εκτός από τη σάλτσα μήλου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με nilotinib συνδέεται με θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία (βαθμού 3/4 σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο των ΗΠΑ). Πλήρεις αιματολογικοί έλεγχοι πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες και κατόπιν σε μηνιαία βάση, ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Η μυελοκαταστολή ήταν γενικά αναστρέψιμη και αντιμετωπίστηκε συνήθως με προσωρινή διακοπή του Tasigna ή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Το nilotinib έχει αποδειχτεί ότι παρατείνει την καρδιακή κοιλιακή επαναπόλωση όπως μετράται από το διάστημα QT στο ΗΚΓ επιφανείας με τρόπο εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Στη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα CML σε χρόνια φάση οι οποίοι ελάμβαναν 300 mg nilotinib δις ημερησίως η μέση χρονική μεταβολή από την αρχική τιμή του διαστήματος QTcF σε σταθερή κατάσταση ήταν 6 msec. Κανένας ασθενής δεν είχε QTc>480 msec. Δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριτιδίου (torsade de pointes).

Σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές με εκθέσεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς, η μέση χρονική μεταβολή του QTcF από την αρχική τιμή, με αφαίρεση της επίδρασης του εικονικού φαρμάκου, ήταν 7 msec (CI ± 4 msec). Κανένας συμμετέχων δεν είχε QTcF >450 msec. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές αρρυθμίες κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της δοκιμής. Συγκεκριμένα, δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριτιδίου (παροδική ή συνεχιζόμενη).

Σημαντική επιμήκυνση του διαστήματος QT μπορεί να εμφανιστεί όταν το nilotinib λαμβάνεται με μη κατάλληλο τρόπο μαζί με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4 ή/και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μπορούν να επιμηκύνουν το διάστημα QT, ή/και με φαγητό (βλ. παράγραφο 4.5). Η παρουσία υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας μπορεί να εντείνει περαιτέρω αυτή την επίδραση. Η επιμήκυνση του διαστήματος QT μπορεί να εκθέσει τους ασθενείς στον κίνδυνο θανατηφόρας κατάληξης.

Το Tasigna πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο να αναπτύξουν επιμήκυνση του QTc, όπως είναι αυτοί:

- με συγγενές σύνδρομο μακρού QT
- με μη ελεγχόμενη ή σοβαρή καρδιακή νόσο συμπεριλαμβανομένων του πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της ασταθούς στηθάγχης ή της κλινικά σημαντικής βραδυκαρδίας,
- που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες ουσίες που προκαλούν επιμήκυνση του διαστήματος QT.

Συνιστάται στενή παρακολούθηση για τυχόν επίδραση στο διάστημα QTc, καθώς και η διενέργεια αρχικού ΗΚΓ πριν από την έναρξη της θεραπείας με nilotinib και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαιμία πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Tasigna και να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αιφνίδιος θάνατος

Έχουν παρατηρηθεί όχι συχνές περιπτώσεις (0,1 έως 1%) αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς με CML σε χρόνια φάση ή επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε imatinib με παλαιότερο ιατρικό ιστορικό καρδιακής ασθένειας ή με σημαντικούς καρδιακούς παράγοντες κινδύνου. Συχνή ήταν επίσης η παρουσία νοσηρότητας σε συνδυασμό με την υποκείμενη κακοήθεια καθώς ήταν συνεπακόλουθο των φαρμακευτικών προϊόντων. Ανωμαλίες κοιλιακής επαναπόλωσης μπορεί να ήταν ενισχυτικοί παράγοντες. Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις αιφνίδιου θανάτου στη μελέτη Φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML σε χρόνια φάση.

Κατακράτηση υγρών και οίδημα

Σοβαρές μορφές κατακράτησης υγρών σχετιζόμενης με το φάρμακο όπως υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονικό οίδημα και περικαρδιακή συλλογή παρατηρήθηκαν όχι συχνά (0,1 έως 1%) σε μία μελέτη Φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML. Παρόμοια περιστατικά παρατηρήθηκαν σε αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Μη αναμενόμενη, ταχεία αύξηση του βάρους θα πρέπει να διερευνάται προσεκτικά. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nilotinib, εμφανισθούν σημεία σοβαρής κατακράτησης υγρών η αιτιολογία θα πρέπει να αξιολογείται και οι ασθενείς να λάβουν την κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2 για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό μη αιματολογικών τοξικοτήτων).

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Καρδιαγγειακά συμβάματα αναφέρθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML και παρατηρήθηκαν σε αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Σε αυτή την κλινική μελέτη με ένα διάμεσο χρόνο υπό θεραπεία 60,5 μήνες, τα καρδιαγγειακά συμβάματα Βαθμού 3-4 περιελάμβαναν περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο, (1,4% και 1,1% στα 300 mg και 400 mg nilotinib δύο φορές την ημέρα αντίστοιχα), ισχαιμική καρδιακή νόσο (2,2% και 6,1% στα 300 mg και 400 mg nilotinib δύο φορές την ημέρα αντίστοιχα) και ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα (1,1% και 2,2% στα 300 mg και 400 mg nilotinib δύο φορές την ημέρα αντίστοιχα). Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνετε η συμβουλή να ζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα αν παρουσιάσουν οξεία συμπτώματα καρδιαγγειακού συμβάματος. Η καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται και οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται ενεργά κατά τη διάρκεια την θεραπείας με nilotinib σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες. Θα πρέπει να συνταγογραφείται η κατάλληλη θεραπεία για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2 για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό μη αιματολογικών τοξικοτήτων).

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (TKI) BCR-ABL. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση.

Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με nilotinib. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με το nilotinib πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ειδική παρακολούθηση ενηλίκων ασθενών με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση

Επιλεξιμότητα για διακοπή της θεραπείας

Επιλέξιμοι ασθενείς οι οποίοι εκφράζουν επιβεβαιωμένα τα τυπικά μετάγραφα BCR-ABL e13a2/b2a2 ή e14a2/b3a2, μπορεί να ληφθούν υπ' όψη για διακοπή θεραπείας. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν τυπικά μετάγραφα BCR-ABL που να επιτρέπουν ποσοτικοποίηση των BCR-ABL, αξιολόγηση του βάθους της μοριακής ανταπόκρισης και καθορισμό πιθανής απώλειας της μοριακής ύφεσης μετά τη διακοπή της θεραπείας με nilotinib.

Παρακολούθηση των ασθενών που έχουν διακόψει τη θεραπεία

Συχνή παρακολούθηση των επιπέδων των μεταγράφων BCR-ABL σε ασθενείς επιλέξιμους για διακοπή θεραπείας πρέπει να διενεργούνται με ένα ποσοτικό διαγνωστικό έλεγχο επικυρωμένο για τη μέτρηση των επιπέδων μοριακής ανταπόκρισης με ευαισθησία τουλάχιστον MR4,5 (MR4,5=BCR-ABL/ABL \leq 0,0032% IS). Τα επίπεδα των μεταγράφων BCR-ABL πρέπει να αξιολογούνται πριν από και κατά τη διάρκεια της διακοπής της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Η απώλεια της μείζονος μοριακής ανταπόκρισης ($MMR=BCR-ABL/ABL \leq 0,1\% IS$) θα πυροδοτήσει την επανέναρξη της θεραπείας εντός 4 εβδομάδων από τη στιγμή που διαπιστώθηκε απώλεια ύφεσης. Μοριακή υποτροπή μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της φάσης χωρίς θεραπεία και τα δεδομένα μακροχρόνιας έκβασης δεν είναι ακόμη διαθέσιμα. Επομένως, είναι κρίσιμο να παρακολουθούνται συχνά τα επίπεδα μεταγραφής BCR-ABL και το πλήρες διαφορικό αιμοδιάγραμμα προκειμένου να ανιχνευθεί πιθανή απώλεια ύφεσης. (βλ. παράγραφο 4.2). Για τους ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν MMR μετά από τρεις μήνες επανέναρξης της θεραπείας, θα πρέπει να πραγματοποιείται δοκιμασία μετάλλαξης τομέα κινάσης BCR-ABL.

Εργαστηριακές εξετάσεις και παρακολούθηση

Λιπίδια αίματος

Σε μία μελέτη φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML, στο 1,1% που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 400 mg nilotinib δύο φορές την ημέρα παρουσιάστηκε αύξηση στην ολική χοληστερόλη Βαθμού 3-4. Εντούτοις δεν παρουσιάστηκαν αυξήσεις Βαθμού 3-4 στην ομάδα ημερήσιας δόσης 300 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται τα λιπιδαιμικά προφίλ να καθορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με nilotinib, να αξιολογούνται κατά τον 3^ο και 6^ο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον ετησίως κατά τη διάρκεια της χρόνιας θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2) Αν απαιτείται η χορήγηση ενός αναστολέα της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου Α (HMG CoA) (ενός παράγοντα που ελαττώνει τα λιπίδια) παρακαλούμε αναφερθείτε στην παράγραφο 4.5 πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς ορισμένοι αναστολείς της αναγωγής του του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου Α (HMG CoA) μεταβολίζονται επίσης μέσω της οδού CYP3A4.

Γλυκόζη αίματος

Σε μία μελέτη φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML, 6,9% και 7,2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 400 mg nilotinib και 300 mg nilotinib δύο φορές την ημέρα, αντίστοιχα, έδειξαν μια αύξηση στη γλυκόζη αίματος Βαθμού 3-4. Συνιστάται να αξιολογούνται τα επίπεδα γλυκόζης αίματος πριν την έναρξη της θεραπείας με Tasigna και να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της σύμφωνα με την κλινική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.2). Αν τα αποτελέσματα των ελέγχων δικαιολογούν θεραπεία, οι ιατροί θα πρέπει να ακολουθούν τις τοπικές καθιερωμένες πρακτικές και τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χορήγηση του Tasigna με παράγοντες που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (περιλαμβανομένων μεταξύ άλλων της κετοконаζόλης, της ιτρακοναζόλης, της βορικοναζόλης, της κλαριθρομυκίνης, της τελιθρομυκίνης, της ριτοναβίρης) πρέπει να αποφεύγεται. Εάν απαιτείται θεραπεία με κάποιον από αυτούς τους παράγοντες, συνιστάται, εάν είναι δυνατό, να διακόπτεται η θεραπεία με το nilotinib (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν δεν είναι δυνατή η προσωρινή διακοπή της θεραπείας ενδείκνυται η στενή παρακολούθηση του ατόμου για τυχόν επιμήκυνση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση του nilotinib με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ., φαινοτοΐνη, ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο)) είναι πιθανό να ελαττώσουν την έκθεση στο nilotinib σε κλινικά σχετικό βαθμό. Συνεπώς, σε ασθενείς που λαμβάνουν nilotinib, πρέπει να επιλέγεται η συγχορήγηση εναλλακτικών θεραπευτικών παραγόντων με μικρότερο δυναμικό επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Επίδραση της τροφής

Η βιοδιαθεσιμότητα του nilotinib αυξάνεται με την κατανάλωση τροφής. Το Tasigna δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5) και πρέπει να λαμβάνεται 2 ώρες μετά από το γεύμα. Δεν πρέπει να καταναλώνεται καμία τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη της δόσης. Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση χυμού γκρέιπ φρουτ ή άλλων τροφών που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP3A4. Για ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν τα σκληρά καψάκια, το περιεχόμενο κάθε σκληρού καψακίου μπορεί να διασπαρεί σε ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου (πουρές μήλου) και θα πρέπει να λαμβάνεται άμεσα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο από ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη τροφή εκτός από τη σάλτσα μήλου (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ηπατική δυσλειτουργία έχει μέτρια επίδραση στη φαρμακοκινητική του nilotinib. Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 200 mg nilotinib είχε ως αποτέλεσμα αυξήσεις της AUC κατά 35%, 35% και 19% σε άτομα με ήπια μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, αντίστοιχα, σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η προβλεπόμενη C_{max} σταθερής κατάστασης του nilotinib έδειξε μια αύξηση κατά 29%, 18% και 22% αντίστοιχα. Οι ασθενείς με τιμές τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) ή/και ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST) $>2,5$ (ή >5 , εάν σχετίζονται με νόσο) φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους ή/και τιμές ολικής χολερυθρίνης $>1,5$ φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες. Ο μεταβολισμός του nilotinib είναι κυρίως ηπατικός. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί συνεπώς να παρουσιάζουν αυξημένη έκθεση στο nilotinib και η θεραπεία των συγκεκριμένων ασθενών πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή (βλ. παράγραφο 4.2).

Λιπάση ορού

Έχει παρατηρηθεί αύξηση της λιπάσης ορού. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό παγκρεατίτιδας. Σε περίπτωση που οι αυξήσεις της λιπάσης συνοδεύονται από κοιλιακά συμπτώματα, η θεραπεία με nilotinib πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται υπόψη κατάλληλα διαγνωστικά μέτρα για να αποκλειστεί παγκρεατίτιδα.

Ολική γαστρεκτομή

Η βιοδιαθεσιμότητα του nilotinib μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με ολική γαστρεκτομή (βλ. παράγραφο 5.2). Θα πρέπει να εξετάζεται η συχνότερη παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Λόγω της πιθανής επανεμφάνισης του συνδρόμου λύσης όγκου, συνιστάται η αποκατάσταση της κλινικά σημαντικής αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέως πριν την έναρξη της θεραπείας με Tasigna (βλ. παράγραφο 4.8).

Λακτόζη

Τα σκληρά καψάκια Tasigna περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχουν παρατηρηθεί εργαστηριακές ανωμαλίες από ήπιες έως μέτριες παροδικές αυξήσεις αμινοτρανσφερασών και ολικής χολερυθρίνης σε παιδιά σε υψηλότερη συχνότητα από ότι σε ενήλικες, καταδεικνύοντας υψηλότερο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας στον παιδιατρικό πληθυσμό (βλ. Παράγραφο 4.8). Η ηπατική λειτουργία (επίπεδα χολερυθρίνης και ηπατικών τρανσαμινασών) θα πρέπει να παρακολουθείται μηνιαία ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι αυξήσεις της χολερυθρίνης και των ηπατικών τρανσαμινασών θα πρέπει να αντιμετωπιστούν προσωρινά, μειώνοντας τη δόση ή / και διακόπτοντας τη χορήγηση του nilotinib (βλ. Παράγραφο 4.2). Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της παρατεταμένης θεραπείας με nilotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες. Σε μία μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΜΛ, έχει τεκμηριωθεί επιβράδυνση της ανάπτυξης σε ασθενείς που έλαβαν nilotinib (βλ. Παράγραφο 4.8). Απαιτείται στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με nilotinib.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Tasigna μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες όπως η ερυθροποιητίνη ή παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) αν υπάρχει κλινική ένδειξη. Μπορεί να χορηγηθεί με υδροξυουρία ή αναγρελίδη αν υπάρχει κλινική ένδειξη.

Το nilotinib μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ με το CYP3A4 να αναμένεται να είναι ο κύριος συντελεστής στον οξειδωτικό μεταβολισμό. Το nilotinib είναι επίσης υπόστρωμα της γλυκοπρωτεΐνης P (P-gp), η οποία είναι αντλία εκροής πολλών φαρμάκων. Συνεπώς, η απορρόφηση και η επακόλουθη απέκκριση του συστηματικά απορροφημένου nilotinib μπορεί να επηρεαστεί από ουσίες που επηρεάζουν το CYP3A4 και/ή την P-gp.

Ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του nilotinib στον ορό

Η ταυτόχρονη χορήγηση του nilotinib με imatinib (ένα υπόστρωμα και μεσολαβητή της P-gp και του CYP3A4), είχε ένα ελαφρά ανασταλτικό αποτέλεσμα στο CYP3A4 και/ή την P-gp. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) του imatinib αυξήθηκε κατά 18% ως 39%. Και η AUC του nilotinib αυξήθηκε κατά 18% ως 40%. Οι μεταβολές αυτές δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντικές.

Η έκθεση στο nilotinib σε υγιείς εθελοντές τριπλασιάστηκε όταν συγχωρηγήθηκε με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 κετοκοναζόλη. Συνεπώς, η παράλληλη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4, περιλαμβανομένης της κετοκοναζόλης, ιτρακοναζόλης, βορικοναζόλης, ριτοναβίρης, κλαριθρομυκίνης και τελιθρομυκίνης πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4). Αυξημένη έκθεση στο nilotinib μπορεί επίσης να αναμένεται με τη λήψη μέτριων αναστολέων του CYP3A4. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συγχωρηγής εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων που δεν αναστέλλουν ή αναστέλλουν ελάχιστα το CYP3A4.

Ουσίες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του nilotinib στον ορό

Η ριφαμπικίνη ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 μειώνει τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) του nilotinib στο πλάσμα κατά 64% και ελαττώνει την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) του nilotinib κατά 80%. Η ριφαμπικίνη και το nilotinib δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

Η συγχωρήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ., φαινοϊόνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο) είναι επίσης πιθανό να ελαττώσει την έκθεση στο nilotinib σε κλινικά σχετικό βαθμό. Σε ασθενείς για τους οποίους ενδείκνυται η χορήγηση επαγωγέων του CYP3A4, θα πρέπει να επιλέγεται η χορήγηση εναλλακτικών παραγόντων με μικρότερη ικανότητα επαγωγής του ενζύμου.

Η διαλυτότητα του nilotinib εξαρτάται από το pH, με μικρότερη διαλυτότητα σε υψηλότερο pH. Σε υγιή άτομα που λάμβαναν esomeprazole 40 mg μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες το γαστρικό pH ήταν σημαντικά αυξημένο αλλά η απορρόφηση του nilotinib ήταν μέτρια μόνο μειωμένη (27% μείωση στη C_{max} και 34% μείωση στο AUC_{0-∞}). Το nilotinib μπορεί να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με esomeprazole ή άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων όπως χρειάζεται.

Σε μία μελέτη σε υγιή άτομα, όταν μία εφάπαξ δόση 400 mg nilotinib χορηγήθηκε 10 ώρες μετά και 2 ώρες πριν από φαμοτιδίνη, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική του nilotinib. Συνεπώς, όταν είναι αναγκαία η ταυτόχρονη χορήγηση ενός H₂ αποκλειστή, αυτός μπορεί να χορηγείται περίπου 10 ώρες πριν και περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση του Tasisign.

Στη ίδια μελέτη που περιγράφεται παραπάνω, η χορήγηση ενός αντιόξιου (υδροξείδιο αργιλίου/υδροξείδιο μαγνησίου/σιμεθικόνη) 2 ώρες πριν ή μετά από μια εφάπαξ δόση 400 mg nilotinib δεν τροποποίησε τη φαρμακοκινητική του nilotinib. Συνεπώς, αν είναι αναγκαίο, ένα αντιόξινο μπορεί να χορηγηθεί περίπου 2 ώρες πριν ή περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση του Tasisign.

Ουσίες των οποίων η συστηματική συγκέντρωση μπορεί να μεταβληθεί από το nilotinib

In vitro, το nilotinib είναι ένας σχετικά ισχυρός αναστολέας των CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 και UGT1A1 με την τιμή της σταθεράς αναστολής K_i να είναι χαμηλότερη για το CYP2C9 ($K_i=0,13$ microM).

Μια μελέτη εφάπαξ δόσης αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε υγιείς εθελοντές με 25 mg βαρφαρίνης, η οποία είναι ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP2C9, και 800 mg nilotinib δεν κατέληξε σε αλλαγές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της βαρφαρίνης ή τη φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης μετρούμενης ως χρόνος προθρομβίνης (PT) και διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (INR). Δεν υπάρχουν δεδομένα σταθερής κατάστασης. Η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκων μεταξύ nilotinib και βαρφαρίνης είναι λιγότερο πιθανή σε δόση βαρφαρίνης ως 25 mg. Εξ αιτίας της έλλειψης δεδομένων για τη σταθερή κατάσταση, συνιστάται ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών δεικτών της βαρφαρίνης (INR ή PT) μετά την έναρξη της θεραπείας με nilotinib (τουλάχιστον κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες).

Σε ασθενείς με ΧΜΛ η χορήγηση nilotinib 400 mg δύο φορές την ημέρα για 12 ημέρες αύξησε τη συστηματική έκθεση (AUC και C_{max}) της από του στόματος μιδαζολάμης (ενός υποστρώματος του CYP3A4) κατά 2,6 φορές και 2,0 φορές αντίστοιχα. Το 400 mg nilotinib είναι μέτριας ισχύος αναστολέας του CYP3A4. Ως αποτέλεσμα η συστηματική έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4 (π.χ., ορισμένοι αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου A (HMG CoA)) μπορεί να αυξηθεί όταν συγχωρηγούνται με nilotinib. Η κατάλληλη παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη για φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται στα αλφεντανίλη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φεντανύλη, σιρόλιμους και τακρόλιμους) όταν συγχωρηγούνται με nilotinib.

Αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες ουσίες που μπορεί να επιμηκύνουν το διάστημα QT

Το nilotinib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν επιμήκυνση του διαστήματος QT, περιλαμβανομένων των ασθενών που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη και σοταλόλη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να οδηγήσουν σε επιμήκυνση του QT όπως χλωροκίνη, αλοφαντρίνη, κλαριθρομυκίνη, αλοπεριδόλη, μεθαδόνη και μοξιφλοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις με τροφή

Η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα του nilotinib αυξάνονται εάν λαμβάνεται με τροφή, οδηγώντας σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2). Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση χυμού γκρέιπ φρουτ ή άλλων τροφών που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP3A4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nilotinib και ως δύο εβδομάδες μετά τη λήξη της θεραπείας.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση nilotinib σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Tasigna δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με nilotinib. Εάν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβρυο.

Εάν μια γυναίκα που λαμβάνει θεραπεία με nilotinib εξετάζει το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης, μπορεί να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με βάση τα κριτήρια επιλεξιμότητας για τη διακοπή της θεραπείας όπως περιγράφεται στις παραγράφους 4.2 και 4.4. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τις εγκυμοσύνες σε ασθενείς, ενώ επιχειρείται ύφεση χωρίς θεραπεία (TFR). Εάν σχεδιάζεται εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της φάσης TFR, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για πιθανή ανάγκη επανέναρξης της θεραπείας με nilotinib κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το nilotinib απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του nilotinib στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεδομένου ότι ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί, οι γυναίκες δε θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tasigna και 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επίδραση στη γονιμότητα σε άρρενες και θήλυς αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tasigna δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, συνιστάται οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, κόπωση, διαταραχές της όρασης ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με ενδεχόμενο αντίκτυπο στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων πρέπει να απέχουν από αυτές τις δραστηριότητες για όσο διάστημα επιμένουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω απεικονίζουν την έκθεση στο nilotinib συνολικά 279 ενηλίκων ασθενών σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθήσα Ph+ CML σε χρόνια φάση οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 300 mg nilotinib δις ημερησίως. Παρέχονται επίσης πληροφορίες ασφαλείας από μια μελέτη διακοπής της θεραπείας με Tasigna σε ασθενείς με CML που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με nilotinib ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 60,5 μήνες (εύρος 0,1-70,8 μήνες).

Οι πιο συχνές ($\geq 10\%$) μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εξάνθημα, κνησμός, κεφαλαλγία, ναυτία, κόπωση, αλωπεκία και μυαλγία και άλγος της άνω κοιλιακής χώρας. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελαφριάς έως μέτριας βαρύτητας. Δυσκοιλιότητα, ξηροδερμία, εξασθένιση, μυϊκοί σπασμοί, διάρροια, αρθραλγία, άλγος κοιλιακής χώρας, έμετος και περιφερικό οίδημα παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά ($< 10\%$ και $\geq 5\%$), ήταν ελαφριάς έως μέτριας βαρύτητας, διαχειρίσιμα και γενικά δεν απαιτήθηκε μείωση της δόσης.

Στις οφειλόμενες στη θεραπεία αιματολογικές τοξικότητες συμπεριλαμβάνεται η μυελοκαταστολή: η θρομβοπενία (18%), η ουδετεροπενία (15%) και η αναιμία (8%). Βιοχημικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (24%), υπερχολερυθριναιμία (16%), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (12%), λιπάση αυξημένη (11%), χολερυθρίνη αίματος αυξημένη (10%), υπερλγυκαιμία (4%), υπερχολεστερολαιμία (3%) και υπερτριγλυκεριδαιμία ($< 1\%$). Υπεζωκοτικές και περικαρδιακές συλλογές ανεξαρτήτως αιτιολογίας εμφανίστηκαν σε ποσοστό 2% και $< 1\%$ των ασθενών που έλαβαν nilotinib 300 mg δις ημερησίως αντίστοιχα. Αιμορραγία από το γαστρεντερικό ανεξαρτήτως αιτιολογίας αναφέρθηκε στο 3% αυτών των ασθενών.

Η μέση χρονική μεταβολή του διαστήματος QTcF από την αρχική τιμή, στη σταθερή κατάσταση ήταν 6 msec. Κανένας ασθενής δεν είχε απόλυτο QTcF > 480 msec όσο ελάμβανε το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν. Αύξηση από τα αρχικά επίπεδα του QTcF που να υπερβαίνει τα 60 msec παρατηρήθηκε σε ποσοστό $< 1\%$ των ασθενών όσο ελάμβαναν το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν. Δεν παρατηρήθηκαν αιφνίδιοι θάνατοι ή επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (παροδική ή συνεχιζόμενη). Δεν παρατηρήθηκε μείωση από τα αρχικά επίπεδα στο μέσο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν είχε LVEF $< 45\%$ κατά τη διάρκεια της θεραπείας ούτε απόλυτη μείωση στο LVEF περισσότερο από 15%.

Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκε στο 10% των ασθενών.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται με βάση τη συχνότητα εμφάνισης χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με Tasigna

Οι μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (εξαιρουμένων των μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών) που αναφέρθηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 5% των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν 300 mg nilotinib δις ημερησίως στην τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III παρατίθενται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 5\%$ όλων των ασθενών)*

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλων των βαθμών	Βαθμού 3-4
			%	%
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία	16	2
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία	14	<1
	Πολύ συχνές	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	10	1
	Συχνές	Δυσκοιλιότητα	10	0
	Συχνές	Διάρροια	9	<1
	Συχνές	Κοιλιακό άλγος	6	0
	Συχνές	Έμετος	6	0
	Συχνές	Δυσπνεία	5	0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα	33	<1
	Πολύ συχνές	Κνησμός	18	<1
	Πολύ συχνές	Αλωπεκία	10	0
	Συχνές	Ξηροδερμία	10	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυαλγία	10	<1
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί	9	0
	Συχνές	Αρθραλγία	8	<1
	Συχνές	Άλγος σε άκρο	5	<1
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	12	0
	Συχνές	Εξασθένιση	9	<1
	Συχνές	Περιφερικό οίδημα	5	<1

*Τα ποσοστά είναι στρογγυλοποιημένα προς ακέραιο αριθμό για την παρουσίαση σε αυτό τον πίνακα. Εν τούτοις ποσοστά με ακρίβεια ενός δεκαδικού ψηφίου χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση όρων με συχνότητα τουλάχιστον 5% και την κατηγοριοποίηση όρων σύμφωνα με τις κατηγορίες συχνότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ενήλικες ασθενείς στην κλινική μελέτη Φάσης III του Tasigna σε συχνότητα μικρότερη από 5% παρατίθενται στον Πίνακα 4. Όσον αφορά τις εργαστηριακές μη φυσιολογικές τιμές, έχουν αναφερθεί πολύ συχνά συμβάντα ($\geq 1/10$) που δεν περιλαμβάνονται στον Πίνακα 3. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται βάσει της κλινικής τους σχετικότητας και έχουν ταξινομηθεί στην κάθε κατηγορία κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας χρησιμοποιώντας την παρακάτω σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες ασθενείς στις κλινικές μελέτες του Tasigna (<5% όλων των ασθενών)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές:	Θυλακίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης φαρυγγίτιδας, ρινοφαρυγγίτιδας, ρινίτιδας)
Μη γνωστές:	Λοίμωξη από ερπητοϊό, καντιντίαση του στόματος, υποδόριο απόστημα, απόστημα του πρωκτού, τριχοφυτία των ποδιών, επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Συχνές:	Θήλωμα του δέρματος
Μη γνωστές:	Στοματικό θήλωμα, παραπρωτεϊναιμία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Λευκοπενία, ηωσινοφιλία, λεμφοπενία
Όχι συχνές:	Πανκυτταροπενία
Μη γνωστές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Μη γνωστές:	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Μη γνωστές:	Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Υποφωσφοραιμία (περιλαμβανομένου μειωμένου φωσφόρου στο αίμα)
Συχνές:	Σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπεργλυκαιμία, μειωμένη όρεξη, υπασβεστιαμία, υποκαλιαιμία
Όχι συχνές:	Υπερκαλιαιμία, δυσλιπιδαιμία, ουρική αρθρίτιδα
Μη γνωστές:	Υπερουριχαιμία, υπογλυκαιμία, διαταραχή όρεξης
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Αϋπνία, κατάθλιψη, άγχος
Μη γνωστές:	Αμνησία, δυσφορία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Ζάλη, υπαισθησία, περιφερική νευροπάθεια
Όχι συχνές:	Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλικό έμφρακτο, ημικρανία, παραισθησία
Μη γνωστές:	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στένωση βασικής αρτηρίας, συγκοπή, τρόμος, λήθαργος, δυσαισθησία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, υπεραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Κνησμός οφθαλμών, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία
Όχι συχνές:	Οίδημα βλεφάρων, φωτοψία, αιμορραγία του επιπεφυκότα, υπεραϊμία (σκληρού, επιπεφυκότα, οφθαλμική)
Μη γνωστές:	Περικογχικό οίδημα, βλεφαρίτιδα, πόνος του οφθαλμού, χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, επιπεφυκίτιδα αλλεργική, νόσος οφθαλμικής επιφάνειας, θαμπή όραση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές (αναφέρθηκαν στο σκέλος θεραπείας των 300 mg δις ημερησίως ή/και των 400 mg δις ημερησίως της μελέτης φάσης III)	
Συχνές:	Στηθάγχη, αρρυθμία (περιλαμβάνονται κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακές έκτακτες συστολές, βραδυκαρδία), παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, αίσθημα παλμών, έμφραγμα του μυοκαρδίου
Όχι συχνές:	Καρδιακή ανεπάρκεια, κυάνωση
Μη γνωστές:	Μειωμένο κλάσμα εξώθησης, περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα, διαστολική δυσλειτουργία, σκελικός αποκλεισμός αριστερός

Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Υπέρταση, έξαψη
Όχι συχνές:	Διαλείπουσα χωλότητα, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, αρτηριοσκλήρυνση
Μη γνωστές:	Αιμάτωμα, στένωση περιφερικής αρτηρίας
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Συχνές:	Δύσπνοια, βήχας
Όχι συχνές:	Υπεξωκοτική συλλογή
Μη γνωστές:	Δύσπνοια μετά από κόπωση, πλευρίτιδα, επίσταξη, άλγος στοματοφάρυγγα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές:	Διάταση της κοιλίας, κοιλιακή δυσφορία, δυσγευσία, μετεωρισμός
Όχι συχνές:	Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, οδοντική ευαισθησία
Μη γνωστές:	Οισοφαγικό έλκος, γαστρικό έλκος, οισοφαγικός πόνος, στοματίτιδα, ξηροστομία, εντεροκολίτιδα, αιμορροΐδες, κήλη οισοφαγικού τρήματος, αιμορραγία του ορθού, ουλίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ συχνές:	Υπερχολερυθριναιμία (περιλαμβανομένης αυξημένης χολερυθρίνης αίματος)
Συχνές:	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
Όχι συχνές:	Ίκτερος
Μη γνωστές:	Τοξική ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές:	Ερύθημα, υπεριδρωσία, μώλωπας, ακμή, δερματίτιδα (περιλαμβανομένης της αλλεργικής, της αποφολιδωτικής και της ομοιάζουσας με ακμή), νυκτερινοί ιδρώτες, έκζεμα
Όχι συχνές:	Φαρμακευτικό εξάνθημα, δερματικό άλγος
Μη γνωστές:	Πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, φλύκταινα, δερματική κύστη, σμηγματογόνος υπερπλασία, πρήξιμο του προσώπου, δερματική ατροφία, υπερτροφία δέρματος, δερματική αποφολίδωση, υπέρχρωση δέρματος, αποχρωματισμός δέρματος, υπερκεράτωση, ψωρίαση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Οστικός πόνος, οσφυαλγία, μυϊκή αδυναμία
Όχι συχνές:	Μυοσκελετικός πόνος, λαγόνιο άλγος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Μη γνωστές:	Δυσουρία, πολουρία, χρωματουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές:	Στυτική δυσλειτουργία
Μη γνωστές:	Γυναικομαστία, σκλήρυνση μαστού, μηνορραγία, οίδημα θηλών
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές:	Πυρεξία, θωρακικό άλγος (περιλαμβανομένου μη-καρδιακού θωρακικού άλγους), θωρακική δυσφορία
Όχι συχνές:	Άλγος, ρίγη, αίσθημα μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος (περιλαμβανομένης αίσθησης ζέστης, αίσθησης κρύου), αίσθημα κακουχίας
Μη γνωστές:	Οίδημα προσώπου, τοπικό οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, λιπάση αυξημένη, λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης (περιλαμβανομένης της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας και της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας) αυξημένη, ολική χοληστερόλη αυξημένη, τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα
Συχνές:	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένη αμυλάση αίματος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, αυξημένο βάρος, αυξημένη ινσουλίνη αίματος, σφαιρίνες μειωμένες
Μη γνωστές:	Αυξημένη παραθυρεοειδική ορμόνη αίματος, ινσουλίνη αίματος μειωμένη, C-πεπτιδίο αίματος μειωμένο, μειωμένο σωματικό βάρος

Οι κλινικά σχετικές ή σοβαρές μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές αιματολογικών ή βιοχημικών ελέγχων ενηλίκων ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές βαθμού 3-4*

	n=279 (%)
Αιματολογικές παράμετροι	
Μυελοκαταστολή	
- Ουδετεροπενία	12
- Θρομβοπενία	10
- Αναιμία	4
Βιοχημικές παράμετροι	
- Αυξημένη κρεατινίνη	0
- Αυξημένη λιπάση	9
- Αυξημένη SGOT (AST)	1
- Αυξημένη SGPT (ALT)	4
- Υποφωσφοραιμία	8
- Αυξημένη χολερυθρίνη (ολική)	4
- Αυξημένη γλυκόζη	7
- Αυξημένη χολιστερόλη (ολική)	0
- Αυξημένα τριγλυκερίδια	0

*Χρησιμοποιούνται ποσοστά με ακρίβεια ενός δεκαδικού ψηφίου στρογγυλοποιημένα προς ακέραιο αριθμό για την παρουσίαση σε αυτόν τον πίνακα.

Διακοπή θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με nilotinib στο πλαίσιο της επιχειρούμενης ελεύθερης θεραπείας ύφεσης (TFR) οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν μυοσκελετικά συμπτώματα συχνότερα από ό,τι πριν τη διακοπή της θεραπείας. Π.χ., μυαλγία, πόνος άκρου, οστικός πόνος, ραχιαίος πόνος, μυοσκελετικός πόνος.

Σε μια κλινική μελέτη Φάσης II σε νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση (N=190) μυοσκελετικά συμπτώματα αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια ενός χρόνου διακοπής του Tasisgna στο 24,7% έναντι 16,3% κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους υπό θεραπεία με nilotinib.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προέλθει από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Tasisgna, μέσω αυθόρμητων αναφορών βιβλιογραφικών περιστατικών, προγραμμάτων διευρυμένης πρόσβασης και κλινικών μελετών εκτός των διεθνών μελετών για την έγκριση. Καθώς αυτές οι αντιδράσεις αναφέρονται από ένα πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντα πιθανό να υπολογισθεί με αξιοπιστία η συχνότητά τους ή να τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση με την έκθεση στο nilotinib.

Πολύ συχνά: Καθυστέρηση της ανάπτυξης έχει τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν nilotinib.

Σπάνια: Περιστατικά συνδρόμου λύσης όγκου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με nilotinib.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του nilotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 2 έως <18 ετών) με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση (n=69) ερευνήθηκε σε δύο μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η συχνότητα, το είδος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν ήταν γενικά σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς. Τα επίπεδα χολερυθρίνης και ηπατικής τρανσαμινάσης θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)

Καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιατρικό πληθυσμό

Σε μία ενδιάμεση ανάλυση μελέτης σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΜΛ, με μέση έκθεση 33 μηνών σε κάθε κοόρτη (νεοδιαγνωσθείσα και με αντοχή ή δυσανεξία Ph+ CML-CP), η επιβράδυνση της ανάπτυξης (διασταύρωση δύο κύριων εκατοστημορίων από την αρχική τιμή) έχει τεκμηριωθεί σε ποσοστό 12,1%. Απαιτείται στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με nilotinib (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά εκ προθέσεως υπερδοσολογίας με nilotinib όπου απροσδιόριστος αριθμός σκληρών καψακίων Tasisa καταπόθηκαν σε συνδυασμό με αλκοόλ και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Τα περιστατικά περιλάμβαναν ουδετεροπενία, έμετο και υπνηλία. Δεν αναφέρθηκαν μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ή ηπατοτοξικότητα. Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν ως αποθεραπεία.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται και να του χορηγηθεί κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01XE08

Μηχανισμός δράσης

Το nilotinib είναι ένας ισχυρός αναστολέας της δραστηριότητας της κινάσης της τυροσίνης ABL της ογκοπρωτεΐνης BCR-ABL και σε κυτταρικές σειρές και σε πρωτογενή λευχαιμικά κύτταρα θετικά για το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας. Η ουσία συνδέεται με μεγάλη συγγένεια στο σημείο σύνδεσης ATP με τέτοιο τρόπο που καθίσταται ισχυρός αναστολέας της BCR-ABL φυσικού τύπου και διατηρεί τη δραστηριότητά της έναντι 32 από τις 33 ανθεκτικές στο imatinib μεταλλαγμένες μορφές της BCR-ABL. Ως συνέπεια αυτής της βιοχημικής δράσης, το nilotinib αναστέλλει εκλεκτικά τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση σε κυτταρικές σειρές και σε πρωτογενή λευχαιμικά κύτταρα θετικά για το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας από ασθενείς με CML. Σε μοντέλα μυών με CML, και ως μονοθεραπεία, το nilotinib μειώνει το φορτίο του όγκου και επιμηκύνει την επιβίωση μετά από χορήγηση από του στόματος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το nilotinib έχει ελάχιστη ή μηδαμινή επίδραση έναντι της πλειονότητας των άλλων πρωτεϊνικών κινασών που εξετάστηκαν, περιλαμβανομένης της Src, εξαιρουμένων των PDGF, KIT, κινασών υποδοχής της εφρίνης, τις οποίες αναστέλλει σε συγκεντρώσεις εντός του εύρους που επιτυγχάνεται μετά από χορήγηση από του στόματος στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις για τη θεραπεία της CML (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6 Προφίλ κινασών του nilotinib (φωσφορυλίωση IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Κλινική αποτελεσματικότητα

Κλινικές μελέτες σε νεοδιαγνωσθείσα CML σε χρόνια φάση

Για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα του nilotinib έναντι του imatinib διεξήχθη μια ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III σε 846 ενήλικες ασθενείς με κυτταρογενετικά επιβεβαιωμένη νεοδιαγνωσθείσα θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας CML στη χρόνια φάση. Οι ασθενείς βρισκόνταν μέσα σε έξι μήνες από τη διάγνωση και δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία, με εξαίρεση υδροξουρία ή/και αναγρελίδη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για να λάβουν nilotinib 300 mg δις ημερησίως (n=282), nilotinib 400 mg δις ημερησίως (n=281) ή imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως (n=283). Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε σύμφωνα με τη βαθμολογία κινδύνου Sokal τη στιγμή της διάγνωσης.

Τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα τρία σκέλη θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 47 έτη στα δύο σκέλη με nilotinib και 46 έτη στο σκέλος με imatinib, με το 12,8%, το 10,0% και το 12,4% των ασθενών να είναι ηλικίας ≥65 ετών στο σκέλος θεραπείας με nilotinib 300 mg δις ημερησίως, nilotinib 400 mg δις ημερησίως και imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως αντίστοιχα. Υπήρχαν ελαφρώς περισσότεροι άνδρες σε σχέση με γυναίκες ασθενείς (56,0%, 62,3% και 55,8%, στο σκέλος με nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 400 mg δις ημερησίως και imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως αντίστοιχα). Ποσοστό μεγαλύτερο του 60% όλων των ασθενών ήταν Καυκάσιοι και το 25% όλων των ασθενών ήταν Ασιάτες.

Το χρονικό σημείο για την κύρια ανάλυση δεδομένων ήταν όταν και οι 846 ασθενείς ολοκλήρωσαν 12 μήνες θεραπείας (ή διέκοψαν νωρίτερα). Οι επακόλουθες αναλύσεις απεικονίζουν χρονικά σημεία κατά τα οποία οι ασθενείς ολοκλήρωσαν 24, 36 και 48, 60 και 72 μήνες θεραπείας (ή διέκοψαν νωρίτερα). Ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία ήταν περίπου 70 μήνες στις ομάδες θεραπείας με nilotinib και 64 μήνες στις ομάδες θεραπείας με imatinib. Η διάμεση πραγματική ένταση της δόσης ήταν 593 mg/ημέρα για το nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 772 mg/ημέρα για το nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 400 mg/ημέρα για το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως. Η μελέτη συνεχίζεται.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μείζων μοριακή ανταπόκριση (MMR) στους 12 μήνες. Ως MMR ορίστηκε $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL % σύμφωνα με διεθνή κλίμακα (IS) μετρούμενη με RQ-PCR, η οποία αντιστοιχεί σε μείωση ≥ 3 log του μεταγράφου BCR-ABL σε σχέση με την τυποποιημένη έναρξη της μελέτης. Το ποσοστό MMR στους 12 μήνες ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο για το nilotinib 300 mg δις ημερησίως σε σχέση με το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως (44,3% έναντι 22,3%, $p < 0,0001$). Το ποσοστό MMR στους 12 μήνες ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά υψηλότερο για το nilotinib 400 mg δις ημερησίως σε σχέση με το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως (42,7% έναντι 22,3%, $p < 0,0001$).

Τα ποσοστά MMR στους 3, 6, 9 και 12 μήνες ήταν 8,9%, 33,0%, 43,3% και 44,3% για το nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 5,0%, 29,5%, 38,1% και 42,7% για το nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 0,7%, 12,0%, 18,0% και 22,3% για το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως.

Τα ποσοστά MMP στους 12, 24, 36, 48, 60 και 72 μήνες παρουσιάζονται στον Πίνακα 7

Πίνακας 7 ποσοστό MMR

	Nilotinib 300 mg δις ημερησίως n=282 (%)	Nilotinib 400 mg δις ημερησίως n=281 (%)	Imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως n=283 (%)
MMR στους 12 μήνες			
Ανταπόκριση (95% CI)	44,3 ¹ (38,4,50,3)	42,7 ¹ (36,8, 48,7)	22,3 (17,6, 27,6)
MMR στους 24 μήνες			
Ανταπόκριση (95% CI)	61,7 ¹ (55,8,67,4)	59,1 ¹ (53,1, 64,9)	37,5 (31,8, 43,4)
MMR στους 36 μήνες²			
Ανταπόκριση (95% CI)	58,5 ¹ (52,5, 64,3)	57,3 ¹ (51,3, 63,2)	38,5 (32,8, 44,5)
MMR στους 48 μήνες³			
Ανταπόκριση (95% CI)	59,9 (54,0, 65,7)	55,2 (49,1, 61,1)	43,8 (38,0, 49,8)
MMR στους 60 μήνες⁴			
Ανταπόκριση (95% CI)	62,8 (56,8, 68,4)	61,2 (55,2, 66,9)	49,1 (43,2, 55,1)
MMR στους 72 μήνες⁵			
Ανταπόκριση (95% CI)	52,5 (46,5, 58,4)	57,7 (51,6, 63,5)	41,7 (35,9, 47,7)

¹ Δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) τιμή -p για το ποσοστό ανταπόκρισης (έναντι imatinib 400 mg) $< 0,0001$

² Μόνο ασθενείς σε MMR σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο περιλαμβάνονται ως ανταποκρινόμενοι για αυτό το χρονικό σημείο. Συνολικά 199 (35,2%) όλων των ασθενών ήταν μη αξιολογίσιμοι για MMR στους 36 μήνες (87 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως και 112 στην ομάδα του imatinib) εξαιτίας χαμένων/μη αξιολογήσιμων εκτιμήσεων PCR (n=17), άτυπων μεταγράφων στην αρχική φάση (n=7), ή διακοπή πριν από το χρονικό σημείο των 36 μηνών (n=175).

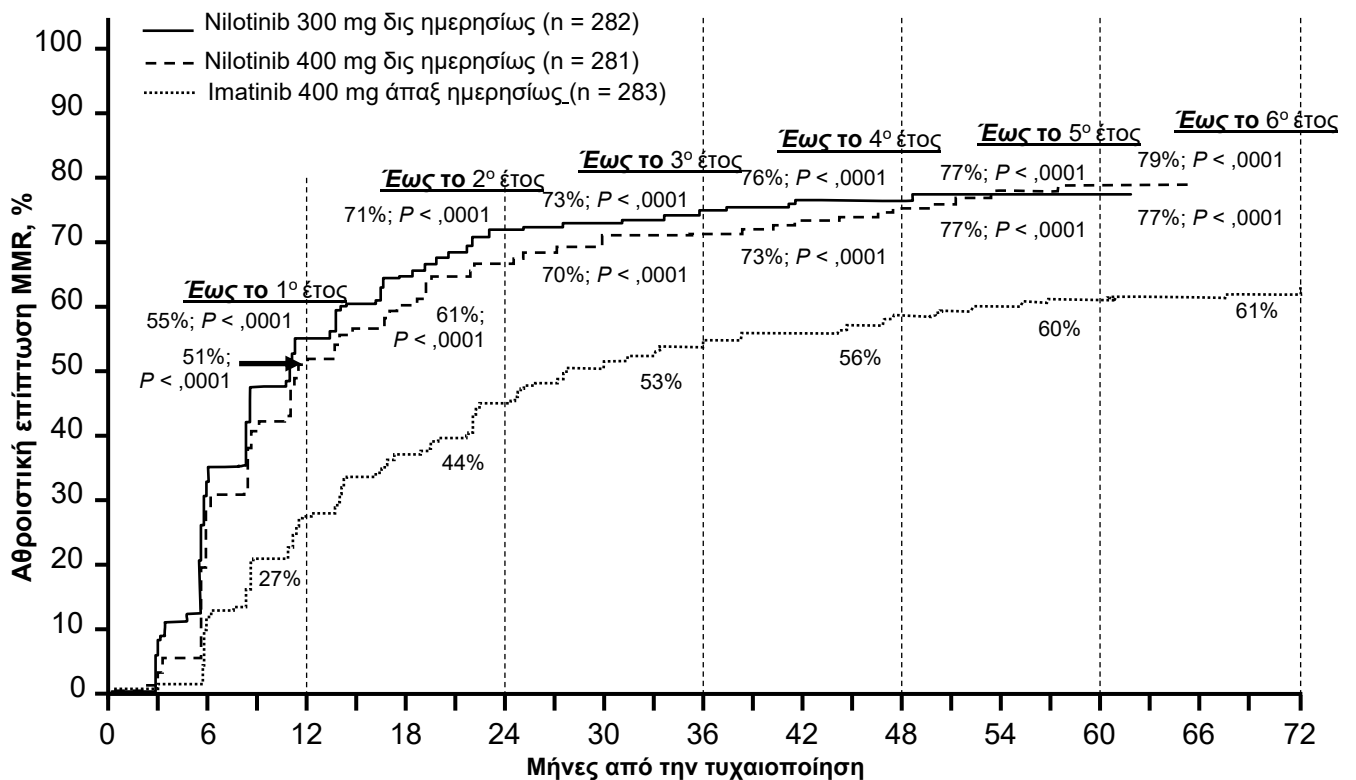
³ Μόνο ασθενείς σε MMR σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο περιλαμβάνονται ως ανταποκρινόμενοι για αυτό το χρονικό σημείο. Συνολικά 305 (36,1%) από όλους τους ασθενείς ήταν μη αξιολογίσιοι για MMR στους 48 μήνες (98 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 88 στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 119 στην ομάδα του imatinib) εξαιτίας χαμένων/μη αξιολογήσιμων εκτιμήσεων PCR (n=18), άτυπων μεταγράφων στην αρχική φάση (n=8), ή διακοπή πριν από το χρονικό σημείο των 48 μηνών (n=279).

⁴ Μόνο ασθενείς σε MMR σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο περιλαμβάνονται ως ανταποκρινόμενοι για αυτό το χρονικό σημείο. Συνολικά 332 (38,1%) όλων των ασθενών ήταν μη αξιολογίσιοι για MMR στους 60 μήνες (99 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως 93 στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 130 στην ομάδα του imatinib) εξαιτίας χαμένων/μη αξιολογήσιμων εκτιμήσεων PCR (n=9), άτυπων μεταγράφων στην αρχική φάση (n=8), ή διακοπή πριν από το χρονικό σημείο των 60 μηνών (n=305).

⁵ Μόνο ασθενείς σε MMR σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο περιλαμβάνονται ως ανταποκρινόμενοι για αυτό το χρονικό σημείο. Συνολικά 395 (46,7%) όλων των ασθενών ήταν μη αξιολογίσιοι για MMR στους 72 μήνες (130 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως 110 στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 155 στην ομάδα του imatinib) εξαιτίας χαμένων/μη αξιολογήσιμων εκτιμήσεων PCR (n=25), άτυπων μεταγράφων στην αρχική φάση (n=8), ή διακοπή πριν από το χρονικό σημείο των 72 μηνών (n=362).

Τα ποσοστά MMR ανά διαφορετικά χρονικά σημεία (περιλαμβανομένων των ασθενών που επέτυχαν MMR σε αυτά τα χρονικά σημεία ή νωρίτερα ως ανταποκρινόμενοι) παρουσιάζονται στην αθροιστική επίπτωση MMR (βλ. Εικόνα 1).

Εικόνα 1 Αθροιστική επίπτωση MMR



Για όλες τις ομάδες κινδύνου Sokal τα ποσοστά MMR παρέμειναν συνεχώς υψηλότερα στις δύο ομάδες του nilotinib από ότι στην ομάδα του imatinib σε όλα τα χρονικά σημεία.

Σε μια αναδρομική ανάλυση, το 91%(234/258) των ασθενών σε nilotinib 300 mg δις ημερησίως επέτυχαν επίπεδα BCR-ABL \leq 10% στους 3 μήνες της θεραπείας σε σύγκριση με το 67% (176/264) των ασθενών σε imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς με επίπεδα BCR-ABL \leq 10% στους 3 μήνες της θεραπείας έδειξαν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση στους 72 μήνες σε σύγκριση με αυτούς που δεν επέτυχαν αυτό το επίπεδο μοριακής ανταπόκρισης (94,5% έναντι 77,1% αντίστοιχα [p=0,0005]).

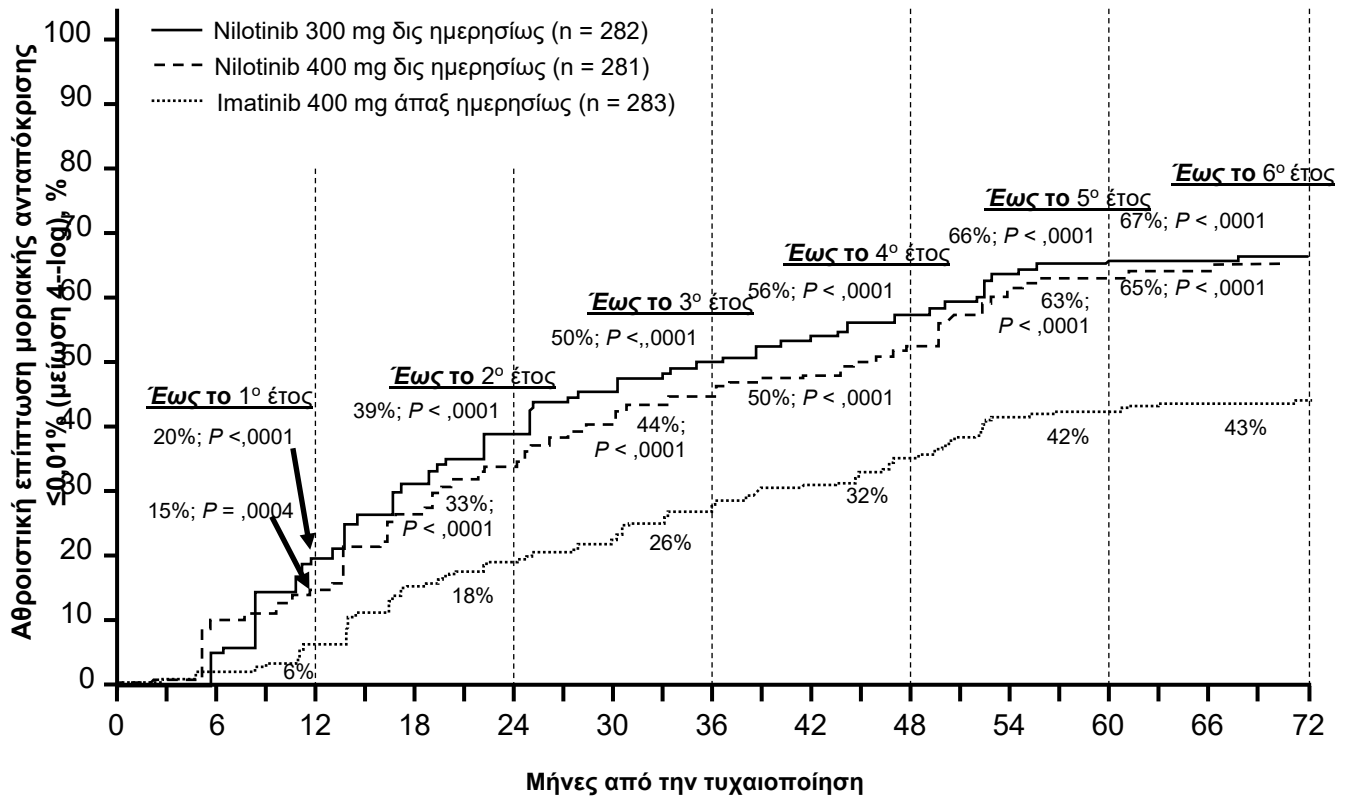
Με βάση την ανάλυση Kaplan-Meier του χρόνου έως την πρώτη MMR η πιθανότητα επίτευξης MMR σε διαφορετικά χρονικά σημεία ήταν υψηλότερη για το nilotinib στα 300 mg και 400 mg δις ημερησίως σε σχέση με το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως (HR=2,17 και διαστρωματωμένο log-rank p<0,0001 ανάμεσα στο nilotinib 300 mg δις ημερησίως και το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως, HR=1,88 και διαστρωματωμένο log-rank p<0,0001 ανάμεσα στο nilotinib 400 mg δις ημερησίως και το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως).

Η αναλογία ασθενών που είχαν μοριακή ανταπόκριση \leq 0,01% και \leq 0,0032% σύμφωνα με το IS σε διαφορετικά χρονικά σημεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 και η αναλογία των ασθενών που είχαν μοριακή ανταπόκριση \leq 0,01% και \leq 0,0032% σύμφωνα με το IS ανά διαφορετικό χρονικό σημείο παρουσιάζονται στις Εικόνες 2 και 3. Μοριακή ανταπόκριση \leq 0,01% και \leq 0,0032% σύμφωνα με το IS αντιστοιχεί σε μείωση των μεταγράφων BCR-ABL κατά \geq 4 log και \geq 4,5 log αντίστοιχα από ένα καθορισμένο αρχικό επίπεδο.

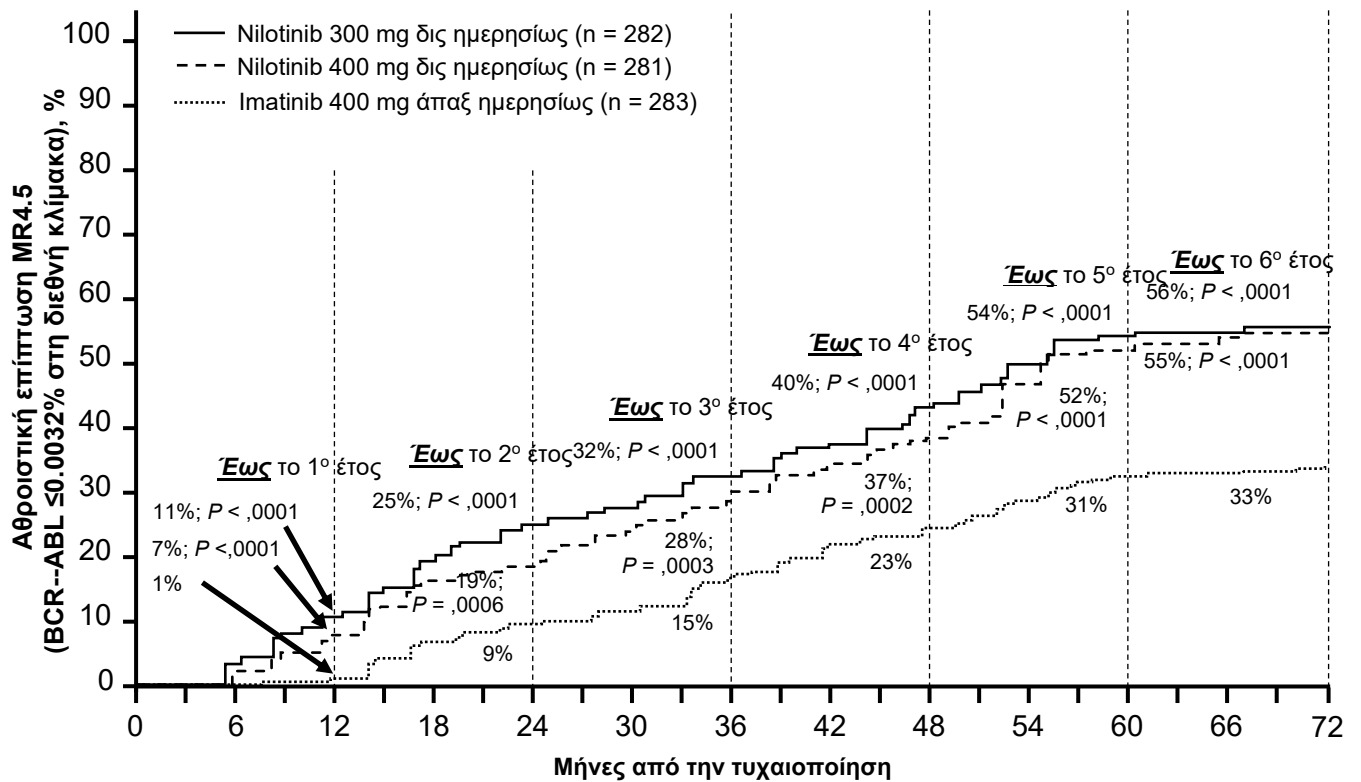
Πίνακας 8 Αναλογίες ασθενών που είχαν μοριακή ανταπόκριση \leq 0,01% (μείωση 4 log) και \leq 0,0032% (μείωση 4,5 log)

	Nilotinib 300 mg δις ημερησίως n=282 (%)		Nilotinib 400 mg δις ημερησίως n=281 (%)		Imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως n=283 (%)	
	\leq 0,01%	\leq 0,0032%	\leq 0,01%	\leq 0,0032%	\leq 0,01%	\leq 0,0032%
Στους 12 μήνες	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
Στους 24 μήνες	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
Στους 36 μήνες	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
Στους 48 μήνες	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
Στους 60 μήνες	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
Στους 72 μήνες	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Εικόνα 2 Αθροιστική επίπτωση μοριακής ανταπόκρισης $\leq 0,01\%$ (μείωση 4-log)



Εικόνα 3 Αθροιστική επίπτωση μοριακής ανταπόκρισης $\leq 0,0032\%$ (μείωση 4.5 log)



Με βάση τις εκτιμήσεις της διάρκειας της πρώτης MMR του Kaplan-Meier, τα ποσοστά των ασθενών που διατηρούσαν την ανταπόκριση μετά από 72 μήνες μεταξύ αυτών που πέτυχαν MMR ήταν 92,5% (95% CI: 88,6-96,4%) στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 92,2% (95% CI: 88,5-95,9%) στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 88,0% (95% CI: 83,0-93,1%) στην ομάδα του imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως.

Ως πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR) ορίστηκε το 0% Ph+ μεταφάσεις στον μυελό των οστών με βάση αξιολόγηση τουλάχιστον 20 μεταφάσεων. Το καλύτερο ποσοστό CCyR έως τους 12 μήνες (συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που πέτυχαν CCyR στο χρονικό σημείο των 12 μηνών ή πριν από αυτό ως ανταποκρινόμενοι) ήταν στατιστικά υψηλότερο για το nilotinib 300 mg και 400 mg δις ημερησίως σε σχέση με το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως, βλ. Πίνακα 9.

Το ποσοστό της CCyR έως τους 24 μήνες (συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που πέτυχαν CCyR στο χρονικό σημείο των 24 μηνών ή πριν από αυτό ως ανταποκρινόμενοι) ήταν στατιστικά υψηλότερο και για τις δύο ομάδες την nilotinib 300 mg δις ημερησίως και την 400mg δις ημερησίως σε σύγκριση με την ομάδα του imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως.

Πίνακας 9 Βέλτιστο ποσοστό πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (CCyR)

	Nilotinib) 300 mg δις ημερησίως n=282 (%)	Nilotinib 400 mg δις ημερησίως n=281 (%)	Imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως n=283 (%)
Έως τους 12 μήνες			
Ανταπόκριση (95% CI)	80,1 (75,0, 84,6)	77,9 (72,6, 82,6)	65,0 (59,2, 70,6)
Χωρίς ανταπόκριση	19,9	22,1	35,0
p-τιμή ελέγχου CMH για ποσοστό ανταπόκρισης (έναντι. imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως)	<0,0001	0,0005	
Έως τους 24 μήνες			
Ανταπόκριση (95% CI)	86,9 (82,4, 90,6)	84,7 (79,9, 88,7)	77,0 (71,7, 81,8)
Χωρίς ανταπόκριση	13,1	15,3	23,0
p-τιμή ελέγχου CMH για ποσοστό ανταπόκρισης (έναντι. imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως)	0,0018	0,0160	

Με βάση τις εκτιμήσεις του Kaplan-Meier, τα ποσοστά των ασθενών που διατηρούσαν την ανταπόκριση για 72 μήνες μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν CCyR ήταν 99,1% (95% CI: 97,9-100%) στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) στην ομάδα του imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως.

Εξέλιξη σε επιταχυνόμενη φάση (AP) ή βλαστική κρίση(BC) υπό θεραπεία ορίζεται ως ο χρόνος από την ημέρα της τυχαιοποίησης έως την πρώτη εξέλιξη της νόσου σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση ή θάνατο σχετιζόμενο με τη CML. Εξέλιξη σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση υπό θεραπεία παρατηρήθηκε σε συνολικά 17 ασθενείς: 2 ασθενείς σε nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 3 ασθενείς σε nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 12 ασθενείς σε imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως. Τα υπολογιζόμενα ποσοστά των ελευθερών εξέλιξης ασθενών, προς επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση στους 72 μήνες ήταν 99,3%, 98,7% και 95,2% αντίστοιχα. (HR=0,1599 και τιμή p=0,0059 για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ nilotinib 300 mg δις ημερησίως και imatinib άπαξ ημερησίως, HR=0,2457 και τιμή p=0,0185 για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ nilotinib 400 mg δις ημερησίως και imatinib άπαξ ημερησίως). Δεν αναφέρθηκαν νέα περιστατικά εξέλιξης σε επιταχυνόμενη φάση (AP)/βλαστική κρίση(BC) υπό θεραπεία από την ανάλυση των 2 ετών.

Συμπεριλαμβανομένης της κλωνικής εξέλιξης ως κριτήριο για εξέλιξη, συνολικά 25 ασθενείς εξελίχθηκαν σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση υπό θεραπεία ως την ημέρα αποκοπής, (3 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 5 στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 17 στην ομάδα του imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως). Τα εκτιμώμενα ποσοστά των ελεύθερων εξέλιξης ασθενών, προς επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση συμπεριλαμβανομένης της κλωνικής εξέλιξης στους 72 μήνες ήταν 98,7%, 97,9% και 93,2%, αντίστοιχα (HR=0,1626 και τιμή p=0,0009 για διαστρωματωμένη δοκιμασία log-rank μεταξύ nilotinib 300 mg δις ημερησίως και imatinib άπαξ ημερησίως, HR=0,2848 και τιμή p=0,0085 για διαστρωματωμένη δοκιμασία log-rank μεταξύ nilotinib 400 mg δις ημερησίως και imatinib άπαξ ημερησίως).

Συνολικά 55 ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια τη θεραπείας ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά τη διακοπή της θεραπείας. (21 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 11 στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 23 στην ομάδα του imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως). Είκοσι-έξι (26) από αυτούς τους 55 θανάτους συνδέονταν με τη CML (6 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 4 στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις ημερησίως και 16 στην ομάδα του imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως). Τα εκτιμώμενα ποσοστά ζώντων ασθενών στους 72 μήνες ήταν 91,6%, 95,8% και 91,4%, αντίστοιχα (HR=0,8934 και τιμή p=0,7085 για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ nilotinib 300 mg δις ημερησίως και imatinib, HR=0,4632 και τιμή p=0,0314 για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ nilotinib 400 mg δις ημερησίως και imatinib). Λαμβάνοντας υπ' όψη μόνο τους σχετιζόμενους με την CML θανάτους ως συμβάματα, τα εκτιμώμενα ποσοστά συνολικής επιβίωσης στους 72 μήνες ήταν 97,7%, 98,5% και 93,9% αντίστοιχα (HR=0,3694 και τιμή p=0,0302 για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ nilotinib 300 mg δις ημερησίως και imatinib, HR=0,2433 και τιμή p=0,0061 για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ nilotinib 400 mg δις ημερησίως και imatinib).

Διακοπή της θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+_CML σε χρόνια φάση οι οποίοι έλαβαν Tasigna ως θεραπεία πρώτης γραμμής και οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή αντίδραση

Σε μια ανοικτή μελέτη ενός σκέλους, 215 ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) σε χρόνια φάση υπό θεραπεία πρώτης γραμμής με nilotinib για ≥ 2 χρόνια οι οποίοι επέτυχαν MR4,5 όπως μετρήθηκε με τη δοκιμασία MolecularMD MRDx BCR-ABL εντάχθηκαν ώστε να συνεχίσουν τη θεραπεία με nilotinib για επιπλέον 52 εβδομάδες (φάση παγίωσης nilotinib). 190 από τους 215 ασθενείς (88,4%) εισήλθαν στην φάση ελεύθερης θεραπείας ύφεσης (TFR) αφού είχαν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση κατά τη φάση παγίωσης όπως αυτή ορίζεται από τα παρακάτω κριτήρια:

- Οι 4 τελευταίες τριμηνιαίες αξιολογήσεις (που λαμβάνονται κάθε 12 εβδομάδες) ήταν τουλάχιστον MR4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), και διατηρήθηκαν για ένα χρόνο
- Η τελευταία αξιολόγηση είναι MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- Όχι περισσότερες από δύο αξιολογήσεις να είναι μεταξύ MR4,0 and MR4,5 (0,0032% IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS).

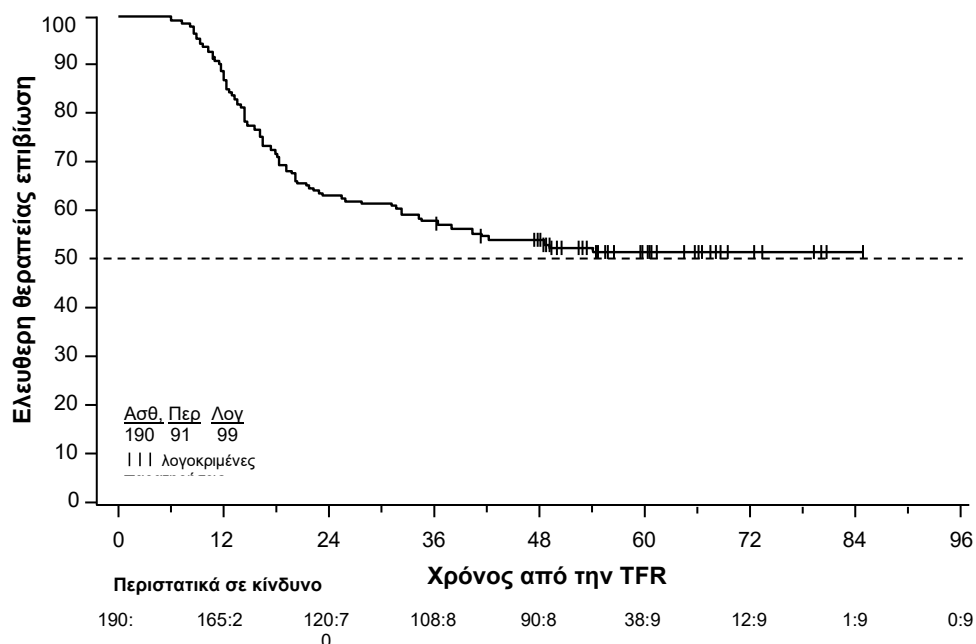
Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών σε MMR σε 48 εβδομάδες μετά την έναρξη της φάσης TFR (θεωρώντας κάθε ασθενή για τον οποίον απαιτήθηκε επανέναρξη της θεραπείας ως μη ανταποκρινόμενο). Από τους 190 ασθενείς που εισήλθαν στην φάση TFR, 98 ασθενείς (51,6% [95% CI: 44,2, 58,9]) ήταν σε MMR στις 48 εβδομάδες.

Ογδόντα οκτώ ασθενείς (46,3%) διέκοψαν τη φάση TFR λόγω απώλειας της MMR, και 1 (0,5%) 1 (0,5%) και 3 ασθενείς (1,6%) λόγω θανάτου από άγνωστη αιτία, απόφασης θεράποντος ιατρού και απόφασης του ασθενούς αντίστοιχα. Από τους 88 αυτούς ασθενείς, 86 ασθενείς (98,8%) ανέκτησαν την MMR, (ένας ασθενής διέκοψε οριστικά τη μελέτη λόγω απόφασής του) και 76 ασθενείς (88,4%) επανέκτησαν MR4,5 ως την ημερομηνία αποκοπής.

Ο εκτιμώμενος από το Kaplan-Meier (KM) διάμεσος χρόνος για την επανάκτηση της MMR και MR4,5 ήταν 7,9 εβδομάδες (95% CI: 5,1 8,0) και 13,1 εβδομάδες (95% CI: 12,3, 15,7), αντίστοιχα. Τα εκτιμώμενα από το KM ποσοστά MMR και MR4,5 στις 24 εβδομάδες από την επανέναρξη της θεραπείας ήταν 98,8% (95% CI: 94,2, 99,9) και 90,9% (95% CI: 83,2, 96,0), αντίστοιχα.

Η εκτιμώμενη από το KM διάμεση χωρίς θεραπεία επιβίωση treatment-free survival (TFS) δεν έχει ακόμη επιτευχθεί (Εικόνα 4), 99 από τους 190 ασθενείς (52,1%) δεν είχαν περιστατικό TFS.

Εικόνα 4 Kaplan-Meier εκτίμηση της επιβίωσης χωρίς θεραπεία μετά την έναρξη της TFR (πλήρης ανάλυση)



Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nilotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς με Ph+ CML σε χρόνια φάση ερευνήθηκε σε δύο μελέτες. Συνολικά 69 παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 2 έως <18 ετών) με είτε νεοδιαγνωσθείσα Ph+ CML σε χρόνια φάση (n=25) ή με ανθεκτικότητα στο imatinib/dasatinib ή με Ph+ CML σε χρόνια φάση και με δυσανεξία στο imatinib (n=44) έλαβαν θεραπεία με nilotinib σε δόση 230 mg/m² δις ημερησίως, στρογγυλοποιημένη προς την πλησιέστερη δόση 50 mg (έως μία μέγιστη εφάπαξ δόση των 400 mg).

Στον συνολικό πληθυσμό ασθενών με CML η μέση πραγματική δόση ήταν 435,5 mg/m²/day (εύρος: 149 έως 517 mg/m²/day) και η μέση σχετική δόση ήταν 94,7% (εύρος: 32 έως 112%). Σαράντα ασθενείς (58%) είχαν σχετική δόση ανώτερη του 90%. Ο διάμεσος χρόνος θεραπείας με nilotinib ήταν 13,8 μήνες (εύρος: 0,7-30,9 μήνες).

Σε ασθενείς με CML που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα ή δυσανεξία, το ποσοστό μείζονος μοριακής ανταπόκρισης MMR; BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) ήταν 40,9% (95% CI: 26,3, 56,8) στους 12 κύκλους, με 18 ασθενείς σε MMR. Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML, το αθροιστικό ποσοστό MMR ήταν 60,0% (95% CI: 38,7, 78,9) στους 12 κύκλους, με 15 ασθενείς να επιτυγχάνουν MMR. Σε ασθενείς με CML που παρουσίαζαν ανθεκτικότητα ή δυσανεξία, το αθροιστικό ποσοστό MMR ήταν 47,7% έως τον κύκλο 12. Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML, το αθροιστικό ποσοστό MMR 64,0% έως τον κύκλο 12.

Μεταξύ των 21 ασθενών με CML που παρουσίαζαν ανθεκτικότητα ή δυσανεξία και ήταν σε MMR σε οποιαδήποτε στιγμή της θεραπείας, ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη MMR ήταν 2,7 μήνες (95% CI: 0,03, 5,55). Για τους 17 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML που επέτυχαν MMR, ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη MMR ήταν 5,55 μήνες (95% CI: 5,52, 5,75).

Μεταξύ των ασθενών με CML που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα ή δυσανεξία, το ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS (MR4,0) έως την ημερομηνία αποκοπής ήταν 11,4%, ενώ 4,5% των ασθενών επέτυχαν BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS (MR4,5). Μεταξύ των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, το ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν MR4,0 ήταν 32% ενώ το 28% επέτυχαν MR4,5.

Κανένας από τους 21 ασθενείς με CML που παρουσίαζαν ανθεκτικότητα ή δυσανεξία και ήταν σε MMR υπό θεραπεία δεν είχε επιβεβαιωμένη απώλεια της MMR. Μεταξύ των 17 νεοδιαγνωσθέντων ασθενών που επέτυχαν MMR, ένας ασθενής είχε επιβεβαιωμένη απώλεια MMR (ο ασθενής απώλεσε την CHR εξαιτίας αύξησης στον αριθμό των βασεόφιλων, εντούτοις δεν εξελίχθηκε σε AP/BC).

Ένας ασθενής με CML που παρουσίαζε ανθεκτικότητα ή δυσανεξία εξελίχθηκε σε AP/BC μετά από περίπου 10 μήνες υπό θεραπεία.

Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της θεραπείας και στίς δύο μελέτες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του nilotinib επιτυγχάνονται 3 ώρες μετά από χορήγηση από του στόματος. Η απορρόφηση του nilotinib μετά από χορήγηση από του στόματος ήταν περίπου 30%. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του nilotinib δεν έχει καθοριστεί. Σε σύγκριση με ένα από του στόματος πόσιμο διάλυμα (με pH 1,2 έως 1,3), η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του καψακίου nilotinib είναι περίπου 50%. Σε υγιείς εθελοντές, η C_{max} και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης του nilotinib στον ορό σε συνάρτηση με τον χρόνο (AUC) αυξάνονται κατά 112% και 82% αντίστοιχα, σε σχέση με καταστάσεις νηστείας, όταν το Tasigna χορηγείται με τροφή. Η χορήγηση του Tasigna 30 λεπτά ή 2 ώρες μετά από την κατανάλωση τροφής αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα του nilotinib κατά 29% και 15% αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Η απορρόφηση του nilotinib (σχετική βιοδιαθεσιμότητα) θα μπορούσε να ελαττωθεί κατά περίπου 48% και 22% σε ασθενείς με ολική γαστρεκτομή και μερική γαστρεκτομή, αντίστοιχα.

Κατανομή

Η αναλογία αίματος προς πλάσμα του nilotinib είναι 0,71. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 98% βάσει πειραμάτων *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός

Οι κύριες μεταβολικές οδοί που εντοπίστηκαν σε υγιείς εθελοντές είναι η οξείδωση και η υδροξυλίωση. Το nilotinib είναι το κύριο στοιχείο που κυκλοφορεί στον ορό. Κανένας από τους μεταβολίτες δεν συμβάλλει σημαντικά στη φαρμακολογική δράση του nilotinib. Το nilotinib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, με ενδεχόμενη ελάχιστη συμβολή του CYP2C8.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ δόση ραδιοσημασμένου nilotinib σε υγιείς εθελοντές, περισσότερο από το 90% της δόσης απομακρύνθηκε εντός 7 ημερών, κυρίως στα κόπρανα (94% της δόσης). Το αμετάβλητο nilotinib αντιστοιχούσε στο 69% της δόσης.

Η φαινομενική ημιζωή για την απομάκρυνση που υπολογίστηκε από τη φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων με χορήγηση άπαξ ημερησίως ήταν περίπου 17 ώρες. Η διακύμανση των παραμέτρων φαρμακοκινητικής του nilotinib μεταξύ των ασθενών ήταν μέτρια προς υψηλή.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στο nilotinib σε σταθερή κατάσταση ήταν δοσοεξαρτώμενη, με λιγότερο από αναλογικές προς τις δόσεις αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης σε επίπεδα δόσης υψηλότερα από 400 mg χορηγούμενα σε συχνότητα άπαξ ημερησίως. Η ημερήσια συστηματική έκθεση στο nilotinib σε δόση 400 mg δις ημερησίως σε σταθερή κατάσταση ήταν κατά 35% υψηλότερη απ' ό,τι με τη δόση των 800 mg άπαξ ημερησίως. Συστηματική έκθεση (AUC) σε nilotinib σε σταθερή κατάσταση σε επίπεδο δόσης 400 mg δις ημερησίως ήταν περίπου 13,4% υψηλότερη σε σχέση με επίπεδο δόσης 300 mg δις ημερησίως. Η μέση κατώτατη και ανώτατη συγκέντρωση nilotinib μέσα σε 12 μήνες ήταν περίπου 15,7% και 14,8% υψηλότερη μετά από 400 mg δις ημερησίως χορήγηση της δόσης σε σχέση με 300 mg δις ημερησίως. Δεν καταγράφηκε σχετική αύξηση της έκθεσης στο nilotinib όταν η δόση αυξήθηκε από 400 mg δις ημερησίως στα 600 mg δις ημερησίως.

Η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε κατά κύριο λόγο μέχρι την ημέρα 8. Μια αύξηση της έκθεσης του ορού στο nilotinib μεταξύ της πρώτης δόσης και της σταθερής κατάστασης ήταν περίπου διπλάσια για τη δόση άπαξ ημερησίως και 3,8 φορές υψηλότερη για τη δόση δις ημερησίως.

Βιοδιαθεσιμότητα/μελέτες βιοδιαθεσιμότητας

Εφάπαξ χορήγηση δόσης 400 mg nilotinib με χρήση 2 σκληρών καψακίων των 200 mg κατά την οποία το περιεχόμενο κάθε σκληρού καψακίου διαλύθηκε σε ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου, αποδείχθηκε ισοδύναμη με εφάπαξ χορήγηση δόσης 2 άθικτων σκληρών καψακίων 200 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μετά τη χορήγηση nilotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς σε δόση 230 mg/m² δις ημερησίως, στρογγυλοποιημένη προς την πλησιέστερη δόση 50 mg (έως μία μέγιστη εφάπαξ δόση των 400 mg), η έκθεση κατά τη σταθερή κατάσταση και η κάθαρση του nilotinib βρέθηκε ότι είναι παρόμοια (εντός διπλασιασμού) με των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 400 mg δις ημερησίως. Η φαρμακοκινητική έκθεση στο nilotinib μετά από εφάπαξ χορήγηση ή μετά από πολλαπλές χορηγήσεις εμφανίστηκε συγκρίσιμη μεταξύ παιδιατρικών ασθενών από 2 ετών έως <10 ετών και από ≥10 ετών έως <18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το nilotinib έχει αξιολογηθεί σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, φωτοτοξικότητας και καρκινογένεσης (σε αρουραίους και ποντικούς).

Φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας

Το nilotinib δεν επέδρασε στο ΚΝΣ ή τις αναπνευστικές λειτουργίες. Μελέτες καρδιακής ασφάλειας *in vitro* κατέδειξαν προκλινικό σήμα για επιμήκυνση του διαστήματος QT, βάσει αποκλεισμού των διαύλων hERG και επιμήκυνσης της διάρκειας του δυναμικού της ενέργειας σε απομονωθείσες καρδιές κουνελιών από το nilotinib. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στις μετρήσεις ΗΚΓ σε σκύλους ή πιθήκους που έλαβαν θεραπεία διάρκειας έως 39 εβδομάδων ή σε ειδικές μελέτες τηλεμετρίας σε σκύλους.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σκύλους διάρκειας έως 4 εβδομάδων και σε πιθήκους cynomolgus διάρκειας έως 9 μηνών κατέδειξαν το ήπαρ ως το πρωταρχικό όργανο-στόχο της τοξικότητας του nilotinib. Στις μεταβολές συμπεριλαμβάνονταν αυξημένη δραστηριότητα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης και ιστοπαθολογικά ευρήματα (κυρίως υπερπλασία/υπερτροφία των κολποειδών και των κυττάρων Kupffer, υπερπλασία του χοληδόχου πόρου και περιτυλαία ίνωση). Γενικά, οι μεταβολές των παραμέτρων κλινικής χημείας ήταν πλήρως αναστρέψιμες μετά από περίοδο ανάρρωσης τεσσάρων εβδομάδων και οι ιστολογικές μεταβολές έδειξαν μερική αναστρεψιμότητα. Οι εκθέσεις στα χαμηλότερα επίπεδα δόσης στα οποία παρατηρήθηκαν οι επιδράσεις στο ήπαρ ήταν χαμηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο σε δόση 800 mg/ημέρα. Σε ποντικούς ή αρουραίους που έλαβαν θεραπεία για έως 26 εβδομάδες παρατηρήθηκαν μόνο μικρής βαρύτητας μεταβολές στο ήπαρ. Σε ποντικούς, σκύλους και πιθήκους παρατηρήθηκαν κυρίως αναστρέψιμες αυξήσεις των επιπέδων χοληστερόλης.

Μελέτες γονοτοξικότητας

Μελέτες γονοτοξικότητας σε βακτηριακά συστήματα *in vitro* και σε συστήματα θηλαστικών *in vitro* και *in vivo* με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση δεν αποκάλυψαν ενδείξεις μεταλλαξιόγνου δράσης του nilotinib.

Μελέτες καρκινογένεσης

Στη διάρκεια 2 ετών μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, το κύριο όργανο στόχος για μη νεοπλασματικές βλάβες ήταν η μήτρα (διάταση, αγγειεκτασία, υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων, φλεγμονή και/ή υπερπλασία του επιθηλίου). Δεν υπήρξε ένδειξη με τη χορήγηση nilotinib στα 5, 15 και 40 mg/kg/ημέρα. Οι εκθέσεις (καθοριζόμενες ως περιοχή κάτω από την καμπύλη AUC) στο υψηλότερο επίπεδο δόσης αντιπροσώπευαν περίπου 2πλάσια έως 3πλάσια ανθρώπινη ημερήσια έκθεση στη σταθερή κατάσταση (με βάση την AUC) στο nilotinib σε δόση 800 mg/ημέρα.

Στη διάρκεια 26 εβδομάδων μελέτη καρκινογένεσης σε ποντικούς Tg.rasH2, στην οποία το nilotinib χορηγήθηκε σε 30, 100 και 300 mg/kg/ημέρα, ανιχνεύθηκαν δερματικά θηλώματα/καρκινώματα στα 300 mg/kg τα οποία αντιπροσωπεύουν περίπου 30 με 40 φορές την ανθρώπινη έκθεση (με βάση την AUC) στη μέγιστη εγκεκριμένη δόση των 800 mg/ημέρα (η οποία χορηγείται ως 400 mg δύο φορές την ημέρα). Το επίπεδο όπου δεν παρατηρείται καμία επίδραση για τις δερματικές νεοπλασματικές βλάβες ήταν 100 mg/kg/ημέρα τα οποία αντιπροσωπεύουν περίπου 10 με 20 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη μέγιστη εγκεκριμένη δόση των 800 mg/ημέρα (η οποία χορηγείται ως 400 mg δύο φορές την ημέρα). Τα κυριότερα όργανα στόχοι για μη νεοπλασματικές βλάβες ήταν το δέρμα (επιδερμική υπερπλασία), τα αναπτυσσόμενα δόντια (εκφύλιση/ ατροφία του οργάνου της αδαμαντίνης των άνω κοπήρων και φλεγμονή των ούλων/του οδοντογενούς επιθηλίου των κοπήρων) και ο θύμος (αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και/ή βαρύτητας μειωμένων λεμφοκυττάρων).

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας και γονιμότητας

Το nilotinib δεν προκάλεσε τερατογένεση, αλλά παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε δόσεις που προκάλεσαν επίσης τοξικότητα στη μητέρα. Αυξημένα ποσοστά απώλειας μετά την εμφύτευση παρατηρήθηκαν και στη μελέτη γονιμότητας, η οποία περιλάμβανε τόσο αρσενικά όσο και θηλυκά, και στη μελέτη εμβρυοτοξικότητας, που περιλάμβανε τη θεραπεία θηλυκών. Θνητότητα των εμβρύων και επιδράσεις στο έμβryo (κυρίως μειωμένο βάρος εμβρύου, πρόωμη σύγκληση των οστών του προσώπου (συνένωση γνάθων/ζυγωματικών), σπλαχνικές και σκελετικές μεταβολές) σε ποντικούς και αυξημένη απορρόφηση και σκελετικές μεταβολές σε κουνέλια αναφέρθηκαν στις μελέτες εμβρυοτοξικότητας. Σε μια προ- και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης σε αρουραίους η μητρική έκθεση στο nilotinib προκάλεσε μειωμένο σωματικό βάρος των νεογνών, με σχετιζόμενες αλλαγές στις παραμέτρους φυσικής ανάπτυξης όπως επίσης και μειωμένους δείκτες ζευγαρώματος και γονιμότητας στους απογόνους. Η έκθεση στο nilotinib σε θηλυκά σε επίπεδα που δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά μικρότερη ή ίση με αυτή των ανθρώπων στα 800 mg/ημέρα.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στον αριθμό/κινητικότητα των σπερματοζωαρίων ή τη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους μέχρι την υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε, η οποία ήταν περίπου 5 φορές η συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο.

Μελέτες σε έφηβα ζώα

Σε μια μελέτη ανάπτυξης εφήβων, nilotinib χορηγήθηκε με από του στόματος καθετήρα σε εφήβους αρουραίους από την πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό έως νεαρούς ενήλικους (ημέρα 70 μετά τον τοκετό) σε δόσεις των 2, 6 και 20 mg/kg/ημέρα. Εκτός από συνήθεις παραμέτρους της μελέτης, πραγματοποιήθηκαν αξιολογήσεις αναπτυξιακών οροσήμων, επιδράσεων στο ΚΝΣ, ζευγαρώματος και γονιμότητας. Με βάση μείωση του βάρους στα δύο φύλα και όψιμο διαχωρισμό της ακροποσθίας σε αρσενικά (που μπορεί να συνδέεται με τη μείωση του βάρους), το Επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε εφήβους αρουραίους θεωρήθηκε ότι είναι 6 mg/kg/ημέρα. Τα έφηβα ζώα δεν παρουσίασαν αυξημένη ευαισθησία στο nilotinib σε σχέση με ενήλικους. Επιπροσθέτως, το προφίλ τοξικότητας σε εφήβους αρουραίους ήταν συγκρίσιμο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικους αρουραίους.

Μελέτες φωτοτοξικότητας

Το nilotinib έχει αποδειχτεί ότι απορροφά φως στο φάσμα UV-B και UV-A και κατανέμεται στο δέρμα. Έχει παρατηρηθεί πιθανότητα φωτοτοξικότητας *in vitro*, αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις *in vivo*. Συνεπώς, ο κίνδυνος να προκαλέσει το nilotinib φωτοευαισθησία σε ασθενείς θεωρείται πολύ χαμηλός.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο του καψακίου:

Μονοϋδρική λακτόζη
Κροσποβιδόνη Τύπου A
Πολοξαμέρη 188
Ανυδρο κolloειδές πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

Περίβλημα του καψακίου:

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Μελάνι εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)
N-βουτυλική αλκοόλη
Προπυλενογλυκόλη
Ανυδρή αιθανόλη
Ισοπροπυλική αλκοόλη
Υδροξείδιο του αμμωνίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες τύπου κυψελών από PVC/PVDC/Alu.

Το Tasigna διατίθεται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

- Μονές συσκευασίες που περιέχουν 28 σκληρά καψάκια (7 ημερήσιες κυψέλες, η καθεμία από τις οποίες περιέχει 4 σκληρά καψάκια) ή 40 σκληρά καψάκια (5 κυψέλες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει 8 σκληρά καψάκια).
- Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 112 (4 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια, 120 (3 συσκευασίες των 40) σκληρά καψάκια ή 392 (14 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

50 mg σκληρά καψάκια
Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Βαρκελώνη
Ισπανία

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Γερμανία

150 mg σκληρά καψάκια, 200 mg σκληρά καψάκια
Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Σλοβενία

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
 - οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Για να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα του nilotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας CML σε χρόνια φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε imatinib ή σε dasatinib και σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς, ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης φάσης II CAMN107A2203.	Τελική CSR: Απρίλιος 2021

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 50 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

120 (3 συσκευασίες των 40) σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/422/015

120 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tasigna 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 50 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

40 σκληρά καψάκια. Να μην πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/422/015

120 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tasigna 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 50 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΜΟΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 150 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

28 σκληρά καψάκια
40 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/422/005	28 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/009	40 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tasigna 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 150 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΤΟ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 150 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

Πολλαπλή συσκευασία: 112 (4 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.

Πολλαπλή συσκευασία: 120 (3 συσκευασίες των 40) σκληρά καψάκια.

Πολλαπλή συσκευασία: 392 (14 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/422/006	112 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/010	120 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/013	392 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tasigna 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 150 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

28 σκληρά καψάκια. Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας. Να μην πωλείται ξεχωριστά.
40 σκληρά καψάκια. Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας. Να μην πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/422/006	112 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/010	120 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/013	392 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tasigna 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΜΟΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΘΗΚΗ)
ΚΟΥΤΙ ΜΟΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΚΟΥΤΙ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

28 σκληρά καψάκια

40 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/422/001	PVC/PVDC/Alu [σε θήκη] 28 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/002	PA/Alu/PVC/Alu [σε θήκη] 28 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/007	PVC/PVDC/Alu [σε κουτί] 28 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/011	PVC/PVDC/Alu [σε κουτί] 40 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tasigna 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΘΗΚΗ) (ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX)
ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΚΟΥΤΙ) (ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

Πολλαπλή συσκευασία: 112 (4 θήκες των 28) σκληρά καψάκια.

Πολλαπλή συσκευασία: 112 (4 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.

Πολλαπλή συσκευασία: 120 (3 συσκευασίες των 40) σκληρά καψάκια.

Πολλαπλή συσκευασία: 392 (14 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alu [σε θήκη] 112 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/004	PA/Alu/PVC/Alu [σε θήκη] 112 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alu [σε κουτι] 112 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alu [σε κουτι] 120 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alu [σε κουτι] 392 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tasigna 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΘΗΚΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

28 σκληρά καψάκια. Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 4 θήκες. Να μην πωλείται ξεχωριστά.

28 σκληρά καψάκια. Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 4 κουτιά. Να μην πωλείται ξεχωριστά.

40 σκληρά καψάκια. Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 3 κουτιά. Να μην πωλείται ξεχωριστά.

28 σκληρά καψάκια. Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 14 κουτιά. Να μην πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alu [σε θήκη] 112 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/004	PA/Alu/PVC/Alu [σε θήκη] 112 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alu [σε κουτι] 112 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alu [σε κουτι] 120 σκληρά καψάκια
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alu [σε κουτι] 392 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tasigna 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tasigna 50 mg σκληρά καψάκια nilotinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tasigna και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tasigna
3. Πώς να πάρετε το Tasigna
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Tasigna
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tasigna και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Tasigna

Το Tasigna είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία nilotinib.

Ποια είναι η χρήση του Tasigna

Το Tasigna χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του τύπου της λευχαιμίας που ονομάζεται θετική για το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενής λευχαιμία (Ph-θετική CML). Η CML είναι ένας καρκίνος του αίματος που οδηγεί τον οργανισμό να παράγει πάρα πολλά μη φυσιολογικά λευκοκύτταρα.

Το Tasigna χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα CML ή σε ασθενείς με CML που δεν ωφελούνται πλέον από την προηγούμενη θεραπεία που λάμβαναν περιλαμβανομένου του imatinib. Χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με αποτέλεσμα να μην μπορούν να τη συνεχίσουν.

Πώς δρα το Tasigna

Σε ασθενείς με CML, μια αλλοίωση του DNA (γενετικό υλικό) πυροδοτεί ένα σήμα που υποκινεί τον οργανισμό να παράγει μη φυσιολογικά λευκοκύτταρα. Το Tasigna μπλοκάρει αυτό το σήμα και συνεπώς σταματά την παραγωγή των συγκεκριμένων κυττάρων.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Tasigna

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα γίνονται τακτικές εξετάσεις στις οποίες περιλαμβάνονται εξετάσεις αίματος. Μέσω αυτών των εξετάσεων, παρακολουθείται:

- Η ποσότητα των κυττάρων του αίματος (λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια) προκειμένου να διαπιστωθεί πόσο καλά γίνεται ανεκτό το Tasigna από τον οργανισμό.
- Η λειτουργία του παγκρέατος και του ήπατος προκειμένου να διαπιστωθεί πόσο καλά γίνεται ανεκτό το Tasigna από τον οργανισμό.
- Οι ηλεκτρολύτες στο σώμα σας (κάλιο, μαγνήσιο). Αυτοί είναι σημαντικοί για τη λειτουργία της καρδιάς.

- Τα επίπεδα σακχάρου και λιπιδίων στο αίμα.
Ο καρδιακός ρυθμός θα ελέγχεται με ένα μηχάνημα που μετράει τη ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (μια εξέταση που λέγεται ηλεκτροκαρδιογράφημα «ΗΚΓ»).

Ο γιατρός σας θα αξιολογεί τακτικά τη θεραπεία σας και θα αποφασίσει αν θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Tasigna. Αν σας πει να διακόψετε αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να παρακολουθεί τη CML σας και μπορεί να σας πει να ξαναρχίσετε το Tasigna εάν η κατάστασή σας δείχνει ότι αυτό είναι απαραίτητο.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του Tasigna και τον λόγο που συνταγογραφήθηκε σε εσάς ή το παιδί σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tasigna

Ακολουθείστε όλες τις οδηγίες του γιατρού προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

Μην πάρετε το Tasigna:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο nilotinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία, ενημερώστε τον γιατρό σας **προτού πάρετε το Tasigna**.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Tasigna

- εάν στο παρελθόν υποφέρατε από καρδιαγγειακά συμβλήματα όπως καρδιακή προσβολή, πόνο στο στήθος (στηθάγχη), προβλήματα με την παροχή αίματος στον εγκέφαλο σας (εγκεφαλικό επεισόδιο) ή προβλήματα με τη ροή του αίματος στο πόδι σας (χωλότητα) ή αν έχετε παράγοντες κινδύνου για καρδιακή νόσο όπως υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), διαβήτη ή προβλήματα με το επίπεδο λιπιδίων στο αίμα σας (διαταραχές λιπιδίων).
- εάν έχετε **καρδιακή διαταραχή**, όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται «επιμήκυνση του διαστήματος QT».
- εάν **λαμβάνετε φάρμακα** που μπορεί να επηρεάσουν τον καρδιακό ρυθμό (αντιαρρυθμικά) ή το ήπαρ (βλ. **Άλλα φάρμακα και Tasigna**).
- εάν παρουσιάζετε έλλειψη καλίου ή μαγνησίου.
- εάν πάσχετε από διαταραχή του ήπατος ή του παγκρέατος.
- εάν έχετε συμπτώματα όπως εύκολη εμφάνιση μωλώπων, αίσθηση κούρασης ή λαχάνιασμα ή παρουσιάζετε συχνές λοιμώξεις.
- εάν έχετε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση ολόκληρου του στομάχου σας (ολική γαστρεκτομή).
- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β Αυτό συμβαίνει επειδή το Tasigna θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή το παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tasigna

- αν λιποθυμήσετε (χάσιμο των αισθήσεων) ή έχετε ανώμαλο καρδιακό ρυθμό ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, **ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα** καθώς αυτό μπορεί να είναι σημάδι σοβαρής καρδιακής κατάστασης. Επιμήκυνση του QT διαστήματος ή ανώμαλος καρδιακός ρυθμός μπορεί να οδηγήσουν σε αιφνίδιο θάνατο. Όχι συχνές περιπτώσεις αιφνίδιου θανάτου έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Tasigna.
- αν έχετε αιφνίδιο αίσθημα παλμών, σοβαρή μυϊκή αδυναμία ή παράλυση, σπασμούς ή αιφνιδίες μεταβολές στη σκέψη ή το επίπεδο εγρήγορσης, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί σημείο μιας γρήγορης αποδόμισης των καρκινικών κυττάρων που ονομάζεται σύνδρομο λύσης όγκου. Σπάνια περιστατικά σύνδρομου λύσης όγκου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με Tasigna.

- αν σας παρουσιαστεί πόνος στο στήθος ή δυσφορία, μούδιασμα ή αδυναμία, προβλήματα με το βάδισμα ή με την ομιλία, πόνος, αποχρωματισμός ή αίσθηση κρύου σε ένα άκρο, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** καθώς αυτό μπορεί να είναι σημείο καρδιαγγειακού συμβάματος. Σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα περιλαμβανομένων προβλημάτων με τη ροή του αίματος στο πόδι (περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσος) ισχαιμική καρδιακή νόσος και προβλήματα με την παροχή αίματος στον εγκέφαλο (ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσος) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Tasigna. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει το επίπεδο λιπιδίων και σακχάρου στο αίμα σας πριν από την έναρξη θεραπείας με Tasigna και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- αν εμφανίσετε πρήξιμο στα χέρια ή τα πόδια ή γενικευμένο πρήξιμο ή πάρετε γρήγορα βάρος ενημερώστε το γιατρό σας καθώς αυτό μπορεί να είναι σημείο σοβαρής κατακράτησης υγρών. Έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιστατικά σοβαρής κατακράτησης υγρών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Tasigna.

Εάν είστε γονέας παιδιού που λαμβάνει θεραπεία με Tasigna, ενημερώστε τον γιατρό εάν οποιαδήποτε από τις παραπάνω καταστάσεις ισχύει για το παιδί σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Tasigna είναι μια θεραπεία για παιδιά και εφήβους με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML). Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του αυτού του φαρμάκου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση αυτού του Tasigna σε νεοδιαγνωσθέντα παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών και υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών που δεν ωφελούνται πλέον από προηγούμενη θεραπεία για CML. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα της θεραπείας παιδιών με Tasigna για μεγάλες χρονικές περιόδους δεν είναι γνωστά.

Ορισμένα παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν Tasigna ενδέχεται να έχουν βραδύτερη από την κανονική ανάπτυξη. Ο γιατρός θα παρακολουθεί την ανάπτυξη σε τακτικές επισκέψεις.

Άλλα φάρμακα και Tasigna

Το Tasigna μπορεί να αλληλεπιδράσει με ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συγκεκριμένα, σε αυτά περιλαμβάνονται:

- αντιαρρυθμικά – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού,
- γλωροκίνη, αλοφάντρινη, κλαριθρομυκίνη, αλοπεριδόλη, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη – φάρμακα που μπορεί να έχουν ανεπιθύμητη επίδραση στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς,
- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων,
- ριτοναβίρη – ένα φάρμακο από την ομάδα των «αντιπρωτεασών» που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV,
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας,
- ριφαμπικίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης,
- υπερίκον το διάτρητον (βαλσαμόχορτο) - φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και άλλων καταστάσεων (είναι επίσης γνωστό ως *Hypericum perforatum*),
- μιδαζολάμη – χρησιμοποιείται για τη μείωση του άγχους πριν από χειρουργική επέμβαση,
- αλφεντανύλη και φεντανύλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πόνου και ως κατασταλτικά πριν και κατά τη διάρκεια χειρουργείων ή ιατρικών διαδικασιών,

- κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους – φάρμακα που καταστέλλουν την ικανότητα αυτοάμυνας του σώματος και καταπολεμούν λοιμώξεις και χρησιμοποιούνται γενικά για την πρόληψη της απόρριψης των μεταμοσχευμένων οργάνων όπως είναι το ήπαρ, η καρδιά και τα νεφρά,
- διυδροεργοταμίνη και εργοταμίνη – χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της άνοιας,
- λοβαστατίνη, συμβαστατίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα,
- βαρφαρίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαταραχών πήξης του αίματος (όπως πήγματα αίματος ή θρομβώσεις),
- αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη).

Πρέπει να αποφεύγετε αυτά τα φάρμακα για όσο διάστημα διαρκεί η θεραπεία σας με Tasigna. Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει άλλα εναλλακτικά φάρμακα.

Επιπλέον πριν πάρετε το Tasigna ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε αντιόξινα, τα οποία είναι φάρμακα για την καούρα. Τα φάρμακα αυτά πρέπει να λαμβάνονται ξεχωριστά από το Tasigna:

- Η2 αναστολείς οι οποίοι ελατώνουν την παραγωγή οξέος στο στομάχι. Οι Η2 αναστολείς θα πρέπει να λαμβάνονται περίπου 10 ώρες πριν και περίπου 2 ώρες μετά τη λήψη του Tasigna.
- αντιόξινα όπως αυτά που περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου, υδροξείδιο του μαγνησίου και σιμεθικόνη τα οποία ουδετεροποιούν την υψηλή οξύτητα στο στομάχι. Τα αντιόξινα αυτά πρέπει να λαμβάνονται περίπου 2 ώρες πριν ή περίπου 2 ώρες μετά την λήψη του Tasigna.

Πρέπει επίσης να ενημερώσετε τον γιατρό σας **εάν παίρνετε ήδη Tasigna** και σας συνταγογραφείται ένα νέο φάρμακο που δεν έχετε πάρει στο παρελθόν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tasigna.

Το Tasigna με τροφή και ποτό

Μην παίρνετε το Tasigna με τροφή. Η τροφή μπορεί να ενισχύσει την απορρόφηση του Tasigna και για αυτό το λόγο να αυξήσει την ποσότητα του Tasigna στο αίμα, πιθανώς σε επιβλαβές επίπεδο. Μην πίνετε χυμό γκρέιπ φρουτ και μην τρώτε γκρέιπ φρουτ. Μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του Tasigna στο αίμα, πιθανώς σε επιβλαβές επίπεδο.

Κόπηση και θηλασμός

- **Το Tasigna δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε, ενημερώστε τον γιατρό σας ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας κατά πόσο μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας.
- **Οι γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες** συνιστάται να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας μέσα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως δύο εβδομάδες μετά τη λήξη της θεραπείας.
- **Ο θηλασμός δεν συνιστάται** κατά τη διάρκεια της αγωγής με Tasigna και δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως ζάλη ή διαταραχές της όρασης) με πιθανό αντίκτυπο στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε με ασφάλεια μηχανήματα μετά από τη λήψη αυτού του φαρμάκου, πρέπει να απέχετε από αυτές τις δραστηριότητες μέχρι να υποχωρήσει η επίδραση.

Το Tasigna περιέχει λακτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη (που είναι γνωστή και ως σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Tasigna

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Tasigna να πάρετε

Χρήση σε ενήλικες

- **Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML:** Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg ανά ημέρα. Αυτή η δόση επιτυγχάνεται λαμβάνοντας δύο σκληρά καψάκια των 150 mg δύο φορές την ημέρα.
- **Ασθενείς που δεν ωφελούνται πλέον από προηγούμενη θεραπεία για CML:** Η συνιστώμενη δόση είναι 800 mg ανά ημέρα. Αυτή η δόση επιτυγχάνεται λαμβάνοντας δύο σκληρά καψάκια των 200 mg δύο φορές την ημέρα.

Χρήση σε παιδιά και ενήλικες

- Η δόση που θα χορηγηθεί στο παιδί σας εξαρτάται από το σωματικό βάρος και το ύψος του παιδιού. Ο γιατρός θα υπολογίσει τη σωστή δόση και θα σας πει ποια και πόσα καψάκια Tasigna να δώσετε στο παιδί σας. Η συνολική ημερήσια δόση που θα χορηγήσετε στο παιδί σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800 mg.

Ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει μικρότερη δόση ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Το Tasigna μπορεί να χρησιμοποιηθεί από άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω στην ίδια δόση με τους άλλους ενήλικες.

Πότε να παίρνετε το Tasigna

Να παίρνετε τα σκληρά καψάκια:

- δύο φορές την ημέρα (περίπου κάθε 12 ώρες),
- τουλάχιστον 2 ώρες μετά την κατανάλωση οποιασδήποτε τροφής,
- κατόπιν περιμένετε 1 ώρα μέχρι να ξαναφάτε κάτι.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το πότε να πάρετε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Η λήψη του Tasigna την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε να παίρνετε τα σκληρά καψάκια σας.

Πώς να πάρετε το Tasigna

- Να καταπίνετε τα σκληρά καψάκια ολόκληρα με νερό.
- Μην καταναλώνετε οποιαδήποτε τροφή μαζί με τα σκληρά καψάκια.
- Μην ανοίγετε τα σκληρά καψάκια εκτός εάν σας είναι αδύνατο να τα καταπιείτε. Σε αυτή την περίπτωση μπορείτε να περιχύσετε το περιεχόμενο κάθε σκληρού καψακίου σε **ένα** κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου και να το πάρετε αμέσως. Μην χρησιμοποιείτε περισσότερο από μία κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου για κάθε σκληρό καψάκιο και μην χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε τροφή εκτός από σάλτσα μήλου.

Για πόσο διάστημα να πάρετε το Tasigna

Συνεχίστε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο καθημερινά για όσο χρονικό διάστημα σας υποδείξει ο γιατρός σας. Πρόκειται για μακροχρόνια θεραπεία. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάστασή σας προκειμένου να ελέγχει ότι η θεραπεία έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει τη διακοπή της θεραπείας σας με το Tasigna με βάση συγκεκριμένα κριτήρια.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το χρονικό διάστημα της λήψης του Tasigna, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tasigna από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tasigna από την κανονική, ή εάν κάποιος άλλος πάρει τα σκληρά καψάκια κατά λάθος, συμβουλευτείτε αμέσως γιατρό ή νοσοκομείο. Δείτε τους τη συσκευασία των σκληρών καψακίων και αυτό το φύλλο οδηγιών. Μπορεί να απαιτηθεί φαρμακευτική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tasigna

Εάν παραλείψετε να πάρετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση όπως έχει προγραμματιστεί. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα σκληρά καψάκια που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tasigna

Μην σταματήσετε να παίρνετε το αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας συστήσει ο γιατρός να το κάνετε. Η διακοπή του Tasigna χωρίς τη σύσταση του γιατρού σας σάς θέτει σε κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου σας με πιθανώς επικίνδυνες για τη ζωή σας συνέπειες, βεβαιωθείτε ότι θα συζητήσετε με το γιατρό, το νοσηλευτή και/ή τον φαρμακοποιό εάν σκέφτεστε να διακόψετε το Tasigna.

Εάν ο γιατρός σας συστήσει να διακόψετε τη θεραπεία με Tasigna

Ο γιατρός σας θα αξιολογεί τακτικά τη θεραπεία σας με ένα συγκεκριμένο διαγνωστικό τεστ και θα αποφασίσει αν θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο. Αν σας πει να διακόψετε το Tasigna, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να παρακολουθεί προσεκτικά τη ΧΜΛ σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή του Tasigna και μπορεί να σας πει να ξαναρχίσετε το Tasigna εάν η κατάστασή σας δείχνει ότι αυτό είναι απαραίτητο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιας ή μέτριας βαρύτητας και γενικά εξαφανίζονται μετά από μερικές ημέρες έως λίγες εβδομάδες της θεραπείας.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα), συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους), όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους) ή έχουν αναφερθεί με συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

- ταχεία πρόσληψη βάρους, πρήξιμο των χεριών, των αστραγάλων, των ποδιών ή του προσώπου (ενδείξεις κατακράτησης νερού)
- πόνος στο θώρακα ή δυσφορία, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αργός ή γρήγορος), αίσθημα παλμών (αίσθηση γρήγορου καρδιακού παλμού), λιποθυμία, μπλε αποχρωματισμός στα χείλη, τη γλώσσα ή το δέρμα (ενδείξεις καρδιακών διαταραχών)
- δυσκολία στην αναπνοή ή επώδυνη αναπνοή, βήχας, συριγμός με ή χωρίς πυρετό, πρήξιμο των ποδιών (ενδείξεις πνευμονικών διαταραχών)
- πυρετός, εύκολοι μώλωπες ή ανεξήγητη αιμορραγία, σοβαρές ή συχνές λοιμώξεις, ανεξήγητη αδυναμία (ενδείξεις αιματολογικών διαταραχών)
- αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, δυσκολία στην ομιλία, έντονος πονοκέφαλος, ο ασθενής βλέπει, αισθάνεται ή ακούει πράγματα που δεν υπάρχουν, αλλαγές στην όραση, απώλεια συνείδησης, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, τρόμος, αίσθημα μυρμηγκιάσματος, πόνος ή μούδιασμα στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών (ενδείξεις διαταραχών του νευρικού συστήματος)

- δίψα, ξηροδερμία, ευερεθιστότητα, σκούρα ούρα, μειωμένη παραγωγή ούρων, δυσκολία και πόνος κατά την ούρηση, υπερβολική αίσθηση ανάγκης ούρησης, αίμα στα ούρα, μη-φυσιολογικό χρώμα ούρων (ενδείξεις νεφρικών διαταραχών ή διαταραχών του ουροποιητικού συστήματος)
- οπτικές διαταραχές στις οποίες περιλαμβάνονται θαμπή όραση, διπλή όραση ή αντιληπτικές φωταψίες, μειωμένη οξύτητα ή απώλεια της όρασης, αίμα στο μάτι, αυξημένη ευαισθησία των ματιών στο φως, πόνος στα μάτια, ερυθρότητα, κνησμός ή ερεθισμός, ξηροφθαλμία, οίδημα ή κνησμός των βλεφάρων (ενδείξεις διαταραχών των οφθαλμών)
- πρήξιμο ή πόνος σε κάποιο μέρος του σώματος (ενδείξεις σχηματισμού θρόμβου σε μια φλέβα)
- κοιλιακός πόνος, ναυτία, εμετός που περιέχει αίμα, μαύρα ή αιματηρά κόπρανα, δυσκοιλιότητα, αίσθημα καύσου, παλινδρόμηση οξέος στομάχου, πρήξιμο στην κοιλιά (ενδείξεις γαστρεντερικών διαταραχών)
- σοβαρός πόνος της άνω κοιλιακής χώρας (στη μέση ή αριστερά) (ένδειξη πανκρεατίτιδας)
- κίτρινο δέρμα και μάτια, ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα (ενδείξεις ηπατικών διαταραχών)
- επώδυνα κόκκινα εξογκώματα στο δέρμα, δερματικό άλγος, κοκκίνισμα του δέρματος, απολέπιση ή φλύκταινες (ενδείξεις δερματικών διαταραχών)
- πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες (ενδείξεις μυοσκελετικού πόνου)
- υπερβολική δίψα, μεγάλη παραγωγή ούρων, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, κόπωση (ενδείξεις υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα)
- γρήγορος καρδιακός ρυθμός, προβολή των ματιών, απώλεια βάρους, οίδημα του πρόσθιου τμήματος του λαιμού (ενδείξεις υπερδραστικού θυρεοειδούς αδένου)
- αύξηση βάρους, κόπωση, απώλεια μαλλιών, μυϊκή αδυναμία, αίσθημα κρύου (ενδείξεις υπολειτουργικού θυρεοειδούς αδένου)
- έντονος πονοκέφαλος που συνοδεύεται συχνά από ναυτία, έμετο και ευαισθησία στο φως (σημεία ημικρανίας)
- ζάλη ή αίσθημα περιστροφής (σημεία ιλιγγίου)
- ναυτία, δύσπνοια, καρδιακή αρρυθμία, θόλωση των ούρων, κόπωση ή/και δυσφορία στις αρθρώσεις που συνδέεται με μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων (όπως υψηλά επίπεδα καλίου, ουρικού οξέως και φωσφόρου και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου)
- πόνος, δυσφορία, αδυναμία ή κράμπες στους μύες των ποδιών, που μπορεί να οφείλονται σε μειωμένη ροή αίματος, πληγές στα πόδια ή τους βραχίονες που επουλώνονται αργά ή καθόλου και εμφανής μεταβολές στο χρώμα (μελάνιασμα ή ωχρότητα) ή τη θερμοκρασία (ψυχρότητα) στα πόδια ή τους βραχίονες, καθώς αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημεία αρτηριακής απόφραξης στο προσβεβλημένο άκρο (πόδι ή βραχίονας) και τα δάκτυλα (χεριών ή ποδιών)
- Επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μια ηπατική λοίμωξη)

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- διάρροια
- πονοκέφαλος
- κόπωση, έλλειψη ενέργειας
- μυϊκός πόνος
- κνησμός, εξάνθημα
- ναυτία
- κοιλιακός πόνος
- δυσκοιλιότητα
- απώλεια μαλλιών
- εμετός
- μυοσκελετικός πόνος, μυϊκός πόνος, πόνος σε άκρο, πόνος στις αρθρώσεις, πόνος στα κόκκαλα και πόνος στη σπονδυλική στήλη μετά τη διακοπή της θεραπείας με Tasigna
- καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- στομαχική δυσφορία μετά από τα γεύματα, μετεωρισμός πρήξιμο της κοιλιάς ή τυμπανισμός
- πόνος στα κόκαλα ή τις αρθρώσεις, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία
- πόνος που περιλαμβάνει οσφυαλγία, πόνο στον αυχένα και πόνο στα άκρα, πόνος ή δυσφορία στις πλευρές του σώματος
- ξηροδερμία, ακμή, ακροχόρδονες, μειωμένη ευαισθησία δέρματος, κνίδωση
- απώλεια όρεξης, διαταραχή της αίσθησης γεύσης, μείωση ή αύξηση του σωματικού βάρους
- αϋπνία, κατάθλιψη, άγχος
- νυκτερινοί ιδρώτες, υπερβολική εφίδρωση
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- φωνητική διαταραχή
- αιμορραγία της μύτης
- συχνοουρία

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι όχι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- αυξημένη ευαισθησία δέρματος
- ξηροστομία, πονόλαιμος, στοματικά έλκη
- πόνος στο στήθος
- επώδυνες και πρησμένες αρθρώσεις (ουρική αρθρίτιδα)
- αυξημένη όρεξη
- διαταραχή της προσοχής
- αδυναμία επίτευξης ή διατήρησης της στύσης
- διόγκωση των μαστών στους άνδρες
- συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης
- πνευμονία, βρογχίτιδα
- λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
- λοίμωξη από ερπητοϊό
- στοματική ή κολπική μυκητίαση
- δυσκαμψία στους μύς και στις αρθρώσεις, διόγκωση άρθρωσης
- αίσθηση αλλαγής της θερμοκρασίας του σώματος (περιλαμβανομένης της αίσθησης ζέστης και της αίσθησης κρύου)
- ευαίσθητα δόντια

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- αλλεργία (υπερευαισθησία στο Tasigna)
- απώλεια μνήμης, διαταραχή διάθεσης
- δερματική κύστη, λέπτυνση ή πάχυνση του δέρματος, πάχυνση της εξωτερικής στοιβάδας του δέρματος, αποχρωματισμός δέρματος, μυκητιασική λοίμωξη των ποδιών
- πεπαχυσμένες κηλίδες από κόκκινο/ασημένιο δέρμα (σημεία ψωρίασης)
- αιμορραγία, ευαίσθητα ή διογκωμένα ούλα
- κονδυλώματα στο στόμα
- ερυθρότητα και/ή πρήξιμο και πιθανών ξεφλούδισμα στις παλάμες και τις πατούσες (ονομάζεται σύνδρομο χεριού –πέλματος)
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο φως
- δυσκολία κατά την ακοή, πόνος στο αυτί, θόρυβος (κουδούνισμα) στα αυτιά
- φλεγμονή των αρθρώσεων
- ακράτεια ούρων
- εντεροκολίτιδα (φλεγμονή του εντέρου)
- αιμορροΐδες, απόστημα του πρωκτού
- αίσθημα σκλήρυνσης στο μαστό, υπερβολικής ποσότητας έμμηνο ρύση, οίδημα θηλών
- συμπτώματα συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (μια ακατανίκητη παρόρμηση για κίνηση ενός μέρους του σώματος, συνήθως ποδιού που συνοδεύεται από αισθήματα δυσφορίας)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tasigna μπορεί επίσης να έχετε και κάποια **μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος** όπως:

- χαμηλά επίπεδα κυττάρων του αίματος (λευκοκυττάρων, ερυθροκυττάρων, αιμοπεταλίων) ή αιμοσφαιρίνης
- αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή των λευκών αιμοσφαιρίων ή συγκεκριμένων τύπων λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινόφιλα) στο αίμα
- υψηλά επίπεδα λιπάσης ή αμυλάσης στο αίμα (παγκρεατική λειτουργία)
- υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης ή ηπατικών ενζύμων στο αίμα, (ηπατική λειτουργία)
- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης ή ουρίας στο αίμα (νεφρική λειτουργία)
- χαμηλά ή υψηλά επίπεδα αίματος ινσουλίνης (μία ορμόνη που ρυθμίζει το επίπεδο σακχάρου στο αίμα)
- χαμηλά ή υψηλά επίπεδα σακχάρου, ή υψηλά επίπεδα λιπιδίων (συμπεριλαμβανομένης της χοληστερόλης) στο αίμα
- υψηλά επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης στο αίμα (μία ορμόνη που ρυθμίζει το επίπεδο ασβεστίου και φωσφόρου)
- μεταβολή των πρωτεϊνών του αίματος (χαμηλά επίπεδα σφαιρίνης ή παρουσία παραπρωτεΐνης)
- υψηλά επίπεδα ενζύμων στο αίμα (αλκαλική φωσφατάση, γαλακτική αφυδρογονάση ή κρεατινοφωσφοκινάση)
- υψηλά επίπεδα καλίου, ασβεστίου, φωσφόρου ή ουρικού οξέος στο αίμα
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου, καλίου, νατρίου, ασβεστίου ή φωσφόρου στο αίμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσεται το Tasigna

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
- Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία φθοράς.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tasigna

- Η δραστική ουσία είναι το nilotinib. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, κροσποβιδόνη τύπου Α, πολοξαμέρη 188, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο. Το περίβλημα του σκληρού καψακίου αποτελείται από ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και κόμμεα λάκκας, μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη και υδροξείδιο του αμμωνίου για την εντύπωση.

Εμφάνιση του Tasigna και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Tasigna παρέχεται ως σκληρά καψάκια. Τα σκληρά καψάκια είναι ερυθρού/ανοικτού κίτρινου χρώματος. Σε κάθε σκληρό καψάκιο υπάρχουν μαύρα εντυπωμένα γράμματα («NVR/ABL»).

Το Tasigna διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 120 σκληρά καψάκια (3 συσκευασίες με 40 σκληρά καψάκια).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Βαρκελώνη
Ισπανία

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tasigna 150 mg σκληρά καψάκια nilotinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tasigna και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tasigna
3. Πώς να πάρετε το Tasigna
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Tasigna
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tasigna και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Tasigna

Το Tasigna είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία nilotinib.

Ποια είναι η χρήση του Tasigna

Το Tasigna χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του τύπου της λευχαιμίας που ονομάζεται θετική για το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενής λευχαιμία (Ph-θετική CML). Η CML είναι ένας καρκίνος του αίματος που οδηγεί τον οργανισμό να παράγει πάρα πολλά μη φυσιολογικά λευκοκύτταρα.

Το Tasigna χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσθήσα CML. Χρησιμοποιείται επίσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με CML που δεν ωφελούνται πλέον από την προηγούμενη θεραπεία που λάμβαναν περιλαμβανομένου του imatinib, ή έχουν παρουσιάσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με αποτέλεσμα να μην μπορούν να τη συνεχίσουν.

Πώς δρα το Tasigna

Σε ασθενείς με CML, μια αλλοίωση του DNA (γενετικό υλικό) πυροδοτεί ένα σήμα που υποκινεί τον οργανισμό να παράγει μη φυσιολογικά λευκοκύτταρα. Το Tasigna μπλοκάρει αυτό το σήμα και συνεπώς σταματά την παραγωγή των συγκεκριμένων κυττάρων.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Tasigna

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα γίνονται τακτικές εξετάσεις στις οποίες περιλαμβάνονται εξετάσεις αίματος. Μέσω αυτών των εξετάσεων, παρακολουθείται:

- Η ποσότητα των κυττάρων του αίματος (λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια) προκειμένου να διαπιστωθεί πόσο καλά γίνεται ανεκτό το Tasigna από τον οργανισμό σας.
- Η λειτουργία του παγκρέατος και του ήπατος προκειμένου να διαπιστωθεί πόσο καλά γίνεται ανεκτό το Tasigna από τον οργανισμό.

- Οι ηλεκτρολύτες στο σώμα σας (κάλιο, μαγνήσιο). Αυτοί είναι σημαντικοί για τη λειτουργία της καρδιάς.
 - Τα επίπεδα σακχάρου και λιπιδίων στο αίμα.
- Ο καρδιακός ρυθμός θα ελέγχεται με ένα μηχάνημα που μετράει τη ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (μια εξέταση που λέγεται ηλεκτροκαρδιογράφημα «ΗΚΓ»).

Ο γιατρός σας θα αξιολογεί τακτικά τη θεραπεία σας και θα αποφασίσει αν θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Tasigna. Αν σας πει να διακόψετε αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να παρακολουθεί τη CML σας και μπορεί να σας πει να ξαναρχίσετε το Tasigna εάν η κατάστασή σας δείχνει ότι αυτό είναι απαραίτητο.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του Tasigna και τον λόγο που συνταγογραφήθηκε σε εσάς ή το παιδί σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tasigna

Ακολουθείστε όλες τις οδηγίες του γιατρού προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

Μην πάρετε το Tasigna:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο nilotinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία, ενημερώστε τον γιατρό σας **προτού πάρετε το Tasigna**.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Tasigna

- εάν στο παρελθόν υποφέρατε από καρδιαγγειακά συμβλήματα όπως καρδιακή προσβολή, πόνο στο στήθος (στηθάγχη), προβλήματα με την παροχή αίματος στον εγκέφαλο σας (εγκεφαλικό επεισόδιο) ή προβλήματα με τη ροή του αίματος στο πόδι σας (χωλότητα) ή αν έχετε παράγοντες κινδύνου για καρδιακή νόσο όπως υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), διαβήτη ή προβλήματα με το επίπεδο λιπιδίων στο αίμα σας (διαταραχές λιπιδίων).
- εάν έχετε **καρδιακή διαταραχή**, όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται «επιμήκυνση του διαστήματος QT».
- εάν **λαμβάνετε φάρμακα** που μπορεί να επηρεάσουν τον καρδιακό ρυθμό (ανταρρυθμικά) ή το ήπαρ (βλ. **Άλλα φάρμακα και Tasigna**).
- εάν παρουσιάζετε έλλειψη καλίου ή μαγνησίου.
- εάν πάσχετε από διαταραχή του ήπατος ή του παγκρέατος.
- εάν έχετε συμπτώματα όπως εύκολη εμφάνιση μολώπων, αίσθηση κούρασης ή λαχάνιασμα ή παρουσιάζετε συχνές λοιμώξεις.
- εάν έχετε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση ολόκληρου του στομάχου σας (ολική γαστρεκτομή).
- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό συμβαίνει επειδή το Tasigna θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή το παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tasigna

- αν λιποθυμήσετε (χάσιμο των αισθήσεων) ή έχετε ανώμαλο καρδιακό ρυθμό ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, **ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα** καθώς αυτό μπορεί να είναι σημάδι σοβαρής καρδιακής κατάστασης. Επιμήκυνση του QT διαστήματος ή ανώμαλος καρδιακός ρυθμός μπορεί να οδηγήσουν σε αιφνίδιο θάνατο. Όχι συχνές περιπτώσεις αιφνίδιου θανάτου έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Tasigna.

- αν έχετε αιφνίδιο αίσθημα παλμών, σοβαρή μυϊκή αδυναμία ή παράλυση, σπασμούς ή αιφνιδίες μεταβολές στη σκέψη ή το επίπεδο εγρήγορσης, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί σημείο μιας γρήγορης αποδόμισης των καρκινικών κυττάρων που ονομάζεται σύνδρομο λύσης όγκου. Σπάνια περιστατικά σύνδρομου λύσης όγκου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με Tasigna.
- αν σας παρουσιαστεί πόνος στο στήθος ή δυσφορία, μούδιασμα ή αδυναμία, προβλήματα με το βάδισμα ή με την ομιλία, πόνος, αποχρωματισμός ή αίσθηση κρύου σε ένα άκρο, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** καθώς αυτό μπορεί να είναι σημείο καρδιαγγειακού συμβάματος. Σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα περιλαμβανομένων προβλημάτων με τη ροή του αίματος στο πόδι (περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσος) ισχαιμική καρδιακή νόσος και προβλήματα με την παροχή αίματος στον εγκέφαλο (ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσος) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Tasigna. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει το επίπεδο λιπιδίων και σακχάρου στο αίμα σας πριν από την έναρξη θεραπείας με Tasigna και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- αν εμφανίσετε πρήξιμο στα χέρια ή τα πόδια ή γενικευμένο πρήξιμο ή πάρετε γρήγορα βάρος ενημερώστε το γιατρό σας καθώς αυτό μπορεί να είναι σημείο σοβαρής κατακράτησης υγρών. Έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιστατικά σοβαρής κατακράτησης υγρών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Tasigna.

Εάν είστε γονέας παιδιού που λαμβάνει θεραπεία με Tasigna, ενημερώστε τον γιατρό εάν οποιαδήποτε από τις παραπάνω καταστάσεις ισχύει για το παιδί σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Tasigna είναι μια θεραπεία για παιδιά και εφήβους με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML). Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του αυτού του φαρμάκου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση αυτού του Tasigna σε νεοδιαγνωσθέντα παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών και υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών που δεν ωφελούνται πλέον από προηγούμενη θεραπεία για CML. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα της θεραπείας παιδιών με Tasigna για μεγάλες χρονικές περιόδους δεν είναι γνωστά.

Ορισμένα παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν Tasigna ενδέχεται να έχουν βραδύτερη από την κανονική ανάπτυξη. Ο γιατρός θα παρακολουθεί την ανάπτυξη σε τακτικές επισκέψεις.

Άλλα φάρμακα και Tasigna

Το Tasigna μπορεί να αλληλεπιδράσει με ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συγκεκριμένα, σε αυτά περιλαμβάνονται:

- αντιαρρυθμικά – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού,
- χλωροκίνη, αλοφαντρίνη, κλαριθρομυκίνη, αλοπεριδόλη, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη – φάρμακα που μπορεί να έχουν ανεπιθύμητη επίδραση στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς,
- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων,
- ριτοναβίρη – ένα φάρμακο από την ομάδα των «αντιπρωτεασών» που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV,
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας,
- ριφαμπικίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης,
- υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο) - φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και άλλων καταστάσεων (είναι επίσης γνωστό ως *Hypericum perforatum*),
- μιδαζολάμη – χρησιμοποιείται για τη μείωση του άγχους πριν από χειρουργική επέμβαση,
- αλφεντανύλη και φεντανύλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πόνου και ως κατασταλτικά πριν και κατά τη διάρκεια χειρουργείων ή ιατρικών διαδικασιών,

- κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους – φάρμακα που καταστέλλουν την ικανότητα αυτοάμυνας του σώματος και καταπολεμούν λοιμώξεις και χρησιμοποιούνται γενικά για την πρόληψη της απόρριψης των μεταμοσχευμένων οργάνων όπως είναι το ήπαρ, η καρδιά και τα νεφρά,
- διυδροεργοταμίνη και εργοταμίνη – χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της άνοιας,
- λοβαστατίνη, συμβαστατίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα,
- βαρφαρίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαταραχών πήξης του αίματος (όπως πύγματα αίματος ή θρομβώσεις),
- αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη).

Πρέπει να αποφεύγετε αυτά τα φάρμακα για όσο διάστημα διαρκεί η θεραπεία σας με Tasigna. Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει άλλα εναλλακτικά φάρμακα.

Επιπλέον πριν πάρετε το Tasigna ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε αντιόξινα, τα οποία είναι φάρμακα για την καούρα. Τα φάρμακα αυτά πρέπει να λαμβάνονται ξεχωριστά από το Tasigna:

- Η2 αναστολείς οι οποίοι ελατώνουν την παραγωγή οξέος στο στομάχι. Οι Η2 αναστολείς θα πρέπει να λαμβάνονται περίπου 10 ώρες πριν και περίπου 2 ώρες μετά τη λήψη του Tasigna.
- αντιόξινα όπως αυτά που περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου, υδροξείδιο του μαγνησίου και σιμεθικόνη τα οποία ουδετεροποιούν την υψηλή οξύτητα στο στομάχι. Τα αντιόξινα αυτά πρέπει να λαμβάνονται περίπου 2 ώρες πριν ή περίπου 2 ώρες μετά την λήψη του Tasigna.

Πρέπει επίσης να ενημερώσετε τον γιατρό σας **εάν παίρνετε ήδη Tasigna** και σας συνταγογραφείται ένα νέο φάρμακο που δεν έχετε πάρει στο παρελθόν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tasigna.

Το Tasigna με τροφή και ποτό

Μην παίρνετε το Tasigna με τροφές. Η τροφή μπορεί να ενισχύσει την απορρόφηση του Tasigna και για αυτό το λόγο να αυξήσει την ποσότητα του Tasigna στο αίμα, πιθανώς σε επιβλαβές επίπεδο. Μην πίνετε χυμό γκρέιπ φρουτ και μην τρώτε γκρέιπ φρουτ. Μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του Tasigna στο αίμα, πιθανώς σε επιβλαβές επίπεδο.

Κόπση και θηλασμός

- **Το Tasigna δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε, ενημερώστε τον γιατρό σας ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας κατά πόσο μπορείτε να πάρετε το αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας.
- **Οι γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες** συνιστάται να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας μέσα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως δύο εβδομάδες μετά τη λήξη της θεραπείας.
- **Ο θηλασμός δεν συνιστάται** κατά τη διάρκεια της αγωγής με Tasigna και δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως ζάλη ή διαταραχές της όρασης) με πιθανό αντίκτυπο στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε με ασφάλεια μηχανές μετά από τη λήψη αυτού του φαρμάκου, πρέπει να απέχετε από αυτές τις δραστηριότητες μέχρι να υποχωρήσει η επίδραση.

Το Tasigna περιέχει λακτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη (που είναι γνωστή και ως σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Tasigna

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Tasigna να πάρετε

Χρήση σε ενήλικες

- Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg ανά ημέρα. Αυτή η δόση επιτυγχάνεται λαμβάνοντας δύο σκληρά καψάκια των 150 mg δύο φορές την ημέρα.

Χρήση σε παιδιά και ενήλικες

- Η δόση που θα χορηγηθεί στο παιδί σας εξαρτάται από το σωματικό βάρος και το ύψος του παιδιού. Ο γιατρός θα υπολογίσει τη σωστή δόση και θα σας πει ποια και πόσα καψάκια Tasigna να δώσετε στο παιδί σας. Η συνολική ημερήσια δόση που θα χορηγήσετε στο παιδί σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800 mg.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια χαμηλότερη δόση ανάλογα με την ανταπόκριση σας στη θεραπεία.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Το Tasigna μπορεί να χρησιμοποιηθεί από άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω στην ίδια δόση με τους άλλους ενήλικες.

Πότε να παίρνετε το Tasigna

Να παίρνετε τα σκληρά καψάκια:

- δύο φορές την ημέρα (περίπου κάθε 12 ώρες),
- τουλάχιστον 2 ώρες μετά την κατανάλωση οποιασδήποτε τροφής,
- κατόπιν περιμένετε 1 ώρα μέχρι να ξαναφάτε κάτι.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το πότε να πάρετε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Η λήψη του Tasigna την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε να παίρνετε τα σκληρά καψάκια σας.

Πώς να πάρετε το Tasigna

- Να καταπίνετε τα σκληρά καψάκια ολόκληρα με νερό.
- Μην καταναλώνετε οποιαδήποτε τροφή μαζί με τα σκληρά καψάκια.
- Μην ανοίγετε τα σκληρά καψάκια εκτός εάν σας είναι αδύνατο να τα καταπιείτε. Σε αυτή την περίπτωση μπορείτε να περιχύσετε το περιεχόμενο κάθε σκληρού καψακίου σε ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου και να το πάρετε αμέσως. Μην χρησιμοποιείτε περισσότερο από ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου για κάθε σκληρό καψάκιο και μην χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε τροφή εκτός από σάλτσα μήλου.

Για πόσο διάστημα να πάρετε το Tasigna

Συνεχίστε να λαμβάνετε το αυτό το φάρμακο καθημερινά για όσο χρονικό διάστημα σας υποδείξει ο γιατρός σας. Πρόκειται για μακροχρόνια θεραπεία. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάστασή σας προκειμένου να ελέγχει ότι η θεραπεία έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει τη διακοπή της θεραπείας σας με το Tasigna με βάση συγκεκριμένα κριτήρια.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το χρονικό διάστημα της λήψης του Tasigna, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tasigna από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tasigna από την κανονική, ή εάν κάποιος άλλος πάρει τα σκληρά καψάκια κατά λάθος, συμβουλευτείτε αμέσως γιατρό ή νοσοκομείο. Δείξτε τους τη συσκευασία των σκληρών καψακίων και αυτό το φύλλο οδηγιών. Μπορεί να απαιτηθεί φαρμακευτική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tasigna

Εάν παραλείψετε να πάρετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση όπως έχει προγραμματιστεί. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα σκληρά καψάκια που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tasigna

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας συστήσει ο γιατρός να το κάνετε. Η διακοπή του Tasigna χωρίς τη σύσταση του γιατρού σας σας θέτει σε κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου σας με πιθανώς επικίνδυνες για τη ζωή σας συνέπειες, βεβαιωθείτε ότι θα συζητήσετε με το γιατρό, το νοσοκόμο και/ή τον φαρμακοποιό εάν σκέφτεστε να διακόψετε το Tasigna.

Εάν ο γιατρός σας συστήσει να διακόψετε τη θεραπεία με Tasigna

Ο γιατρός σας θα αξιολογεί τακτικά τη θεραπεία σας με ένα συγκεκριμένο διαγνωστικό τεστ και θα αποφασίσει αν θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το αυτό το φάρμακο. Αν σας πει να διακόψετε το Tasigna, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να παρακολουθεί προσεκτικά τη ΧΜΛ σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή του Tasigna και μπορεί να σας πει να ξαναρχίσετε το Tasigna εάν η κατάστασή σας δείχνει ότι αυτό είναι απαραίτητο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες ή μέτριας βαρύτητας και γενικά εξαφανίζονται μετά από μερικές ημέρες έως λίγες εβδομάδες της θεραπείας.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα), συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους), όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους) ή έχουν αναφερθεί με συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

- ταχεία πρόσληψη βάρους, πρήξιμο των χεριών, των αστραγάλων, των ποδιών ή του προσώπου (ενδείξεις κατακράτησης νερού)
- πόνος στο θώρακα ή δυσφορία, υψηλή αρτηριακή πίεση, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αργός ή γρήγορος), αίσθημα παλμών (αίσθηση γρήγορου καρδιακού παλμού), λιποθυμία, μπλε αποχρωματισμός στα χείλη, τη γλώσσα ή το δέρμα (ενδείξεις καρδιακών διαταραχών)
- δυσκολία στην αναπνοή ή επώδυνη αναπνοή, βήχας, συριγμός με ή χωρίς πυρετό, πρήξιμο των ποδιών (ενδείξεις πνευμονικών διαταραχών)
- πυρετός, εύκολοι μώλωπες ή ανεξήγητη αιμορραγία, συχνές λοιμώξεις, ανεξήγητη αδυναμία (ενδείξεις αιματολογικών διαταραχών)

- αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, δυσκολία στην ομιλία, έντονος πονοκέφαλος, ο ασθενής βλέπει, αισθάνεται ή ακούει πράγματα που δεν υπάρχουν, απώλεια συνείδησης, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, τρόμος, αίσθημα μυρμηγκιάσματος, πόνος ή μούδιασμα στα δάχτυλα των χεριών ή των ποδιών (ενδείξεις διαταραχών του νευρικού συστήματος)
- δυσκολία και πόνος κατά την ούρηση, μη-φυσιολογικό χρώμα ούρων (ενδείξεις νεφρικών διαταραχών ή διαταραχών του ουροποιητικού συστήματος)
- οπτικές διαταραχές στις οποίες περιλαμβάνονται θαμπή όραση, αντιληπτικές φωταψίες, απώλεια της όρασης, αίμα στο μάτι, πόνος στα μάτια, ερυθρότητα, κνησμός ή ερεθισμός, ξηροφθαλμία, οίδημα ή κνησμός των βλεφαρίδων (ενδείξεις διαταραχών των οφθαλμών)
- κοιλιακός πόνος, ναυτία, εμετός που περιέχει αίμα, αιματηρά κόπρανα, δυσκοιλιότητα, αίσθημα καύσου, παλινδρόμηση οξέος στομάχου, πρήξιμο στην κοιλιά (ενδείξεις γαστρεντερικών διαταραχών)
- σοβαρός πόνος της άνω κοιλιακής χώρας (στη μέση ή αριστερά) (ένδειξη πανκρεατίτιδας)
- κίτρινο δέρμα και μάτια, ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα (ενδείξεις ηπατικών διαταραχών)
- επώδυνα κόκκινα εξογκώματα στο δέρμα, δερματικό άλγος, κοκκίνισμα του δέρματος, απολέπιση ή φλύκταινες (ενδείξεις δερματικών διαταραχών)
- πόνος στις αρθρώσεις και στους μύες (ενδείξεις μυοσκελετικού πόνου)
- υπερβολική δίψα, μεγάλη παραγωγή ούρων, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, κόπωση (ενδείξεις υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα)
- έντονος πονοκέφαλος που συνοδεύεται συχνά από ναυτία, έμετο και ευαισθησία στο φως (σημεία ημικρανίας)
- ζάλη ή αίσθημα περιστροφής (σημεία ιλίγγου)
- ναυτία, δύσπνοια, καρδιακή αρρυθμία, θόλωση των ούρων, κόπωση ή/και δυσφορία στις αρθρώσεις που συνδέεται με μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων (όπως υψηλά επίπεδα καλίου, ουρικού οξέως και φωσφόρου και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου)
- πόνος, δυσφορία, αδυναμία ή κράμπες στους μύες των ποδιών, που μπορεί να οφείλονται σε μειωμένη ροή αίματος, πληγές στα πόδια ή τους βραχίονες που επουλώνονται αργά ή καθόλου και εμφανής μεταβολές στο χρώμα (μελάνιασμα ή ωχρότητα) ή τη θερμοκρασία (ψυχρότητα) στα πόδια ή τους βραχίονες, καθώς αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημεία αρτηριακής απόφραξης στο προσβεβλημένο άκρο (πόδι ή βραχίονας) και τα δάχτυλα (χεριών ή ποδιών)
- επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μια ηπατική λοίμωξη)

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- πονοκέφαλος
- κόπωση
- μυϊκός πόνος
- κνησμός, εξάνθημα
- ναυτία
- απώλεια μαλλιών
- μυοσκελετικός πόνος, μυϊκός πόνος, πόνος σε άκρο, πόνος στις αρθρώσεις, πόνος στα κόκκαλα και πόνος στη σπονδυλική στήλη μετά τη διακοπή της θεραπείας με Tasigna
- καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- Διάρροια, εμετός, κοιλιακός πόνος, στομαχική δυσφορία μετά από τα γεύματα, μετεωρισμός πρήξιμο της κοιλιάς ή τυμπανισμός, δυσκοιλιότητα
- πόνος στα κόκαλα ή τις αρθρώσεις, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, πόνος σε άκρο, οσφυαλγία, πόνος ή δυσφορία στις πλευρές του σώματος
- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- ξηροδερμία, ακμή, ακροχόρδονες, μειωμένη ευαισθησία δέρματος
- απώλεια όρεξης, διαταραχή της αίσθησης γεύσης, αύξηση του σωματικού βάρους
- αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη
- νυκτερινοί ιδρώτες, υπερβολική εφίδρωση

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι όχι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- επώδυνες και πρησμένες αρθρώσεις (ουρική αρθρίτιδα)
- αδυναμία επίτευξης ή διατήρησης στύσης
- αίσθηση αλλαγής της θερμοκρασίας του σώματος (περιλαμβανομένης της αίσθησης ζέστης και της αίσθησης κρύου)
- ευαίσθητα δόντια

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- αλλεργία (υπερευαισθησία στο Tasigna)
- απώλεια μνήμης, διαταραχή διάθεσης ή καταθλιπτική διάθεση, έλλειψη ενέργειας
- στοματική άφθα
- δερματική κύστη, λέπτυνση ή πάχυνση του δέρματος, πάχυνση της εξωτερικής στοιβάδας του δέρματος, αποχρωματισμός δέρματος, κνίδωση, μυκητιασική λοίμωξη των ποδιών
- πεπαχυσμένες κηλίδες από κόκκινο/ασημί δέρμα (σημεία ψωρίασης)
- αυξημένη ευαισθησία δέρματος
- αιμορραγία, ευαίσθητα ή διογκωμένα ούλα
- αιμορραγία της μύτης
- ξηροστομία, πονόλαιμος, στοματικά έλκη
- συχνοουρία
- αιμορροΐδες, απόστημα του πρωκτού
- εντεροκολίτιδα (φλεγμονή του εντέρου)
- λοίμωξη από ερπητοϊό
- αίσθημα σκλήρυνσης στο μαστό, υπερβολικής ποσότητας έμμηнос ρύση, οίδημα θηλών
- διαταραχή της όρεξης, μειωμένο σωματικό βάρος
- μεγέθυνση των μαστών σε άντρες
- συμπτώματα συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (μια ακατανίκητη παρόρμηση για κίνηση ενός μέρους του σώματος, συνήθως ποδιού που συνοδεύεται από αισθήματα δυσφορίας)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tasigna μπορεί επίσης να έχετε και κάποια **μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος** όπως:

- χαμηλά επίπεδα κυττάρων του αίματος (λευκοκυττάρων, ερυθροκυττάρων , αιμοπεταλίων) ή αιμοσφαιρίνης
- αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή των λευκών αιμοσφαιρίων ή συγκεκριμένων τύπων λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινόφιλα) στο αίμα
- υψηλά επίπεδα λιπάσης ή αμυλάσης στο αίμα (παγκρεατική λειτουργία)
- υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης ή ηπατικών ενζύμων στο αίμα, (ηπατική λειτουργία)
- χαμηλά ή υψηλά επίπεδα αίματος ινσουλίνης (μία ορμόνη που ρυθμίζει το επίπεδο σακχάρου στο αίμα)
- χαμηλά ή υψηλά επίπεδα σακχάρου, ή υψηλά επίπεδα λιπιδίων (συμπεριλαμβανομένης της χοληστερόλης) στο αίμα
- υψηλά επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης στο αίμα (μία ορμόνη που ρυθμίζει το επίπεδο ασβεστίου και φωσφόρου)
- μεταβολή των πρωτεϊνών του αίματος (χαμηλά επίπεδα σφαιρίνης ή παρουσία παραπρωτεΐνης)
- υψηλά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα
- υψηλά επίπεδα καλίου, ασβεστίου, φωσφόρου ή ουρικού οξέος στο αίμα
- χαμηλά επίπεδα καλίου ή ασβεστίου στο αίμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσεται το Tasigna

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
- Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία φθοράς.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tasigna

- Η δραστική ουσία είναι το nilotinib. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, κροσποβιδόνη τύπου A, πολοξαμέρη 188, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο. Το περίβλημα του σκληρού καψακίου αποτελείται από ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κόκκινο και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και κόμμεα λάκκας, μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172), N-βουτυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη, άνυδρη αιθανόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη και υδροξείδιο του αμμωνίου για την εντύπωση.

Εμφάνιση του Tasigna και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Tasigna παρέχεται ως σκληρά καψάκια. Τα σκληρά καψάκια είναι κόκκινου χρώματος. Σε κάθε σκληρό καψάκιο υπάρχουν μαύρα εντυπωμένα γράμματα («NVR/BCR»).

Το Tasigna διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 28 ή 40 σκληρά καψάκια και σε πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 112 σκληρά καψάκια (αποτελούνται από 4 κουτιά το καθένα από τα οποία περιέχει 28 σκληρά καψάκια), 120 σκληρά καψάκια (αποτελούνται από 3 κουτιά καθένα από τα οποία περιέχει 40 σκληρά καψάκια) ή 392 σκληρά καψάκια (αποτελούνται από 14 κουτιά καθένα από τα οποία περιέχει 28 σκληρά καψάκια).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια nilotinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tasigna και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tasigna
3. Πώς να πάρετε το Tasigna
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Tasigna
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tasigna και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Tasigna

Το Tasigna είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία nilotinib.

Ποια είναι η χρήση του Tasigna

Το Tasigna χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του τύπου της λευχαιμίας που ονομάζεται θετική για το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενής λευχαιμία (Ph-θετική CML). Η CML είναι ένας καρκίνος του αίματος που οδηγεί τον οργανισμό να παράγει πάρα πολλά μη φυσιολογικά λευκοκύτταρα.

Το Tasigna χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα CML ή σε ασθενείς με CML που δεν ωφελούνται πλέον από την προηγούμενη θεραπεία που λάμβαναν περιλαμβανομένου του imatinib. Χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με αποτέλεσμα να μην μπορούν να τη συνεχίσουν.

Πώς δρα το Tasigna

Σε ασθενείς με CML, μια αλλοίωση του DNA (γενετικό υλικό) πυροδοτεί ένα σήμα που υποκινεί τον οργανισμό να παράγει μη φυσιολογικά λευκοκύτταρα. Το Tasigna μπλοκάρει αυτό το σήμα και συνεπώς σταματά την παραγωγή των συγκεκριμένων κυττάρων.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Tasigna

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα γίνονται υποβάλλεστε σε τακτικές εξετάσεις στις οποίες περιλαμβάνονται εξετάσεις αίματος. Μέσω αυτών των εξετάσεων, παρακολουθείται:

- Η ποσότητα των κυττάρων του αίματος (λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια) προκειμένου να διαπιστωθεί πόσο καλά γίνεται ανεκτό το Tasigna από τον οργανισμό.
- Η λειτουργία του παγκρέατος και του ήπατος προκειμένου να διαπιστωθεί πόσο καλά γίνεται ανεκτό το Tasigna από τον οργανισμό.
- Οι ηλεκτρολύτες στο σώμα σας (κάλιο, μαγνήσιο). Αυτοί είναι σημαντικοί για τη λειτουργία της καρδιάς.
- Τα επίπεδα σακχάρου και λιπιδίων στο αίμα.

Ο καρδιακός ρυθμός θα ελέγχεται με ένα μηχάνημα που μετράει τη ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (μια εξέταση που λέγεται ηλεκτροκαρδιογράφημα «ΗΚΓ»).

Ο γιατρός σας θα αξιολογεί τακτικά τη θεραπεία σας και θα αποφασίσει αν θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Tasigna. Αν σας πει να διακόψετε αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να παρακολουθεί τη CML σας και μπορεί να σας πει να ξαναρχίσετε το Tasigna εάν η κατάστασή σας δείχνει ότι αυτό είναι απαραίτητο.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του Tasigna και τον λόγο που συνταγογραφήθηκε σε εσάς ή το παιδί σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tasigna

Ακολουθείστε όλες τις οδηγίες του γιατρού προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

Μην πάρετε το Tasigna:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο nilotinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία, ενημερώστε τον γιατρό σας **προτού πάρετε το Tasigna**.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Tasigna

- εάν στο παρελθόν υποφέρατε από καρδιαγγειακά συμβλήματα όπως καρδιακή προσβολή, πόνο στο στήθος (στηθάγχη), προβλήματα με την παροχή αίματος στον εγκέφαλο σας (εγκεφαλικό επεισόδιο) ή προβλήματα με τη ροή του αίματος στο πόδι σας (χωλότητα) ή αν έχετε παράγοντες κινδύνου για καρδιακή νόσο όπως υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), διαβήτη ή προβλήματα με το επίπεδο λιπιδίων στο αίμα σας (διαταραχές λιπιδίων).
- εάν έχετε **καρδιακή διαταραχή**, όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται «επιμήκυνση του διαστήματος QT».
- εάν **λαμβάνετε φάρμακα** που μπορεί να επηρεάσουν τον καρδιακό ρυθμό (ανταρρυθμικά) ή το ήπαρ (βλ. **Άλλα φάρμακα και Tasigna**).
- εάν παρουσιάζετε έλλειψη καλίου ή μαγνησίου.
- εάν πάσχετε από διαταραχή του ήπατος ή του παγκρέατος.
- εάν έχετε συμπτώματα όπως εύκολη εμφάνιση μωλώπων, αίσθηση κούρασης ή λαχάνιασμα ή παρουσιάζετε συχνές λοιμώξεις.
- εάν έχετε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση ολόκληρου του στομάχου σας (ολική γαστρεκτομή).
- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β Αυτό συμβαίνει επειδή το Tasigna θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή το παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tasigna

- αν λιποθυμήσετε (χάσιμο των αισθήσεων) ή έχετε ανώμαλο καρδιακό ρυθμό ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, **ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα** καθώς αυτό μπορεί να είναι σημάδι σοβαρής καρδιακής κατάστασης. Επιμήκυνση του QT διαστήματος ή ανώμαλος καρδιακός ρυθμός μπορεί να οδηγήσουν σε αιφνίδιο θάνατο. Όχι συχνές περιπτώσεις αιφνίδιου θανάτου έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Tasigna.
- αν έχετε αιφνίδιο αίσθημα παλμών, σοβαρή μυϊκή αδυναμία ή παράλυση, σπασμούς ή αίφνιδιες μεταβολές στη σκέψη ή το επίπεδο εγρήγορσης, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί σημείο μιας γρήγορης αποδόμισης των καρκινικών κυττάρων που ονομάζεται σύνδρομο λύσης όγκου. Σπάνια περιστατικά σύνδρομου λύσης όγκου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με Tasigna.
- αν σας παρουσιαστεί πόνος στο στήθος ή δυσφορία, μούδιασμα ή αδυναμία, προβλήματα με το βάδισμα ή με την ομιλία, πόνος, αποχρωματισμός ή αίσθηση κρύου σε ένα άκρο, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** καθώς αυτό μπορεί να είναι σημείο καρδιαγγειακού συμβάματος. Σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα περιλαμβανομένων προβλημάτων με τη ροή του αίματος στο πόδι (περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσος) ισχαιμική καρδιακή νόσος και προβλήματα με την παροχή αίματος στον εγκέφαλο (ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσος) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Tasigna. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει το επίπεδο λιπιδίων και σακχάρου στο αίμα σας πριν από την έναρξη θεραπείας με Tasigna και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- αν εμφανίσετε πρήξιμο στα χέρια ή τα πόδια ή γενικευμένο πρήξιμο ή πάρετε γρήγορα βάρος ενημερώστε το γιατρό σας καθώς αυτό μπορεί να είναι σημείο σοβαρής κατακράτησης υγρών. Έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιστατικά σοβαρής κατακράτησης υγρών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Tasigna.

Εάν είστε γονέας παιδιού που λαμβάνει θεραπεία με Tasigna, ενημερώστε τον γιατρό εάν οποιαδήποτε από τις παραπάνω καταστάσεις ισχύει για το παιδί σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Tasigna είναι μια θεραπεία για παιδιά και εφήβους με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML). Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του αυτού του φαρμάκου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση αυτού του Tasigna σε νεοδιαγνωσθέντα παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών και υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών που δεν ωφελούνται πλέον από προηγούμενη θεραπεία για CML. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα της θεραπείας παιδιών με Tasigna για μεγάλες χρονικές περιόδους δεν είναι γνωστά.

Ορισμένα παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν Tasigna ενδέχεται να έχουν βραδύτερη από την κανονική ανάπτυξη. Ο γιατρός θα παρακολουθεί την ανάπτυξη σε τακτικές επισκέψεις.

Άλλα φάρμακα και Tasigna

Το Tasigna μπορεί να αλληλεπιδράσει με ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συγκεκριμένα, σε αυτά περιλαμβάνονται:

- αντιαρρυθμικά – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού,
- γλωροκίνη, αλοφαντρίνη, κλαριθρομυκίνη, αλοπεριδόλη, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη – φάρμακα που μπορεί να έχουν ανεπιθύμητη επίδραση στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς,
- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων,
- ριτοναβίρη – ένα φάρμακο από την ομάδα των «αντιπρωτεασών» που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV,
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας,
- ριφαμπικίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης,
- υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο) - φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και άλλων καταστάσεων (είναι επίσης γνωστό ως *Hypericum perforatum*),
- μιδαζολάμη – χρησιμοποιείται για τη μείωση του άγχους πριν από χειρουργική επέμβαση,
- αλφεντανύλη και φεντανύλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πόνου και ως κατασταλτικά πριν και κατά τη διάρκεια χειρουργείων ή ιατρικών διαδικασιών,
- κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους – φάρμακα που καταστέλλουν την ικανότητα αυτοάμυνας του σώματος και καταπολεμούν λοιμώξεις και χρησιμοποιούνται γενικά για την πρόληψη της απόρριψης των μεταμοσχευμένων οργάνων όπως είναι το ήπαρ, η καρδιά και τα νεφρά,
- διυδροεργοταμίνη και εργοταμίνη – χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της άνοιας,
- λοβαστατίνη, συμβαστατίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα,
- βαρφαρίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαταραχών πήξης του αίματος (όπως πύγματα αίματος ή θρομβώσεις),
- αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη).

Πρέπει να αποφεύγετε αυτά τα φάρμακα για όσο διάστημα διαρκεί η θεραπεία σας με Tasigna. Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει άλλα εναλλακτικά φάρμακα.

Επιπλέον πριν πάρετε το Tasigna ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε αντιόξινα, τα οποία είναι φάρμακα για την καούρα. Τα φάρμακα αυτά πρέπει να λαμβάνονται ξεχωριστά από το Tasigna:

- Η2 αναστολείς οι οποίοι ελατώνουν την παραγωγή οξέος στο στομάχι. Οι Η2 αναστολείς θα πρέπει να λαμβάνονται περίπου 10 ώρες πριν και περίπου 2 ώρες μετά τη λήψη του Tasigna.
- αντιόξινα όπως αυτά που περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου, υδροξείδιο του μαγνησίου και σιμεθικόνη τα οποία ουδετεροποιούν την υψηλή οξύτητα στο στομάχι. Τα αντιόξινα αυτά πρέπει να λαμβάνονται περίπου 2 ώρες πριν ή περίπου 2 ώρες μετά την λήψη του Tasigna.

Πρέπει επίσης να ενημερώσετε τον γιατρό σας **εάν παίρνετε ήδη Tasigna** και σας συνταγογραφείται ένα νέο φάρμακο που δεν έχετε πάρει στο παρελθόν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tasigna.

Το Tasigna με τροφή και ποτό

Μην παίρνετε το Tasigna με τροφή. Η τροφή μπορεί να ενισχύσει την απορρόφηση του Tasigna και για αυτό το λόγο να αυξήσει την ποσότητα του Tasigna στο αίμα, πιθανώς σε επιβλαβές επίπεδο. Μην πίνετε χυμό γκρέιπ φρουτ και μην τρώτε γκρέιπ φρουτ. Μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του Tasigna στο αίμα, πιθανώς σε επιβλαβές επίπεδο.

Κύηση και θηλασμός

- **Το Tasigna δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε, ενημερώστε τον γιατρό σας ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας κατά πόσο μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας.
- **Οι γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες** συνιστάται να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας μέσα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως δύο εβδομάδες μετά τη λήξη της θεραπείας.
- **Ο θηλασμός δεν συνιστάται** κατά τη διάρκεια της αγωγής με Tasigna και δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως ζάλη ή διαταραχές της όρασης) με πιθανό αντίκτυπο στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε με ασφάλεια μηχανήματα μετά από τη λήψη αυτού του φαρμάκου, πρέπει να απέχετε από αυτές τις δραστηριότητες μέχρι να υποχωρήσει η επίδραση.

Το Tasigna περιέχει λακτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη (που είναι γνωστή και ως σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Tasigna

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Tasigna να πάρετε

Χρήση σε ενήλικες

- Η συνιστώμενη δόση είναι 800 mg ανά ημέρα. Αυτή η δόση επιτυγχάνεται λαμβάνοντας δύο σκληρά καψάκια των 200 mg δύο φορές την ημέρα.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

- Η δόση που θα χορηγηθεί στο παιδί σας εξαρτάται από το σωματικό βάρος και το ύψος του παιδιού. Ο γιατρός θα υπολογίσει τη σωστή δόση και θα σας πει ποια και πόσα καψάκια Tasigna να δώσετε στο παιδί σας. Η συνολική ημερήσια δόση που θα χορηγήσετε στο παιδί σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800 mg.

Ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει μικρότερη δόση ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Το Tasigna μπορεί να χρησιμοποιηθεί από άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω στην ίδια δόση με τους άλλους ενήλικες.

Πότε να παίρνετε το Tasigna

Να παίρνετε τα σκληρά καψάκια:

- δύο φορές την ημέρα (περίπου κάθε 12 ώρες),
- τουλάχιστον 2 ώρες μετά την κατανάλωση οποιασδήποτε τροφής,
- κατόπιν περιμένετε 1 ώρα μέχρι να ξαναφάτε κάτι.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το πότε να πάρετε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Η λήψη του Tasigna την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε να παίρνετε τα σκληρά καψάκια σας.

Πώς να πάρετε το Tasigna

- Να καταπίνετε τα σκληρά καψάκια ολόκληρα με νερό.
- Μην καταναλώνετε οποιαδήποτε τροφή μαζί με τα σκληρά καψάκια.
- Μην ανοίγετε τα σκληρά καψάκια εκτός εάν σας είναι αδύνατο να τα καταπιείτε. Σε αυτή την περίπτωση μπορείτε να περιχύσετε το περιεχόμενο κάθε σκληρού καψακίου σε **ένα** κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου και να το πάρετε αμέσως. Μην χρησιμοποιείτε περισσότερο από μία κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου για κάθε σκληρό καψάκιο και μην χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε τροφή εκτός από σάλτσα μήλου.

Για πόσο διάστημα να πάρετε το Tasigna

Συνεχίστε να λαμβάνετε το αυτό το φάρμακο καθημερινά για όσο χρονικό διάστημα σας υποδείξει ο γιατρός σας. Πρόκειται για μακροχρόνια θεραπεία. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάσταση σας προκειμένου να ελέγχει ότι η θεραπεία έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει τη διακοπή της θεραπείας σας με το Tasigna με βάση συγκεκριμένα κριτήρια.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το χρονικό διάστημα της λήψης του Tasigna, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tasigna από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tasigna από την κανονική, ή εάν κάποιος άλλος πάρει τα σκληρά καψάκια κατά λάθος, συμβουλευτείτε αμέσως γιατρό ή νοσοκομείο. Δείξτε τους τη συσκευασία των σκληρών καψακίων και αυτό το φύλλο οδηγιών. Μπορεί να απαιτηθεί φαρμακευτική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tasigna

Εάν παραλείψετε να πάρετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση όπως έχει προγραμματιστεί. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα σκληρά καψάκια που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tasigna

Μην σταματήσετε να παίρνετε το αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας συστήσει ο γιατρός να το κάνετε. Η διακοπή του Tasigna χωρίς τη σύσταση του γιατρού σας σας θέτει σε κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου σας με πιθανώς επικίνδυνες για τη ζωή σας συνέπειες, βεβαιωθείτε ότι θα συζητήσετε με το γιατρό, το νοσηλευτή και/ή τον φαρμακοποιό εάν σκέφτεστε να διακόψετε το Tasigna.

Εάν ο γιατρός σας συστήσει να διακόψετε τη θεραπεία με Tasigna

Ο γιατρός σας θα αξιολογεί τακτικά τη θεραπεία σας με ένα συγκεκριμένο διαγνωστικό τεστ και θα αποφασίσει αν θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο. Αν σας πει να διακόψετε το Tasigna, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να παρακολουθεί προσεκτικά τη ΧΜΛ σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή του Tasigna και μπορεί να σας πει να ξαναρχίσετε το Tasigna εάν η κατάσταση σας δείχνει ότι αυτό είναι απαραίτητο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες ή μέτριας βαρύτητας και γενικά εξαφανίζονται μετά από μερικές ημέρες έως λίγες εβδομάδες της θεραπείας.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα), συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους), όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους) ή έχουν αναφερθεί με συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

- ταχεία πρόσληψη βάρους, πρήξιμο των χεριών, των αστραγάλων, των ποδιών ή του προσώπου (ενδείξεις κατακράτησης νερού)
- πόνος στο θώρακα ή δυσφορία, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αργός ή γρήγορος), αίσθημα παλμών (αίσθηση γρήγορου καρδιακού παλμού), λιποθυμία, μπλε αποχρωματισμός στα χείλη, τη γλώσσα ή το δέρμα (ενδείξεις καρδιακών διαταραχών)
- δυσκολία στην αναπνοή ή επώδυνη αναπνοή, βήχας, συριγμός με ή χωρίς πυρετό, πρήξιμο των ποδιών (ενδείξεις πνευμονικών διαταραχών)
- πυρετός, εύκολοι μώλωπες ή ανεξήγητη αιμορραγία, σοβαρές ή συχνές λοιμώξεις, ανεξήγητη αδυναμία (ενδείξεις αιματολογικών διαταραχών)
- αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, δυσκολία στην ομιλία, έντονος πονοκέφαλος, ο ασθενής βλέπει, αισθάνεται ή ακούει πράγματα που δεν υπάρχουν, αλλαγές στην όραση, απώλεια συνείδησης, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, τρόμος, αίσθημα μυρμηγκιάσματος, πόνος ή μούδιασμα στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών (ενδείξεις διαταραχών του νευρικού συστήματος)
- δίψα, ξηροδερμία, ευερεθιστότητα, σκούρα ούρα, μειωμένη παραγωγή ούρων, δυσκολία και πόνος κατά την ούρηση, υπερβολική αίσθηση ανάγκης ούρησης, αίμα στα ούρα, μη-φυσιολογικό χρώμα ούρων (ενδείξεις νεφρικών διαταραχών ή διαταραχών του ουροποιητικού συστήματος)
- οπτικές διαταραχές στις οποίες συμπεριλαμβάνονται θαμπή όραση, διπλή όραση ή αντιληπτικές φωταψίες, μειωμένη οξύτητα ή απώλεια της όρασης, αίμα στο μάτι αυξημένη ευαισθησία των ματιών στο φως, πόνος στα μάτια, ερυθρότητα, κνησμός ή ερεθισμός, ξηροφθαλμία, οίδημα ή κνησμός των βλεφάρων (ενδείξεις διαταραχών των οφθαλμών)
- πρήξιμο ή πόνος σε κάποιο μέρος του σώματος (ενδείξεις σχηματισμού θρόμβου σε μια φλέβα)
- κοιλιακός πόνος, ναυτία, εμετός που περιέχει αίμα, μαύρα ή αιματηρά κόπρανα, δυσκοιλιότητα, αίσθημα καύσου, παλινδρόμηση οξέος στομάχου, πρήξιμο στην κοιλιά (ενδείξεις γαστρεντερικών διαταραχών)
- σοβαρός πόνος της άνω (στη μέση ή αριστερά) κοιλιακής χώρας (ένδειξη πανκρεατίτιδας)
- κίτρινο δέρμα και μάτια, ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα (ενδείξεις ηπατικών διαταραχών)
- επώδυνα κόκκινα εξογκώματα στο δέρμα, δερματικό άλγος, κοκκίνισμα του δέρματος, απολέπιση ή φλύκταινες (ενδείξεις δερματικών διαταραχών)
- πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες (ενδείξεις μυοσκελετικού πόνου)
- υπερβολική δίψα, μεγάλη παραγωγή ούρων, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, κόπωση (ενδείξεις υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα)
- γρήγορος καρδιακός ρυθμός, προβολή των ματιών, απώλεια βάρους, οίδημα του πρόσθιου τμήματος του λαιμού (ενδείξεις υπερδραστικού θυρεοειδούς αδένου)
- αύξηση βάρους, κόπωση, απώλεια μαλλιών, μυϊκή αδυναμία, αίσθημα κρύου (ενδείξεις υπολειτουργικού θυρεοειδούς αδένου)
- έντονος πονοκέφαλος που συνοδεύεται συχνά από ναυτία, έμετο και ευαισθησία στο φως (σημεία ημικρανίας)
- ζάλη ή αίσθημα περιστροφής (σημεία ιλίγγου)
- ναυτία, δύσπνοια, καρδιακή αρρυθμία, θόλωση των ούρων, κόπωση ή/και δυσφορία στις αρθρώσεις που συνδέεται με μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων (όπως υψηλά επίπεδα καλίου, ουρικού οξέως και φωσφόρου και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου)

- πόνος, δυσφορία, αδυναμία ή κράμπες στους μύες των ποδιών, που μπορεί να οφείλονται σε μειωμένη ροή αίματος, πληγές στα πόδια ή τους βραχίονες που επούλωνονται αργά ή καθόλου και εμφανής μεταβολές στο χρώμα (μελάνιασμα ή ωχρότητα) ή τη θερμοκρασία (ψυχρότητα) στα πόδια ή τους βραχίονες, καθώς αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να είναι σημεία αρτηριακής απόφραξης στο προσβεβλημένο άκρο (πόδι ή βραχίονας) και τα δάκτυλα (χεριών ή ποδιών)
- Επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μια ηπατική λοίμωξη)

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- διάρροια
- πονοκέφαλος
- κόπωση, έλλειψη ενέργειας
- μυϊκός πόνος
- κνησμός, εξάνθημα
- ναυτία
- κοιλιακός πόνος
- δυσκοιλιότητα
- απώλεια μαλλιών
- εμετός
- μυοσκελετικός πόνος, μυϊκός πόνος, πόνος σε άκρο, πόνος στις αρθρώσεις, πόνος στα κόκκαλα και πόνος στη σπονδυλική στήλη μετά τη διακοπή της θεραπείας με Tasigna
- καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- στομαχική δυσφορία μετά από τα γεύματα, μετεωρισμός πρήξιμο της κοιλιάς ή τυμπανισμός
- πόνος στα κόκκαλα ή τις αρθρώσεις, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία
- πόνος που περιλαμβάνει οσφυαλγία, πόνο στον αυχένα και πόνο στα άκρα, πόνος ή δυσφορία στις πλευρές του σώματος
- ξηροδερμία, ακμή, ακροχόρδονες, μειωμένη ευαισθησία δέρματος, κνίδωση
- απώλεια όρεξης, διαταραχή της αίσθησης γεύσης, μείωση ή αύξηση του σωματικού βάρους
- αϋπνία, κατάθλιψη, άγχος
- νυκτερινοί ιδρώτες, υπερβολική εφίδρωση
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- φωνητική διαταραχή
- αιμορραγία της μύτης
- συχνοουρία

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι όχι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- αυξημένη ευαισθησία δέρματος
- ξηροστομία, πονόλαιμος, στοματικά έλκη
- πόνος στο στήθος
- επώδυνες και πρησμένες αρθρώσεις (ουρική αρθρίτιδα)
- αυξημένη όρεξη
- διαταραχή της προσοχής
- αδυναμία επίτευξης ή διατήρησης της στύσης
- διόγκωση των μαστών στους άνδρες
- συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης
- πνευμονία, βρογχίτιδα
- λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
- λοίμωξη από ερπητοϊό
- στοματική ή κολπική μυκητίαση
- δυσκαμψία στους μύς και στις αρθρώσεις, διόγκωση άρθρωσης

- αίσθηση αλλαγής της θερμοκρασίας του σώματος (περιλαμβανομένης της αίσθησης ζέστης και της αίσθησης κρύου)
- ευαίσθητα δόντια

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- αλλεργία (υπερευαισθησία στο Tasigna)
- απώλεια μνήμης, διαταραχή διάθεσης
- δερματική κύστη, λέπτυνση ή πάχυνση του δέρματος, πάχυνση της εξωτερικής στοιβάδας του δέρματος, αποχρωματισμός δέρματος, μυκητιασική λοίμωξη των ποδιών
- πεπαχυσμένες κηλίδες από κόκκινο/ασημί δέρμα (σημεία ψωρίασης)
- αιμορραγία, ευαίσθητα ή διογκωμένα ούλα
- κονδυλώματα στο στόμα
- ερυθρότητα και/ή πρήξιμο και πιθανών ξεφλούδισμα στις παλάμες και τις πατούσες (ονομάζεται σύνδρομο χεριού –πέλματος)
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο φως
- δυσκολία κατά την ακοή, πόνος στο αυτί, θόρυβος (κουδούνισμα) στα αυτιά
- φλεγμονή των αρθρώσεων
- ακράτεια ούρων
- εντεροκολίτιδα (φλεγμονή του εντέρου)
- αιμορροΐδες, απόστημα του πρωκτού
- αίσθημα σκλήρυνσης στο μαστό, υπερβολικής ποσότητας έμμηνος ρύση, οίδημα θηλών
- συμπτώματα συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (μια ακατανίκητη παρόρμηση για κίνηση ενός μέρους του σώματος, συνήθως ποδιού που συνοδεύεται από αισθήματα δυσφορίας)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tasigna μπορεί επίσης να έχετε και κάποια **μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος** όπως:

- χαμηλά επίπεδα κυττάρων του αίματος (λευκοκυττάρων, ερυθροκυττάρων , αιμοπεταλίων) ή αιμοσφαιρίνης
- αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή των λευκών αιμοσφαιρίων ή συγκεκριμένων τύπων λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινόφιλα) στο αίμα
- υψηλά επίπεδα λιπάσης ή αμυλάσης στο αίμα (παγκρεατική λειτουργία)
- υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης ή ηπατικών ενζύμων στο αίμα (ηπατική λειτουργία)
- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης ή ουρίας στο αίμα (νεφρική λειτουργία)
- χαμηλά ή υψηλά επίπεδα αίματος ινσουλίνης (μία ορμόνη που ρυθμίζει το επίπεδο σακχάρου στο αίμα)
- χαμηλά ή υψηλά επίπεδα σακχάρου, ή υψηλά επίπεδα λιπιδίων (συμπεριλαμβανομένης της χοληστερόλης) στο αίμα
- υψηλά επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης στο αίμα (μία ορμόνη που ρυθμίζει τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου)
- μεταβολή των πρωτεϊνών του αίματος (χαμηλά επίπεδα σφαιρίνης ή παρουσία παραπρωτεΐνης)
- υψηλά επίπεδα ενζύμων στο αίμα (αλκαλική φωσφατάση, γαλακτική αφυδρογονάση ή κρεατινοφωσφοκινάση)
- υψηλά επίπεδα καλίου, ασβεστίου, φωσφόρου ή ουρικού οξέος στο αίμα
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου, καλίου, νατρίου, ασβεστίου ή φωσφόρου στο αίμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσεται το Tasigna

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυσέλη μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
- Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία φθοράς.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tasigna

- Η δραστική ουσία είναι το nilotinib. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, κροσποβιδόνη τύπου A, πολοξαμέρη 188, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο. Το περίβλημα του σκληρού καψακίου αποτελείται από ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και κόμμεα λάκκας (E904), άνυδρη αλκοόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη, βουτυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη, ισχυρό διάλυμα αμμωνίας, υδροξείδιο του καλίου και κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172) για την εντύπωση.

Εμφάνιση του Tasigna και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Tasigna παρέχεται ως σκληρά καψάκια. Τα σκληρά καψάκια είναι ανοικτού κίτρινου χρώματος. Σε κάθε σκληρό καψάκιο υπάρχουν κόκκινα εντυπωμένα γράμματα («NVR/TKI»).

Το Tasigna διατίθεται σε θήκη που περιέχει 28 σκληρά καψάκια και σε κουτί που περιέχει 28 ή 40 σκληρά καψάκια.

Το Tasigna διατίθεται επίσης σε πολλαπλές συσκευασίες με:

- 112 (4 θήκες των 28) σκληρά καψάκια.
- 112 (4 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.
- 120 (3 συσκευασίες των 40) σκληρά καψάκια.
- 392 (14 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.