

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Tasigna 150 mg kapsula, tvrda
Tasigna 200 mg kapsula, tvrda

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tasigna 150 mg kapsule

Jedna kapsula sadržava 150 mg nilotiniba (u obliku hidrohlorid monohidrata).

Pomoćne susptance s poznatim učinkom:

Laktoza monohidrat: 117.08 mg po kapsuli (u obliku laktoze hidrata).

Tasigna 200 mg kapsule

Jedna kapsula sadržava 200 mg nilotiniba (u obliku hidrohlorid monohidrata).

Pomoćne susptance s poznatim učinkom:

Laktoza monohidrat: 156.11 mg po kapsuli (u obliku laktoze hidrata).

Za cjelokupni popis pomoćnih supstanci, vidi poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tasigna 150 mg

Bijeli do žućkasti prašak u crvenoj neprozirnoj tvrdoj želatinskoj kapsuli, sa crnom oznakom "NVR/BCR" u središnjem dijelu.

Tasigna 200 mg

Bijeli do žućkasti prašak u svijetložutoj neprozirnoj tvrdoj želatinskoj kapsuli, sa crvenom oznakom "NVR/TKI" u središnjem dijelu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tasigna je indicirana za liječenje odraslih osoba:

- u novodijagnosticiranoj hroničnoj fazi hronične mijeloidne leukemije (HML) s pozitivnim Philadelphia (Ph+) hromosomom
- u hroničnoj i ubrzanoj fazi hronične mijeloidne leukemije (HML) s pozitivnim Philadelphia (Ph+) kromosomom gdje se razvila rezistencija ili netolerancija na prethodno liječenje, uključujući liječenje imatinibom. Podaci o učinkovitosti u bolesnika s HML-om u blastičnoj krizi nisu dostupni.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti ljekar s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s hroničnom mijeloidnom leukemijom.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Tasigna je:

- 300 mg dvaput dnevno kod novodijagnosticiranih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi,
- 400 mg dvaput dnevno kod pacijenata u hroničnoj ili ubrzanoj fazi HML u kojih se razvila rezistencija ili netolerancija na prethodno liječenje.

Liječenje treba nastaviti dokle god je ono korisno za bolesnika ili dok ne dođe do neprihvatljive toksičnosti.

Ukoliko se doza propusti, pacijent ne treba uzimati dodatnu dozu, nego uzeti uobičajenu narednu propisanu dozu.

Pacijenti sa HML-om s pozitivnim Philadelphia hromosomom u hroničnoj fazi koji su bili liječeni nilotinibom kao prvom linijom terapije i koji su postigli održani duboki molekularni odgovor (MR4.5)

Prekid liječenja može se razmotriti kod odgovarajućih pacijenata sa HML-om sa pozitivnim Philadelphia hromosomom (Ph+) u hroničnoj fazi koji su bili liječeni nilotinibom od 300 mg dvaput na dan tokom najmanje 3 godine ako se duboki molekularni odgovor održao najmanje godinu dana neposredno prije prekida terapije. Prekid terapije nilotinibom mora započeti ljekar sa iskustvom u liječenju bolesnika s HML-om (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Kod odgovarajućih pacijenata koji prekinu terapiju Tasignom moraju se pratiti nivoi BCR-ABL transkripcija i kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom svakog mjeseca tokom godinu dana, zatim svakih 6 sedmica tokom druge godine, a nakon toga svakih 12 sedmica. Praćenje nivoa BCR-ABL transkripcija mora se obaviti kvantitativnim dijagnostičkim testom validiranim za mjerenje nivoa molekularnog odgovora po međunarodnoj skali (engl. *International Scale*, IS) s osjetljivošću od najmanje MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS).

Kod pacijenata koji izgube MR4 odgovor (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), ali ne i MMR (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) tokom faze bez liječenja, potrebno je pratiti nivoe BCR-ABL transkripcija svake 2 sedmice dok se ne vrate u raspon između MR4 i MR4.5. Pacijenti koji tokom najmanje 4 uzastopna mjerenja održe nivoe BCR-ABL između MMR i MR4 mogu se vratiti na početni raspored praćenja.

Pacijenti koji izgube MMR moraju ponovo započeti liječenje u roku od 4 sedmice od trenutka saznanja o gubitku remisije. Terapiju nilotinibom potrebno je ponovo započeti u dozi od 300 mg dvaput na dan ili u smanjenoj dozi od 400 mg jedanput na dan ako je pacijentu bila smanjena doza prije prekida terapije. Kod pacijenata koji ponovo započnu terapiju nilotinibom potrebno je mjesečno pratiti nivoe BCR-ABL transkripta dok se ponovo ne uspostavi MMR te svakih 12 sedmica nakon toga (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti s HML-om s pozitivnim Philadelphia hromosomom u hroničnoj fazi koji su postigli održani duboki molekularni odgovor (MR4.5) na nilotinibu nakon prethodne terapije imatinibom

Prekid liječenja može se razmotriti kod odgovarajućih pacijenata sa HML-om s pozitivnim Philadelphia hromosomom (Ph+) u hroničnoj fazi koji su bili liječeni nilotinibom tokom najmanje 3 godine ako se duboki molekularni odgovor održao najmanje godinu dana neposredno prije prekida terapije. Prekid terapije nilotinibom mora započeti ljekar s iskustvom u liječenju bolesnika s HML-om (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Kod odgovarajućih pacijenata koji prekinu terapiju nilotinibom moraju se pratiti nivoi BCR-ABL transkripcija i kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom svakog mjeseca tokom godine dana, zatim svakih 6 sedmica tokom druge godine, a nakon toga svakih 12 sedmica. Praćenje nivoa BCR-ABL transkripcija mora se obaviti kvantitativnim dijagnostičkim testom validiranim za mjerenje nivoa molekularnog odgovora po međunarodnoj skali (IS) s osjetljivošću od najmanje MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS).

Pacijenti s potvrđenim gubitkom MR4 odgovora (MR4=BCR- ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) tokom faze bez liječenja (dva uzastopna mjerenja u razmaku od najmanje 4 sedmice koja pokazuju gubitak MR4) ili gubitkom velikog molekularnog odgovora (MMR=BCR- ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) moraju ponovo započeti liječenje u roku od 4 sedmice od trenutka saznanja o gubitku remisije. Terapiju Tasignom potrebno je ponovno započeti u dozi od ili 300 mg ili 400 mg dvaput na dan. Kod pacijenata koji ponovo započnu terapiju nilotinobom potrebno je mjesečno pratiti nivoe BCR-ABL transkripcija dok se ponovo ne uspostavi prijašnji veliki molekularni odgovor ili nivo MR4 te svakih 12 sedmica nakon toga (vidjeti dio 4.4).

Prilagođavanja ili promjena doze

Primjena lijeka Tasigna može se privremeno prekinuti i/ili se može smanjiti doza pri pojavi hematološke toksičnosti (neutropenija, trombocitopenija) koja nije povezana s leukemijom (vidi Tabelu 1).

Tabela 1 Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije

Novodijagnosticirana hronična faza HML-a pri primjeni 300 mg dvaput dnevno i Imatinib-rezistentna ili intoleranta hronična faza HML-a pri primjeni 400 mg dvaput dnevno	ABN* $<1.0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mora se prekinuti primjena nilotiniba i pratiti broj krvnih stanica. 2. Liječenje se mora nastaviti unutar 2 sedmice sa prijašnjom dozom ako je $ABN >1.0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $>50 \times 10^9/l$. 3. Ako je broj krvnih stanica i dalje nizak, može biti potrebno smanjiti dozu na 400 mg jednom dnevno.
Imatinib-rezistentna ili intoleranta ubrzana faza HML-a pri primjeni 400 mg dvaput dnevno	ABN* $<0.5 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mora se prekinuti primjena nilotinoba i pratiti broj krvnih stanica. 2. Liječenje se mora nastaviti unutar 2 sedmice sa prijašnjom dozom ako je $ANC >1.0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $>20 \times 10^9/l$. 3. Ako je broj krvnih stanica i dalje nizak, može biti potrebno smanjiti dozu na 400 mg jednom dnevno.

*ABN = apsolutni broj neutrofila

Ako se razvila klinički značajna umjerena ili teška nehematološka toksičnost, doziranje treba prekinuti a bolesnike pratiti i odgovarajuće liječiti. Ako je prijašnja doza bila 300 mg dva puta na dan u novodijagnosticiranih bolesnika s HML om u hroničnoj fazi, ili 400 mg dva puta na dan u bolesnika s HML om u hroničnoj ili ubrzanoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib, doziranje se može nastaviti u dozi od 400 mg jedanput na dan u bolesnika nakon nestanka toksičnosti. Ako je prethodna doza bila 400 mg jedanput na dan u odraslih bolesnika, liječenje treba obustaviti.

Ponovno povećanje doze na početnih 300 mg dvaput dnevno kod pacijenata u novodijagnosticiranoj hroničnoj fazi hronične mijeloidne leukemije (HML) ili 400 mg kod pacijenata sa imatinib rezistentnom ili netolerantnom HML u hroničnoj i ubrzanoj fazi, treba se razmotriti ako za to postoje odgovarajući klinički uslovi.

Povećanje vrijednosti serumske lipaze: kod povećanja vrijednosti serumske lipaze 3-4. stepena, dozu treba smanjiti na 400 mg jednom dnevno ili prekinuti doziranje. Nivoe serumske lipaze treba mjeriti jednom mjesečno ili kad je klinički indicirano (pogledati poglavlje 4.4).

Povećanje vrijednosti bilirubina i jetrenih transaminaza: kod povećanja vrijednosti bilirubina i jetrenih transaminaza 3-4. stepena, dozu treba smanjiti na 400 mg jednom dnevno ili prekinuti doziranje. Nivoe bilirubina i jetrenih transaminaza treba mjeriti mjesečno ili kad je klinički

indicirano.

Posebne populacije

Starije osobe

Približno je 12% sudionika faze III kliničkih ispitivanja sa novodijagnosticiranom hroničnom fazom hronične mijeloidne leukemije (HML) i približno 30 % sudionika u fazi II sa imatinib rezistentnom ili netolerantnom HML u hroničnoj i ubrzanoj fazi, u dobi od 65 godina i više. Sigurnost i učinkovitost u bolesnika bilo u dobi od ≥ 65 godina u usporedbi s odraslima u dobi od 18 do 65 godina nije se značajno razlikovala.

Oštećenje bubrega

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Budući da se nilotinib i njegovi metaboliti ne izlučuju putem bubrega, ne očekuje se pad ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Oštećenja jetre imaju umjeren učinak na farmakokinetiku nilotiniba. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem jetre. Međutim, potreban je oprez pri liječenju bolesnika s oštećenjem jetre (vidi poglavlje 4.4).

Srčani poremećaji

Bolesnici s nekontrolisanim ili značajnim srčanim poremećajima (kao što je nedavni infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, nestabilna angina ili klinički značajna bradikardija) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Potreban je oprez u bolesnika s relevantnim srčanim poremećajima (vidi poglavlje 4.4).

Uz liječenje nilotinibom zabilježeni su povišeni nivoi ukupnog holesterola u serumu (vidjeti dio 4.4). Potrebno je odrediti profil lipida prije početka liječenja nilotinibom, procijeniti ga u mjesecu 3 i 6 nakon početka terapije te najmanje jedanput godišnje tokom hronične terapije .

Uz liječenje nilotinibom zabilježeni su povišeni nivoi glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4). Potrebno je ocijeniti nivo glukoze u krvi prije početka liječenja nilotinibom te ih pratiti tokom liječenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Tasigne ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika s HML-om s pozitivnim Philadelphia hromosomom u hroničnoj fazi u dobi od 2 do manje od 18 godina). Nema iskustva u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine ili u pedijatrijskih bolesnika s HML-om s pozitivnim Philadelphia hromosomom u ubrzanoj fazi ili blastičnoj krizi. Nema podataka u novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina, a podaci su ograničeni za pedijatrijske bolesnike mlađe od 6 godina s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib.

Način primjene

Tasignu treba uzimati dvaput dnevno u razmaku od približno 12 sati i ne smije se uzimati sa hranom. Kapsule se trebaju uzimati s vodom i progutati cijele. Hranu ne treba uzimati 2 sata prije i najmanje jedan sat nakon uzimanja lijeka.

Pacijenti koji nisu u stanju da progutaju kapsulu, mogu rastvoriti sadržaj kapsule u pireu od jabuke (količina - jedna kafena kašika) i odmah je konzumirati. Ne smije se koristiti veća količina pirea od jabuke nego preporučena i ne smije se koristiti neka druga hrana umjesto pirea od jabuke (vidi poglavlje 4.4. i 5.2.).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u poglavlju 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Mijelosupresija

Liječenje nilotinibom je povezano s trombocitopenijom, neutropenijom i anemijom (Opšti kriteriji toksičnosti 3-4. stepena Nacionalnog instituta za karcinom *eng - National Cancer Institute Common*). Učestalost pojavljivanja je veća u pacijenata sa imatinib rezistentom ili netolerantnom HML, pogotovo kod pacijenata u ubrzanj fazi HML. Kompletnu krvnu sliku treba napraviti svake dvije sedmice tokom prvih 2 mjeseca te nastaviti mjesečno ili kada je klinički indicirano. Mijelosupresija je u pravilu reverzibilna i najčešće se može riješiti privremenim prestankom primjene ili smanjenjem doze lijeka Tasigna (vidi poglavlje 4.2).

Produženje QT intervala

Nilotinib produžava repolarizaciju srčane komore kao što je izmjereno QT intervalom na površinskom EKG-u, u ovisnosti o koncentraciji.

U ispitivanju faze III u novodijagnosticiranih HML bolesnika u hroničnoj fazi, tretiranih sa 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, promjene u srednjem prosječnom vremenu QTcF intervala u ravnotežnom stanju, u odnosu na početne vrijednosti, bile su 6 msec. Nijedan pacijent nije imao QTcF od >480 msec. Nije bilo epizoda *torsade de pointes*.

U ispitivanju faze II u imatinib-rezistentnih i netolerantnih HML bolesnika u hroničnoj i ubrzanj fazi, tretiranih sa 400 mg nilotiniba dva puta dnevno, promjene u srednjem prosječnom vremenu QTcF intervala u ravnotežnom stanju, u odnosu na početne vrijednosti, bile su 5, odnosno 8 msec. QTcF od >500 msec opažen je u <1% ovih bolesnika. Nije bilo epizoda *torsade de pointes* u kliničkom ispitivanju.

U zdravih dobrovoljaca u kojih je izloženost bila usporediva s izloženošću u bolesnika, srednje prosječno vrijeme placebo-oduzete QTcF promjene u odnosu na početnu vrijednost bilo je 7 msec (CI \pm 4 msec). Niti jedan sudionik nije imao QTcF >450 msec. Osim toga, nisu bile primijećene klinički značajne aritmije tokom trajanja ispitivanja. Osobito nisu zapažene epizode "torsade de pointes" (prolazne ili trajne).

Značajno produženje QT intervala može se pojaviti ako se nilotinib primjenjuje na neodgovarajući način zajedno sa snažnim CYP3A4 inhibitorima i/ili lijekovima za koje se zna da produžuju QT interval i/ili hranom (vidi poglavlje 4.4. i 4.5). Hipokalemija i hipomagnezemija mogu također pojačati ovaj učinak. Produženje QT intervala može izložiti bolesnika riziku od smrtnog ishoda.

Tasigna se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s produženim QTc intervalom ili sa značajnim rizikom od njegova razvoja, kao što su oni:

- s kongenitalnim dugim produženjem QT intervala
- s nekontrolisanim ili značajnim srčanim oboljenjem, uključujući nedavni infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, nestabilnu anginu ili klinički značajnu bradikardiju
- koji uzimaju antiaritmike ili druge tvari koje dovode do produženja QT intervala.

Savjetuje se pažljivo praćenje uticaja na QTc interval te se preporučuje učiniti bazični EKG prije početka liječenja nilotinibom, kao i kada je klinički indicirano. Hipokalemija ili hipomagnezemija moraju se korigirati prije primjene lijeka Tasigna i trebaju se periodički pratiti tokom liječenja.

Iznenadna smrt

Rijetki slučajevi (0.1 do 1%) iznenadnih smrti bili su prijavljeni kod pacijenata sa imatinib rezistentom ili netolerantnom HML u hroničnoj ili ubrzanj fazi koji su u anamnezi imali srčanu bolest ili značajne srčane faktore rizika. Komorbiditet uz maligno oboljenje i upotreba konkomitantnih lijekova je često prisutan. Abnormalnosti ventrikularne repolarizacije takođe mogu biti faktor doprinosa ovim slučajevima. Nije bilo slučajeva iznenadne smrti u fazi III studije kod novodijagnosticiranih pacijenata sa HML u hroničnoj fazi.

Zadržavanje tečnosti i edem

Teški oblici zadržavanja lijekom-ovisne tečnosti kao što su pleuralni izljev, plućni edem i perikardijalni izljev bili su manje često (0,1 do 1%) uočeni u ispitivanju faze III na bolesnicima s novodijagnosticiranim HML-om. Slični su događaji bili uočeni u izvještajima nakon stavljanja lijeka u promet. Neočekivani, brzi porast tjelesne težine treba pažljivo istražiti. Ako se pojave znakovi teškog oblika zadržavanja tečnosti tokom liječenja nilotinibom, potrebno je ocijeniti etiologiju i bolesnike liječiti u skladu sa time (vidjeti dio 4.2.).

Kardiovaskularni događaji

Kardiovaskularni događaji bili su zabilježeni u randomiziranom ispitivanju faze III na bolesnicima s novodijagnosticiranim HML om i uočeni u izvještajima nakon stavljanja lijeka u promet. U ovom kliničkom ispitivanju s medijanom vremena na terapiji od 60,5 mjeseci, kardiovaskularni događaji 3- 4. stepena uključivali su okluzivnu bolest perifernih arterija (1,4% uz 300 mg i 1,1% uz 400 mg nilotiniba dvaput na dan), ishemijsku bolest srca (2,2% uz 300 mg i 6,1% uz 400 mg nilotiniba dvaput na dan) te ishemijske cerebrovaskularne događaje (1.1 % uz 300 mg i 2.2% uz 400 mg nilotiniba dvaput na dan). Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže pomoć ljekara ako primijete akutne znakove ili simptome kardiovaskularnih događaja. Potrebno je ocijeniti kardiovaskularni status bolesnika i pratiti faktore kardiovaskularnog rizika te ih aktivno zbrinjavati tokom terapije nilotinibom u skladu sa standardnim smjernicama. Za zbrinjavanje faktora kardiovaskularnog rizika treba propisati odgovarajuću terapiju (vidjeti dio 4.2.)

Reaktivacija hepatitisa B

Kod bolesnika koji su hronični nositelji virusa hepatitisa B pojavila se reaktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog oštećenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda.

Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja nilotinibom. Prije početka liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) te za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tokom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje hepatitisa B. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje nilotinibom potrebno je pažljivo nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tokom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

Posebno praćenje pacijenata s Ph+ HML-om u hroničnoj fazi koji su postigli održani duboki molekularni odgovor

Ispunjavanje uslova za prekid liječenja

Odgovarajući pacijenti za koje je potvrđeno da ispoljavaju tipične BCR-ABL transkripcije, e13a2/b2a2 ili e14a2/b3a2, mogu se uzeti u obzir za prekid liječenja. Pacijenti moraju imati tipične BCR-ABL transkripcije kako bi se omogućila kvantifikacija BCR-ABL, ocjenjivanje dubine molekularnog odgovora i utvrđivanje mogućeg gubitka molekularne remisije nakon prekida liječenja nilotinibom.

Praćenje pacijenata koji su prekinuli terapiju

Učestalo praćenje nivoa BCR-ABL transkripcija kod pacijenata odgovarajućih za prekid liječenja mora se obaviti kvantitativnim dijagnostičkim testom validiranim za mjerenje nivoa molekularnog odgovora s osjetljivošću od najmanje MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS). Nivoi BCR-ABL transkripcija moraju se ocijeniti prije i za vrijeme prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Gubitak velikog molekularnog odgovora (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) kod pacijenata sa HML-om koji su primali nilotinib kao prvu ili drugu liniju terapije ili potvrđeni gubitak MR4 (dva uzastopna mjerenja u razmaku od najmanje 4 sedmice koja pokazuju gubitak MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS)) kod pacijenata sa HML-om koji su primali nilotinib kao drugu liniju terapije potstaci će ponovno započinjanje liječenja u roku od 4 sedmice od trenutka saznanja o gubitku remisije. Tokom faze bez liječenja može se dogoditi molekularni relaps, a podaci o dugoročnom ishodu još nisu dostupni. Stoga je presudno obavljati učestalo praćenje nivoa BCR-ABL transkripcija i kompletne krvne slike s diferencijalnom krvnom slikom kako bi se otkrio mogući gubitak remisije (vidjeti dio 4.2). Kod pacijenata koji nisu postigli MMR tri mjeseca nakon ponovnog započinjanja liječenja potrebno je obaviti testiranje na mutaciju kinazne domene BCR-ABL.

Laboratorijske pretrage i praćenje

Lipidi u krvi

U ispitivanju faze III u pacijenata s novodijagnosticiranom HML-om 1,1% pacijenata liječenih s 400 mg nilotiniba dva puta na dan imalo je povišenja ukupnog holesterola 3.- 4. stepena; međutim, povišenja 3. - 4. stepena nisu bila zabilježena u grupi koja je primala dozu od 300 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se odrediti profil lipida prije početka liječenja nilotinibom, procijeniti ga u mjesecu 3 i 6 nakon početka terapije te najmanje jedanput godišnje tokom hronične terapije (vidjeti dio 4.2). Ako je potreban inhibitor HMG-CoA reduktaze (lijek za snižavanje lipida), vidjeti dio 4.5 prije početka liječenja obzirom da se određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze metaboliziraju putem CYP3A4.

Glukoza u krvi

U ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranim HML-om 6.9% bolesnika liječenih s 400 mg nilotiniba dva puta na dan, odnosno 7.2% bolesnika liječenih s 300 mg nilotiniba dva puta na dan imalo je povišenja glukoze u krvi 3.- 4. stepena. Preporučuje se ocijeniti nivo glukoze u krvi prije početka liječenja Tasignom, te ih pratiti tokom liječenja, prema kliničkoj indikaciji (vidjeti dio 4.2). Ako nalazi pretraga opravdavaju terapiju, ljekari trebaju slijediti svoje lokalne standarde prakse i smjernice za liječenje.

Interakcije s drugim lijekovima

Treba izbjegavati primjenu lijeka Tasigna s agensima koji su snažni inhibitori CYP3A4 (uključujući, ali ne ograničavajući se na ketonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, ritonavir). Ako je potrebno liječenje bilo kojim od ovih lijekova, preporučuje se prekinuti primjenu nilotiniba ako je moguće (vidi poglavlje 4.5). Ako se ne može privremeno prekinuti liječenje lijekom Tasigna, potrebno je pratiti svakog pojedinog bolesnika zbog mogućeg produženja QT intervala (vidi poglavlja 4.2, 4.5 i 5.2).

Istovremena primjena nilotiniba s lijekovima koji snažno induciraju CYP3A4 (npr. fenitoin, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital i kantarion) može smanjiti izloženost nilotinibu do klinički značajnih razmjera. Radi toga treba u bolesnika koji primaju nilotinib istovremeno primijeniti neki drugi lijek s manjim potencijalom indukcije CYP3A4 (vidi poglavlje 4.5.).

Učinak hrane

Bioraspoloživost nilotiniba povećava se sa uzimanjem hrane. Tasignu ne treba uzimati zajedno sa hranom (vidi poglavlja 4.2 i 4.5), nego 2 sata nakon obroka. Hranu ne treba uzimati najmanje jedan sat nakon uzimanja doze. Treba izbjegavati sok od grejpfruta i drugu hranu za koju se zna

da inhibira CYP3A4. Pacijenti koji nisu u stanju da progutaju kapsulu, mogu rastvoriti sadržaj svake kapsule u pireu od jabuke (količina - jedna kafena kašika) i odmah je konzumirati. Ne smije se koristiti veća količina pirea od jabuke nego preporučena ili ne smije se koristiti neka druga hrana umjesto pirea od jabuke.

Oštećenje jetre

Oštećenje jetre ima umjeren učinak na farmakokinetiku nilotiniba. Jednokratno primijenjena doza od 200 mg nilotiniba dovela je do povećanja AUC od 35% u osoba s blagim, 35% u osoba s umjerenim i 19% u osoba s teškim oštećenjem jetre u poređenju s kontrolnom grupom osoba s normalnom funkcijom jetre. Predviđena C_{max} nilotiniba u ravnotežnom stanju pokazala je povećanje od 29%, 18% i 22%, respektivno. Bolesnici sa vrijednostima alanin transaminaze (ALT) i/ili aspartat transaminaze (AST) >2.5 (ili >5 ako je povezano s bolešću) i/ili ukupnog bilirubina >1.5 puta većim od gornje granice normalnog raspona bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Metabolizam nilotiniba većim se dijelom odvija preko jetre. Bolesnici s oštećenjem jetre mogu, stoga, biti jače izloženi djelovanju nilotiniba te je pri njihovom liječenju potreban oprez (vidi poglavlje 4.2).

Serumska lipaza

Opazeno je povećanje vrijednosti serumske lipaze. Oprez je potreban pri liječenju bolesnika s pankreatitisom u anamnezi. U slučaju povećanja nivoa serumske lipaze uz abdominalne simptome, uzimanje nilotiniba se mora prekinuti i pristupiti adekvatnim dijagnostičkim mjerama kako bi se isključio pankreatitis.

Potpuna gastrektomija

Bioraspoloživost nilotiniba mogla bi biti manja u bolesnika s potpunom gastrektomijom (vidi poglavlje 5.2). Treba imati na umu da ove bolesnike treba češće kontrolisati.

Sindrom tumorske lize

Zbog mogućeg javljanja sindroma tumorske lize (TLS), preporučuje se korekcija klinički značajne dehidracije i terapija visokih nivoa mokraćne kiseline prije početka terapije nilotinibom (vidi poglavlje 4.8).

Laktoza

Tasigna kapsule sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima vezanim uz netoleranciju galaktoze, nedostatak Lapp laktaze ili malapsorpciju glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Tasigna se može davati u kombinaciji s hematopoetskim faktorima rasta kao što su eritropoetin ili faktor stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF), ako postoji klinička indikacija. Tasigna se može davati s hidksiurejom ili anagrelidom, ako postoji klinička indikacija.

Nilotinib se pretežno metabolizira u jetri pri čemu se očekuje da CYP3A4 daje glavni doprinos oksidativnom metabolizmu. Nilotinib je također supstrat za P-glikoprotein (P-gp), efluks pumpu za mnoge lijekove. Radi toga, na apsorpciju i posljedičnu eliminaciju sistemski apsorbovanog nilotiniba mogu utjecati supstance koje djeluju na CYP3A4 i/ili P-gp.

Supstance koje mogu povećati koncentraciju nilotiniba u serumu

Istovremena primjena nilotiniba s imatinibom (supstrat i moderator P-gp i CYP3A4) imala je

blagi inhibitorni učinak na CYP3A4 i/ili P-gp. AUC imatiniba je bila povećana za 18% do 39%, a AUC nilotiniba je bila povećana za 18% do 40%. Nije vjerovatno da su ove promjene klinički značajne.

Izloženost nilotinibu u zdravih ispitanika bila je 3 puta veća pri istovremenoj primjeni snažnog CYP3A4 inhibitora ketokonazola. Istovremeno liječenje snažnim CYP3A4 inhibitorima uključujući ketonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, klaritromicin i telitromicin, stoga, treba izbjegavati (vidi poglavlje 4.4). Pojačana izloženost nilotinibu može se također očekivati pri primjeni umjerenih CYP3A4 inhibitora. Treba razmotriti primijenu lijekova bez ili sa minimalnom inhibicijom CYP3A4.

Supstance koje mogu smanjiti koncentraciju nilotiniba u serumu

Rifampicin, snažni CYP3A4 induktor, smanjuje C_{max} nilotiniba za 64% i reducira AUC nilotiniba za 80%. Rifampicin i nilotinib se ne trebaju koristiti uporedo.

Istovremena primjena drugih lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i kantaron) vjerovatno će smanjiti izloženost nilotinibu do klinički značajnih razmjera. U bolesnika u kojih je indicirana primjena CYP3A4 induktora treba primijeniti druge agense koji imaju manji potencijal indukcije enzima.

Rastvorljivost nilotiniba zavisi od pH, teže se rastvara pri višoj vrijednosti pH. Kod zdravih osoba koje primaju esomeprazol 40 mg jednom dnevno tokom 5 dana, značajno je povišena vrijednost pH želuca, međutim apsorpcija nilotiniba je bila umjereno smanjena (27% smanjenje C_{max} i 34% smanjenje $AUC_{0-\infty}$). Nilotinib se može koristiti uporedo sa esomeprazolom ili drugim inhibitorima protonske pumpe, ukoliko za to postoji potreba.

U ispitivanju na zdravim subjektima, nije uočena značajna promjena u farmakokinetici nilotiniba kada je primjenjena jednokratna doza od 400 mg nilotiniba 10 sati nakon i 2 sata prije famotidina. Stoga, kada je potrebna istovremena primjena H_2 blokatora, on se može primijeniti približno 10 sati prije i približno 2 sata nakon doze Tasigne.

U istom ispitivanju kao gore, primjena antacida (aluminij hidroksid/magnezij hidroksid/simetikon) 2 sata prije ili nakon jednokratne doze od 400 mg nilotiniba također nije promijenila farmakokinetiku nilotiniba. Stoga, ukoliko je potrebno, antacid se može primijeniti približno 2 sata prije ili približno 2 sata nakon doze Tasigne.

Supstance čije bi koncentracije u serumu nilotinib mogao promijeniti

In vitro je nilotinib je relativno snažan inhibitor CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i UGT1A1, sa K_i vrijednošću najnižom za CYP2C9 ($K_i=0.13$ microM).

U studijama gdje je primjenjena jednokratna doza i pratila se interakcija lijekova kod 25 zdravih dobrovoljaca koji su primali varfarin, osjetljivi CYP2C9 supstrat, i 800 mg nilotiniba, nije došlo do bilo kakvih promjena u farmakokinetičkim parametrima varfarina ili farmakodinamike varfarina kada se mjeri kao protrombinsko vrijeme (PT) i internacionalni normalizirani odnos (INR). Ne postoje podaci o ravnotežnom stanju. Ova studija pokazuje da je klinički značajna interakcija između varfarina i nilotiniba manje vjerovatna pri dozama do 25 mg varfarina. Zbog manjka podataka u ravnotežnom stanju, preporučuje se kontrola varfarinskih farmakodinamičkih markera (INR ili PT) nakon početka uzimanja terapije nilotiniba (najmanje prve dvije sedmice).

U bolesnika s HML-om, nilotinib primijenjen u dozi od 400 mg dvaput na dan tokom 12 dana povećao je sistemska izloženost (AUC i C_{max}) peroralnom midazolamu (supstratu CYP3A4) 2.6 puta, odnosno 2.0 puta. Nilotinib je umjereni CYP3A4 inhibitor. Kao rezultat toga, sistemska izloženost drugim lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze) može biti povećana kada se primjenjuju istovremeno s

nilotinibom. Moglo bi biti potrebno odgovarajuće praćenje i prilagođavanje doze lijekova koji su supstrati CYP3A4 i imaju uzak terapijski indeks (uključujući, između ostalih, alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, sirolimus i takrolimus) kada se primjenjuju istovremeno s nilotinibom.

Kombinacija nilotiniba s tim statinima koji se uglavnom eliminiraju pomoću CYP3A4, može povećati mogućnost pojavljivanja miopatije inducirane statinima, uključujući rbdomiolizu.

Antiaritmici i druge supstance koje mogu produžiti QT interval

Nilotinib se treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju ili mogu razviti produženi QT interval, uključujući bolesnike koji uzimaju antiaritmike, kao što su amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin i sotalol ili ostale lijekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala, kao što su hlorokin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon i moksifloksacin (vidi poglavlje 4.4).

Interakcije s hranom

Hrana može povećati apsorpciju i bioraspoloživost nilotiniba, čime se postižu veće koncentracije u serumu (vidi poglavlja 4.2, 4.4 i 5.2). Potrebno je izbjegavati sok od grejpfruta i drugu hranu za koju se zna da inhibira CYP3A4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju tokom liječenja nilotinibom koristiti visoko učinkovitu kontracepciju i do dvije sedmice nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Tassigna u trudnica, ili su oni ograničeni. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidi poglavlje 5.3). Tassigna se ne treba primjenjivati u trudnoći, osim ako nije neophodno. Ako se primjenjuje u trudnoći, bolesnica mora obavijestiti o mogućem riziku za fetus.

Ako žena liječena nilotinibom razmišlja o trudnoći, može se uzeti u obzir prekid liječenja na osnovu kriterija koji trebaju biti ispunjeni za prekid liječenja kako je opisano u dijelovima 4.2 i 4.4. Postoje ograničeni podaci o trudnoćama kod pacijentica tokom pokušaja ostvarivanja remisije bez liječenja (engl. *treatment-free remission*, TFR). Ako je planirana trudnoća tokom TFR faze, pacijentica se mora obavijestiti o mogućoj potrebi za ponovnim započinjanjem liječenja nilotiniba tokom trudnoće (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dojenje

U ljudi nije poznato izlučuje li se nilotinib u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci kod životinja su pokazali da se nilotinib izlučuje u mlijeko (vidi poglavlje 5.3.). Obzirom da se ne može isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće, žene ne smiju dojiti tokom liječenja nilotiniba i tokom 2 sedmice nakon zadnje doze.

Plodnost

Studije na životinjama nisu pokazale efekat na fertilitnost kod muških i ženskih štakora (vidi poglavlje 5.3.).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Tasigna ima nikakav ili zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rada na mašinama.

Bolesnici s omaglicom, umorom, poremećajima vida ili drugim neželjenim djelovanjima koja mogu potencijalno utjecati na sposobnost upravljanja vozilom ili rada na mašinama trebaju prestati s tim aktivnostima sve dok traje neželjeno djelovanje (vidi poglavlje 4.8).

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil se zasniva na skupnim podacima od 3422 bolesnika liječenih Tasignom u 13 kliničkih ispitivanja u odobrenim indikacijama: odrasli i pedijatrijski bolesnici s novodijagnosticiranom hroničnom mijeloidnom leukemijom (HML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom u hroničnoj fazi (5 kliničkih ispitivanja s 2414 bolesnika), odrasli bolesnici u hroničnoj fazi i ubrzanj fazi HML-a s pozitivnim Philadelphia hromosomom s rezistencijom ili intolerancijom na prethodno liječenje, uključujući imatinib (6 kliničkih ispitivanja s 939 bolesnika) i pedijatrijski bolesnici u hroničnoj fazi HML-a s pozitivnim Philadelphia hromosomom s rezistencijom na prethodno liječenje ili nepodnošenjem prethodnog liječenja, uključujući imatinib (2 klinička ispitivanja sa 69 bolesnika). Ovi skupni podaci predstavljaju 9039,34 bolesnik-godina izloženosti.

Sigurnosni profil nilotiniba je konzistentan među indikacijama.

Najčešće neželjene reakcije (incidenca $\geq 15\%$) iz skupnih podataka ispitivanja sigurnosti su bile: osip (26,4%), infekcija gornjeg dišnog sistema (uključujući faringitis, nazofaringitis, rinitis) (24,8%), glavobolja (21,9%), hiperbilirubinemija (uključujući povišenje bilirubina u krvi) (18,6%), artralgiya (15,8%), umor (15,4%), mučnina (16,8%), pruritus (16,7%) i trombocitopenija (16,4%).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja i izvještaja dobivenih nakon stavljanja lijeka u promet (Tabela 2) su prikazane prema MedDRA klasifikaciji sistema sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 2 Neželjene reakcije

Infekcije i infestacije	
Vrlo često:	Infekcija gornjeg dišnog sistema (uključujući faringitis, nazofaringitis, rinitis)
Često:	Folikulitis, bronhitis, kandidijaza (uključujući oralnu kandidijazu), pneumonija, gastroenteritis, infekcija mokraćnog sistema
Manje često:	Infekcija virusom herpesa, analni apsces, kandidijaza (infekcija kandidom), furunkul, sepsa, supkutani apsces, tinea pedis
Rijetko:	Ponovna aktivacija hepatitisa B
Benigne neoplazme, maligne i nespecifične (uključujući ciste i polipe)	
Manje često:	Kožni papilomi
Rijetko:	Oralni papilomi, paraproteinemija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Vrlo često:	Anemija, trombocitopenija
Često:	Leukopenija, leukocitoza, neutropenija, trombocitemija
Manje često:	Eozinofilija, febrilna neutropenija, limfopenija, pancitopenija
Poremećaji imunog sistema	

Manje često:	Hipersenzitivnost
Endokrini poremećaji	
Vrlo često:	Usporenje rasta
Često:	Hipotireoza
Manje često:	Hipertireoza
Rijetko:	Sekundarni hiperparatiroidizam, tiroiditis
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često:	Disbalans elektrolita (uključujući hipomagnezijemiju, hiperkalemiju, hipokalemiju, hiponatremiju, hipokalcemiju, hiperkalcemiju, hiperfosfatemiju), dijabetes melitus, hiperglikemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, smanjen apetit, giht, hiperuricemija, hipofosfatemija (uključujući sniženje fosfora u krvi)
Manje često:	Dehidracija, povećan apetit, giht, dislipidemija, hipoglikemija
Rijetko:	Poremećaj apetita, sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Depresija, nesanica, anksioznost
Manje često:	Amnezija, konfuzno stanje, dezorijentiranost
Rijetko:	Disforija
Poremećaji nervnog sistema	
Vrlo često:	Glavobolja
Često:	Omaglica, periferna neuropatija, hipoestezija, parestezija, migrena
Manje često:	Cerebrovaskularni inzult, Intrakranijalno/cerebralno krvarenje, ishemijski moždani udar, Tranzitorni ishemijski atak, cerebralni infarkt, migrena, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), tremor, poremećaj pažnje, hiperestezija, disestezija, letargija, periferna neuropatija, sindrom nemirnih nogu, paraliza lica
Rijetko:	Stenoza bazilarne arterije, edem mozga, upala očnog živca
Poremećaji oka	
Često:	Konjunktivitis, suho oko (uključujući kseroftalmiju), iritacija oka, hiperemija (bjeloočnice, konjunktive, oka), zamagljen vid
Manje često:	Poremećaj vida, konjunktivalno krvarenje, smanjena oštrina vida, edem očnog kapka, blefaritis, fotopsija, alergijski konjunktivitis, diplopija, krvarenje u oku, bol u oku, svrbež oka, oticanje oka, bolest površine oka, periorbitalni edem, fotofobija
Rijetko:	Korioretinopatija, edem papile
Poremećaji uha i labirinta	
Često:	Vertigo, bol u uhu, tinitus
Manje često:	Oslabljen sluh (hipoakuzija)
Srčani poremećaji	
Često:	Angina pectoris, aritmija (uključujući atroventrikularni blok, flater srca, ventrikularne ekstrasistole, tahikardiju, atrijalnu fibrilaciju, bradikardiju), palpitacije, produžen QT interval u elektrokardiogramu, bolest koronarnih arterija
Manje često:	Infarkt miokarda, šum na srcu, perikardijalni izljev, zatajenje srca, dijastolična disfunkcija, blok lijeve grane snopa, perikarditis
Rijetko:	Cijanoza, smanjenje ejekcijske frakcije
Nepoznato:	Disfunkcija ventrikula
Krvožilni poremećaji	
Često:	Hipertenzija, navala crvenila, okluzivna bolest perifernih arterija
Manje često:	Hipertenzivna kriza, intermitentna klaudikacija, stenoza periferne arterije, stehematom, arterioskleroza, hipotenzija, tromboza
Rijetko:	Hemoragijski šok
Poremećaji respiratornog sistema, grudnog koša i medijastinuma	
Vrlo često:	Kašalj
Često:	Dispneja, dispneja u naporu, epistaksa, bol u usnoj šupljini i ždrijelu

Manje često:	Edem pluća, pleuralni izljev, intersticijska bolest pluća, pleuralna bol, pleuritis, iritacija grla, disfonija, plućna hipertenzija, piskanje pri disanju
Rijetko:	Bol u ždrijelu i grkljanu
Poremećaji probavnog sistema	
Vrlo često:	Mučnina, bol u gornjem dijelu abdomena, konstipacija, proljev, povraćanje
Često:	Upala gušterače, nelagoda u trbuhu, abdominalna distenzija, nadimanje, bol u abdomenu, dispepsija, gastritis, gastroezofagealni refluks, hemoroidi, stomatitis
Manje često:	Krvarenje u probavnom sistemu, melena, ulceracije u ustima, bol u jednjaku, suha usta, osjetljivost zuba (hiperestezija zuba), disgeuzija, enterokolitis, želučani ulkus, gingivitis, hijatalna hernija, rektalno krvarenje
Rijetko:	Perforacija ulkusa probavnog sistema, hematemeza, ulkus jednjaka, ulcerozna upala jednjaka, retroperitonealno krvarenje, subileus
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo često:	Hiperbilirubinemija (uključujući povećan bilirubin u krvi)
Često:	Abnormalna funkcija jetre
Manje često:	Hepatotoksičnost, toksični hepatitis, žutica, holestaza, hepatomegalija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	Osip, pruritus, alopecija
Često:	Noćno znojenje, ekcem, urtikarija, hiperhidroza, kontuzija, akne, dermatitis (uključujući alergijski, ekfolijativni i akneiformni), suha koža, eritem
Manje često:	Eksfolijativni osip, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, kožna bol, ekhimoza, oticanje lica, mjehurići, kožne ciste, nodozni eritem, hiperkeratoza, petehije, fotoosjetljivost, psorijaza, promjena boje kože, ekfolijacija kože, hiperpigmentacija kože, hipertrofija kože, ulkus kože
Rijetko:	Multiformni eritem, palmarnoplantarni eritrodisestezijski sindrom, hiperplazija žlijezda lojnica, atrofija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Vrlo često:	Mialgija, artralgija, bol u leđima, bol u udovima
Često:	Mišićno-koštana bol u prsima, mišićno-koštana bol, bol u vratu, slabost mišića, mišićni spazam, bol u kostima
Manje često:	Mišićno-koštana ukočenost, artritis, bol u slabinama
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Često:	Polakiurija, dizurija
Manje često:	Pojačan nagon za mokrenje, nokturija, hromaturija, hematurija, zatajenje bubrega, urinarna inkontinencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Često:	Eretilna disfunkcija, menoragija
Manje često:	Bol u dojkama, ginekomastija, oticanje bradavica
Rijetko:	Induracija dojki
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	Umor, vrućica
Često:	Bol u grudima (uključujući nekardiološki bol u grudima), bol, nelagodnost u grudima, slabost, astenija i periferni edem, zimica, bolest nalik gripi
Manje često:	Edem lica, gravitacijski edem, osjećaj promjene temperature tijela (uključujući osjećaj hladnoće, osjećaj vrući, lokalizirani edem)
Rijetko:	Iznenadna smrt
Pretrage	
Vrlo često:	Povećanje alanin aminotransferaze, povećanje lipaze

Često:	Smanjenje hemoglobina, povećanje amilaze u krvi, povišenje aspartat aminotransferaze, povećanje alkalne fosfataze u krvi, povećanje gama-glutamil transferaze, povećanje kreatinin fosfokinaze u krvi, smanjenje tjelesne težine, porast tjelesne težine, povišenje kreatinina, povišenje ukupnog holesterola
Manje često:	Povećanje laktat dehidrogenaze u krvi, povećanje ureje u krvi, povišenje nekonjugiranog bilirubina u krvi, povišenje paratireoidnog hormona u krvi, povišenje triglicerida u krvi, sniženje globulina, povišenje lipoproteinskog holesterola (uključujući onaj niske i visoke gustoće), povišenje troponina
Rijetko:	Sniženje glukoze u krvi, sniženje inzulina u krvi, povišenje inzulina u krvi, sniženje C-peptida inzulina

Opis odabranih neželjenih reakcija

Iznenadna smrt

Manje često (0.1 do 1%) su prijavljivani slučajevi iznenadne smrti u kliničkim studijama sa lijekom Tasigna i/ili u programima milosrdne primjene kod pacijenata sa imatinib-rezistentnom ili netolerantnom HML u hroničnoj fazi ili ubrzanjoj fazi sa anamnestičkim podacima o bolesti srca ili značajnim faktorima rizika za srčano oboljenje (vidi poglavlje 4.4).

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B zabilježena je u vezi sa inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog oštećenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Prijavljena su izdvojeni izvještaji namjernog predoziranja nilotinibom u kojima je bio progutan nepoznati broj kapsula lijeka Tasigna u kombinaciji s alkoholom i drugim lijekovima. Događaji su uključivali neutropeniju, povraćanje i pospanost. Nisu bile prijavljene promjene EKG-a ili hepatotoksičnost. Kao ishodi su bili prijavljeni oporavci.

U slučaju predoziranja, bolesnika treba pratiti i pružiti mu odgovarajuću suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitori BCR-ABL tirozin -kinaze, ATC šifra: L01EA03

Mehanizam djelovanja

Nilotinib je snažan inhibitor djelovanja ABL tirozin kinaze BCR-ABL onkoproteina i u staničnim linijama i u primarnim Philadelphia-hromosom pozitivnim stanicama leukemije. Supstanca se s visokim afinitetom veže na ATP-vezno mjesto na takav način da snažno inhibira BCR-ABL divljeg tipa te zadržava djelovanje protiv 32/33 imatinib-rezistentnih mutiranih oblika BCR-ABL. Kao posljedica ovog biohemijskog djelovanja, nilotinib selektivno inhibira proliferaciju i inducira apoptozu u staničnim linijama i u primarnim Philadelphia-kromosom pozitivnim stanicama leukemije bolesnika s HML-om. U mišjim modelima HML-a, nilotinib primijenjen oralno kao samostalni agens smanjuje tumorsku masu i produžuje vrijeme preživljavanja.

Farmakodinamički učinci

Nilotinib ima mali ili nikakav učinak na većinu ispitivanih protein kinaza, uključujući Src, osim na PDGF, KIT, i Ephrin receptor kinaze, koje inhibira u koncentracijama unutar raspona koji se postiže nakon oralne primjene terapijskih doza preporučenih za liječenje HML-a (vidi Tabelu 3).

Tabela 3 Kinaza profil nilotiniba (fosforilacija IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinička djelotvornost

Kliničke studije kod novodijagnosticirane HML u hroničnoj fazi

Otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje faze III provedeno je s ciljem utvrđivanja efikasnosti nilotiniba naspram imatiniba u 846 odraslih pacijenata sa citogenetskim potvrđenom novodijagnosticiranom Philadelphia hromozom pozitivnom HML u hroničnoj fazi. Pacijenti su dijagnosticirani unutar 6 mjeseci i nisu bili prethodno tretirani, osim hidroksiureom i/ili anagrelidom. Pacijenti su randomizirani 1:1:1 da primaju ili nilotinib 300 mg dva puta dnevno (n=282), nilotinib 400 mg dva puta dnevno (n=281) ili imatinib 400 mg jednom dnevno (n=283). Randomizacija je vršena prema Sokalovoj rizik vrijednosti u vrijeme dijagnoze.

Osnovne karakteristike su bile dobro uravnotežene između tri grupe liječenja. Srednja starost učesnika je bila 47 godina u obje nilotinib grupe i 46 godina u imatinib grupi, sa 12.8%, 10.0% i 12.4% pacijenata ≥65 godina starosti u nilotinib grupi dva puta dnevno po 300 mg, nilotinib 400 mg dva puta dnevno i imatinib 400 mg dnevno, respektivno. Bilo je neznatno više muškaraca nego žena među pacijentima (56.0%, 62.3% i 55.8%) u nilotinib dva puta dnevno po 300 mg, 400 mg dva puta dnevno i imatinib 400 mg jednom dnevno, respektivno). Više od 60% pacijenata su bili bijelci, a 25% azijati.

Vrijeme primarnih analiza je bilo kada su svih 846 pacijenata završili 12 mjeseci liječenja (ili prekinuli liječenje ranije). Sljedeće analize su vršene nakon što su pacijenti završili 24, 36, 48, 60 i 72 mjeseca liječenja (ili su ga ranije prekinuli).

Srednje vrijeme liječenja bilo je približno 70 mjeseci u terapijskoj grupi sa nilotinibom i 64 mjeseca u terapijskoj grupi sa imatinibom. Srednja vrijednost jačine stvarne doze je bila 593 mg/dan za nilotinib 300 mg dva puta dnevno, 772 mg/dan za nilotinib 400 mg dva puta dnevno i 400 mg/dan za imatinib 400 mg jedanput dnevno. Ova studija još traje.

Primarna završna tačka efikasnosti je bio veliki molekularni odgovor (*eng. major molecular response* MMR) u 12 mjeseci. MMR je bio definisan kao $\leq 0.1\%$ BCR-ABL/ABL% putem internacionalne skale mjerene sa RQ-PCR, koja odgovara ≥ 3 log redukciji BCR-ABL transkripta od standardizovane početne vrijednosti. Stopa MMR-a za 12 mjeseci je bio statistički značajno viša za nilotinib 300 mg dva puta dnevno u poređenju sa imatinib 400 mg jednom dnevno (44.3% naspram 22.3%, $p < 0.0001$). Stopa MMR-a za 12 mjeseci, isto tako je bio statistički značajno viša za nilotinib 400 mg dva puta dnevno u poređenju sa imatinib 400 mg jednom dnevno (42.7% naspram 22.3%, $p < 0.0001$).

Stope MMR u 3, 6, 9 i 12 mjeseci su bile 8.9%, 33.0%, 43.3% i 44.3% za nilotinib 300 mg dva puta dnevno i 5.0%, 29.5%, 38.1% i 42.7% za nilotinib 400 mg dva puta dnevno i 0.7%, 12.0%, 18.0% i 22.3% za imatinib 400 mg jednom dnevno.

Stopa MMR u 12, 24, 36, 48, 60 i 72 mjeseca je prikazana u Tabeli 4.

Tabela 4 Stopa MMR

	Nilotinib 300 mg dva puta dnevno n=282 (%)	Nilotinib 400 mg dva puta dnevno n=281 (%)	Imatinib 400 mg jednom dnevno n=283 (%)
MMR u 12 mjeseci			
Odgovor (95% CI)	44.3 ¹ (38.4; 50.3)	42.7 ¹ (36.8; 48.7)	22.3 (17.6; 27.6)
MMR u 24 mjeseca			
Odgovor (95% CI)	61.7 ¹ (55.8; 67.4)	59.1 ¹ (53.1; 64.9)	37.5 (31.8; 43.4)
MMR u 36 mjeseci²			
Odgovor (95% CI)	58.5 ¹ (52.5; 64.3)	57.3 ¹ (51.3; 63.2)	38.5 (32.8; 44.5)
MMR u 48 mjeseci³			
Odgovor (95% CI)	59.9 ¹ (54.0; 65.7)	55.2 (49.1; 61.1)	43.8 (38.0; 49.8)
MMR u 60 mjeseci⁴			
Odgovor (95% CI)	62.8 (56.8; 68.4)	61.2 (55.2; 66.9)	49.1 (43.2; 55.1)
MMR za 72 mjeseca⁵			
Odgovor (95% CI)	52.5 (46.5; 58.4)	57.7 (51.6; 63.5)	41.7 (35.9; 47.7)

¹ Cochran-Mantel-Haenszel (CHM) test p-vrijednost za stopu odgovora (naspram imatinib 400 mg) < 0.0001

² Samo pacijenti koji su bili u MMR u određenom trenutku su uključeni kao oni sa odgovorom za taj trenutak. Ukupno 199 (35.2%) svih pacijenata nisu mogli biti evaluirani na MMR u 36 mjeseci (87 u grupi koja je primala nilotinib 300 mg dnevno i 112 u imatinib grupi) zbog PCR procjena

koje su nedostajale, odnosno nisu mogle biti evaluirane (n=17), atipičnih transkripata na početku (n=7) ili prestanka liječenja prije završetka 36 mjeseci (n=175).

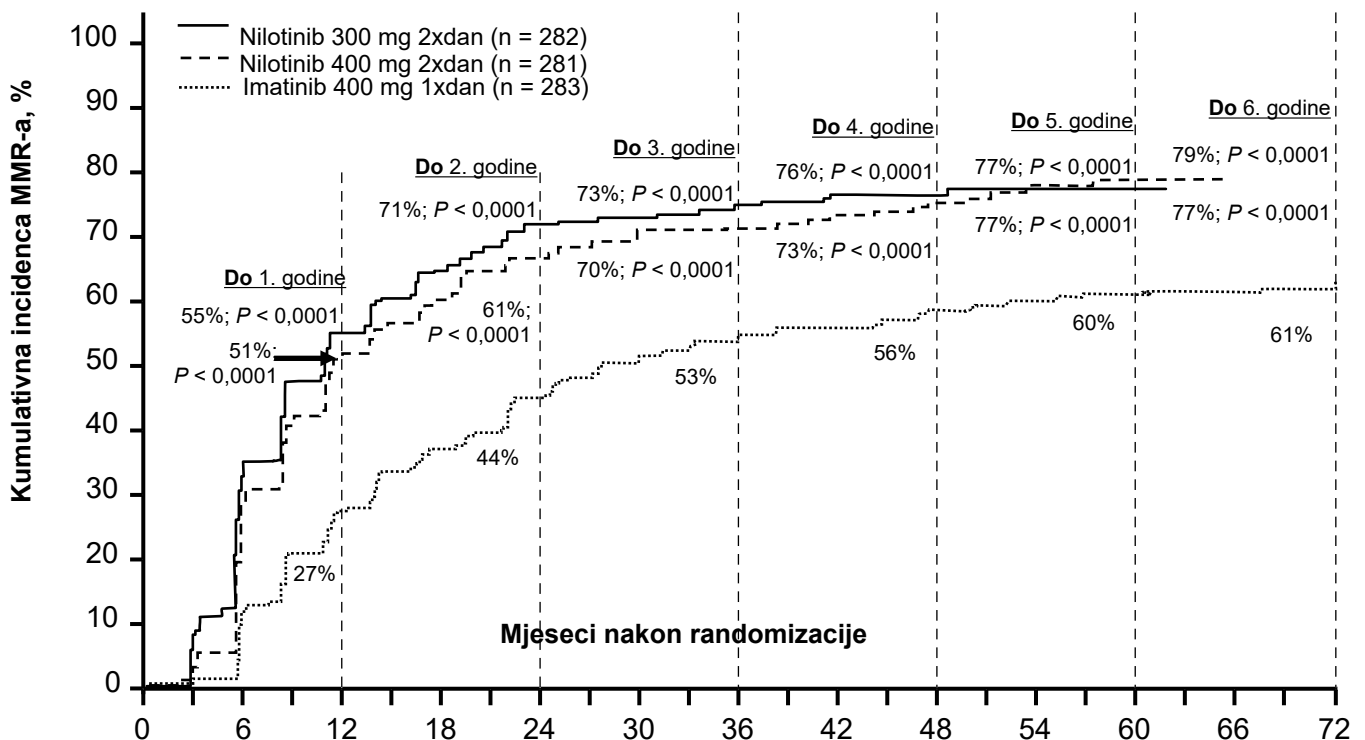
³ Samo oni pacijenti koji su imali MMR u određenom vremenskom trenutku uključeni su kao osobe s odgovorom za taj vremenski trenutak. Kod ukupno 305 (36,1%) pacijenata nije bilo moguće ocijeniti MMR u 48 mjeseci (98 u grupi koja je primala 300 mg dva puta na dan, 88 u grupi koja je primala 400 mg dva puta na dan i 119 u grupi koja je primala imatinib) zbog nedostajućih/neocjenjivih PCR nalaza (n=18), atipičnih transkripcija na početku (n=8) ili prekida sudjelovanja prije završetka 48 mjeseci (n=279).

⁴ Samo oni bolesnici koji su imali MMR u određenom vremenskom trenutku su uključeni kao osobe s odgovorom za taj vremenski trenutak. Kod ukupno 322 (38,1%) od svih pacijenata nije bilo moguće procijeniti MMR u 60 mjeseci (99 u grupi koja je primala nilotinib 300 mg dva puta na dan, 93 u grupi koja je primala nilotinib 400 mg dva puta na dan i 130 u grupi koja je primala imatinib) zbog nedostajućih/neocjenjivih PCR nalaza (n=9), atipičnih transkripcija na početku (n=8) ili prekida sudjelovanja prije završetka 60 mjeseci (n=305).

⁵ Samo oni bolesnici koji su imali MMR u određenoj vremenskoj tački uključeni su kao osobe s odgovorom za tu vremensku tačku. Kod ukupno 395 (46,7%) bolesnika nije bilo moguće ocijeniti MMR u 72. mjesecu (130 u grupi koja je primala nilotinib 300 mg dva puta na dan, 110 u grupi koja je primala nilotinib 400 mg dva puta na dan i 155 u grupi koja je primala imatinib) zbog nedostajućih/neocjenjivih PCR nalaza (n=25), atipičnih transkripcija na početku (n=8) ili prekida sudjelovanja prije vremenske tačke u 72. mjesecu (n=362).

MMR stope u različitim vremenskim trenucima (uključujući pacijente koji su postigli MMR u istom trenutku ili prije pacijenata koji su imali odgovor) su predstavljene u kumulativnoj incidenci MMR (vidjeti Sliku 1).

Slika 1 Kumulativna incidencija MMR



Za sve Sokal grupe rizika, MMR stope u svim vremenskim trenucima su ostale konzistentno veće u dvije nilotinib grupe nego u imatinib grupi.

U retrospektivnoj analizi 91% (234/258) pacijenata koji su primali nilotinib 300 mg dva puta na dan postiglo je nivo BCR-ABL $\leq 10\%$ nakon 3 mjeseca liječenja, u poređenju sa 67% (176/264)

pacijenata koji su primali imatinib 400 mg jedanput na dan. Pacijenti s nivoima BCR-ABL $\leq 10\%$ nakon 3 mjeseca liječenja imaju veće ukupno preživljavanje nakon 72 mjeseci u poređenju s onima koji nisu postigli taj nivo molekularnog odgovora (94.5% u odnosu na 77.1% [p=0.0005]).

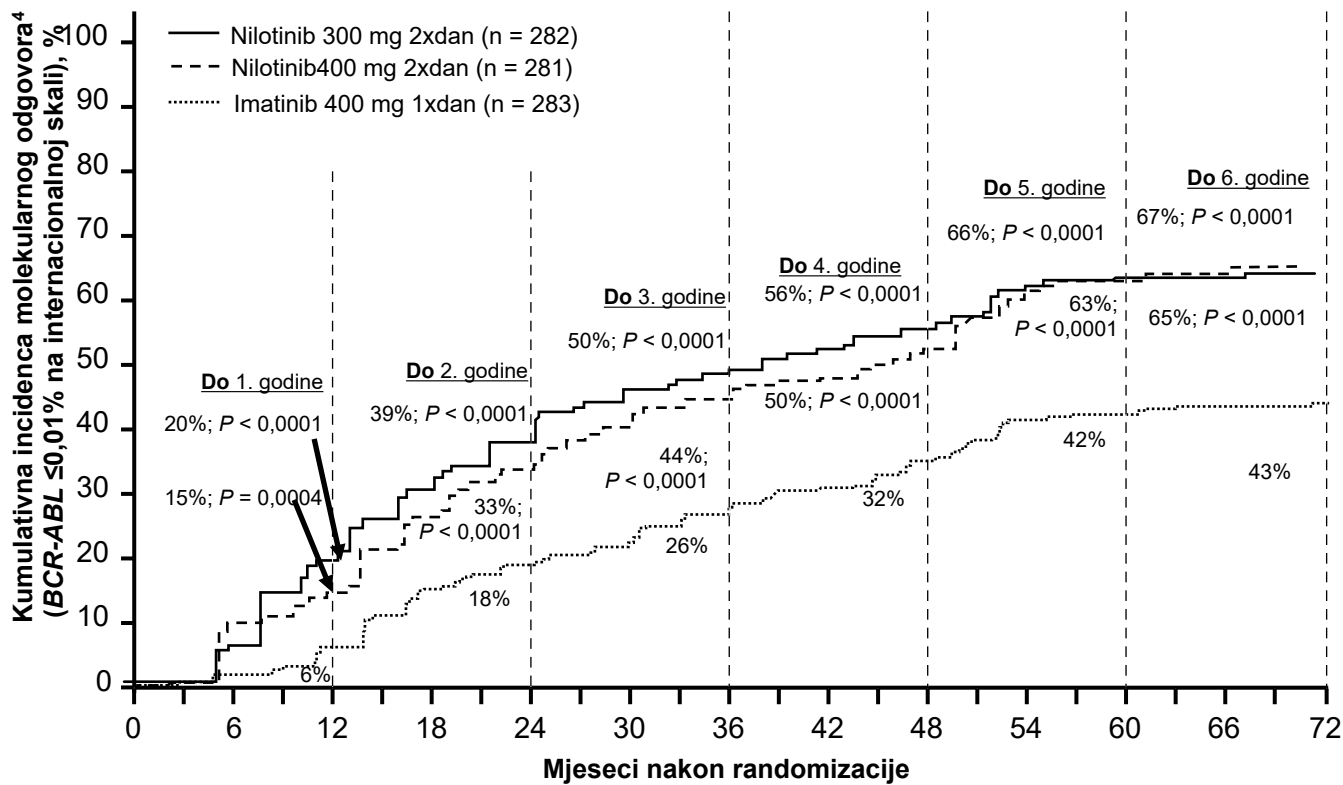
Na osnovu Kaplan-Meier analize vremena do prvog MMR vjerovatnoća postizanja MMR u različitim vremenskim trenucima je bila viša za nilotinib 300 mg i 400 mg dva puta dnevno u poređenju sa imatinib 400 mg jednom dnevno (HR=2.17 i stratificirani log-rank p<0.0001 između nilotinib 300 mg dva puta dnevno i imatinib 400 mg jednom dnevno, HR=1.88 i stratificirani log-rank p<0.0001 između nilotinib 400 mg dva puta dnevno i imatinib 400 mg jednom dnevno).

Udio pacijenata koji su imali molekularni odgovor od $\leq 0.01\%$ i od $\leq 0.0032\%$ prema IS u različitim trenucima su predstavljeni u Tabeli 5, te udio pacijenata koji su imali molekularni odgovor od $\leq 0.01\%$ i od $\leq 0.0032\%$ prema IS prema različitim vremenskim trenucima su predstavljeni na Slikama 2 i 3. Molekularni odgovor od $\leq 0.01\%$ prema IS odgovara ≥ 4 log redukciji i $\leq 0.0032\%$ prema IS odgovara ≥ 4.5 log redukciji, BCR-ABL transkripata od standardizovane osnovne vrijednosti.

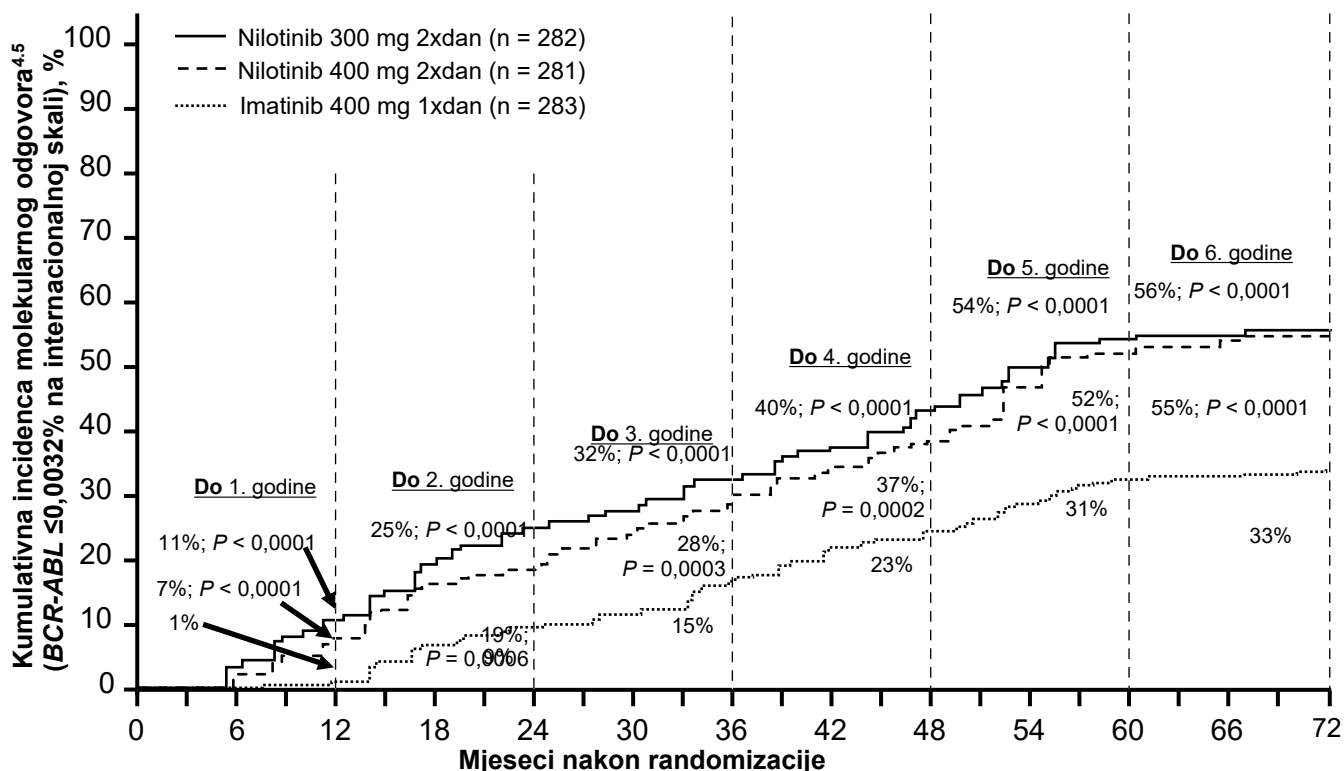
Tabela 5 Udio pacijenata koji su imali molekularni odgovor od $\leq 0.01\%$ (4 log redukcija) i $\leq 0.0032\%$ (4.5 log redukcija)

	Nilotinib 300 mg dva puta dnevno n=282 (%)		Nilotinib 400 mg puta dnevno n=281 (%)		Imatinib 400 mg jednom dnevno n=283 (%)	
	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$
U 12 mjeseci	11.7	4.3	8.5	4.6	3.9	0.4
U 24 mjeseca	24.5	12.4	22.1	7.8	10.2	2.8
U 36 mjeseci	29.4	13.8	23.8	12.1	14.1	8.1
U 48 mjeseci	33.3	16.3	29.9	17.1	19.8	10.2
U 60 mjeseci	47.9	32.3	43.4	29.5	31.1	19.8
U 72 mjeseca	44.3	31.2	45.2	28.8	27.2	18.0

Slika 2 Kumulativna incidenca molekularnog odgovora od $\leq 0.01\%$ (4 log redukcija)



Slika 3 Kumulativna incidenca molekularnog odgovora od $\leq 0.0032\%$ (4.5 log redukcija)



Na osnovu Kaplan-Meier procjene trajanja prvog MMR-a, udjeli pacijenata koji su održali odgovor tokom 72 mjeseca među pacijentima koji su postigli MMR bili su 92.5% (95% CI: 88.6-96.4%) u grupi nilotinib 300 mg dva puta dnevno, 92.2% (95% CI: 88.5-95.9%) u grupi nilotinib 400 mg dva puta dnevno i 88.0% (95% CI: 83.0-93.1%) u imatinib 400 mg jednom dnevno grupi.

Kompletni citogenetski odgovor (CCyR) je definisan kao 0% Ph+ metafaze u koštanoj srži na osnovu minimalno 20 procenjenih metafaza. Najbolja CCyR stopa u 12 mjeseci (uključujući pacijente koji su postigli CCyR u ili prije vremenskog trenutka od 12 mjeseci kao oni s odgovorom) je statistički viša i za nilotinib 300 mg i 400 mg, nego za imatinib 400 mg jednom dnevno, vidi Tabelu 8.

Stopa CCyR u 24 mjeseci (uključujući pacijente koji su postigli CCyR u ili prije vremenske tačke od 24 mjeseca kao oni sa odgovorom na terapiju) je statistički viša za nilotinib 300mg 2x dnevno i nilotinib 400 2x dnevno u odnosu na imatinib 400mg jednom dnevno.

Tabela 6 Stopa najboljeg kompletnog citogenetskog odgovora (CCyR)

	Tasigna (nilotinib) 300 mg dva puta dnevno n=282 (%)	Tasigna (nilotinib) 400 mg dva puta dnevno n=281 (%)	Glivec (imatinib) 400 mg jednom dnevno n=283 (%)
Za 12 mjeseci			
Odgovor (95% CI)	80.1 (75.0; 84.6)	77.9 (72.6; 82.6)	65.0 (59.2; 70.6)
Bez odgovora	19.9	22.1	35.0
CMH test p-vrijednosti za nivo odgovora (naspram imatinib 400 mg jednom dnevno)	<0.0001	0.0005	
Za 24 mjeseca			

Odgovor (95% CI)	86.9 (82.4; 90.6)	84.7 (79.9; 88.7)	77.0 (71.7; 81.8)
Bez odgovora	13.1	15.3	23.0
CMH test p-vrijednosti za nivo odgovora (naspram imatinib 400 mg jednom dnevno)	0.0018	0.0160	

Na osnovu Kaplan-Meier procjena, udjeli pacijenata koji su održali odgovor nakon tokom 72 mjeseca među pacijentima koji su postigli CCyR su bili 99.1% (95% CI: 97.9% - 100%) u nilotinib 300 mg dva puta dnevno grupi, 98.7% (95% CI: 97.1% - 100%) u nilotinib 400 mg dva puta dnevno grupi i 97.0% (95% CI: 94,7 99,4%u grupi imatinib 400 mg jednom dnevno).

Progresija do ubrzane faze ili blastne krize pri liječenju je definisana kao vrijeme od datuma randomizacije do prve dokumentovane progresije bolesti do ubrzane faze ili blastne krize ili smrti vezane za HML. Progresija do ubrzane faze ili blastne krize pri terapiji je primijećena kod ukupno 17 pacijenata: 2 pacijenta na 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, 3 pacijenta na 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 12 pacijenata na 400 mg imatiniba jednom dnevno. Procijenjene stope pacijenata bez progresije do ubrzane faze ili blastne krize u 72 mjeseca su bile 99.3%, 98.7% i 95.2%, respektivno (HR=0.1599 i stratificirani log-rank p=0.0059 između nilotinib 300 mg dva puta dnevno i imatinib jednom dnevno, HR=0.2457 i stratificirani log-rank p=0.0185 između nilotinib 400 mg dva puta dnevno i imatinib jednom dnevno). Nije bilo zabilježenih novih događaja progresije do ubrzane faze/blastične krize tokom liječenja od vremena analize provedene nakon 2 godine.

Uključujući klonsku evoluciju kao kriterij za progresiju, ukupno 25 pacijenata su imali progresiju do ubrzane faze ili blastne krize tokom terapije do datuma presjeka (3 pacijenta u nilotinib 300 mg grupi dva puta dnevno, 5 u nilotinib 400 mg grupi dva puta dnevno i 17 u imatinib 400 mg grupi jednom dnevno). Procijenjene stope pacijenata kod kojih nije došlo do progresije do ubrzane faze ili blastne krize uključujući klonsku evoluciju u 72 mjeseca su bile 98.7%, 97.9%, 93.2% respektivno (HR=0.1626 i stratificirani log-rank p=0.0009 između nilotinib 300 mg dva puta dnevno i imatinib jednom dnevno, HR=0.2848 i stratificirani log-rank p=0.0085 između nilotinib 400 mg dva puta dnevno i imatinib jednom dnevno).

Ukupno 55 pacijenata je umrlo tokom terapije ili tokom praćenja poslije prekida terapije (21 u grupi sa 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, 11 u grupi sa 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 23 u grupi sa 400 mg imatiniba jednom dnevno). Dvadeset šest (26) od ova 55 smrtnih slučajeva je bilo povezano sa HML (6 u grupi sa 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, 4 u grupi sa 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 16 u grupi sa 400 mg imatiniba jednom dnevno). Procijenjene stope pacijenata preživjelih tokom 72 mjeseca su bile 91.6%, 95.8% , 91.4% respektivno (HR=0.8934 i stratificirani log-rank 0.7085 između 300 mg nilotiniba dva puta dnevno i imatiniba, HR=0.4632 i stratificirani log-rank p=0.0314 između 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i imatiniba). Uzimajući u obzir samo slučajeve smrti vezane za HML kao događaje, procijenjene stope ukupnog preživljavanja tokom 72 mjeseca su bile 97.7%, 98.5% i 93.9%, respektivno (HR=0.3694 i stratificirani log-rank p=0.0302 između 300 mg nilotiniba dva puta dnevno i imatiniba, HR=0.2433 i stratificirani log-rank p=0.0061 između 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i imatiniba).

Kliničke studije kod pacijenata sa imatinib rezistentom ili netolerantnom HML u hroničnoj i ubrzanoj fazi

Otvoreno, nekontrolisano multicentrično ispitivanje faze II provedeno je s ciljem utvrđivanja učinkovitosti nilotiniba u bolesnika s imatinib rezistentnom netolerantnom HML-om uz odvojene terapijske grupe za hroničnu i ubranu fazu. Učinkovitost se zasnivala na 321 uključenih bolesnika u hroničnoj fazi i 137 uključenih bolesnika u ubrzanoj fazi. Medijan trajanja liječenja bio je 561 dan za bolesnike u hroničnoj fazi i 264 dana za bolesnike u ubrzanoj fazi (vidi Tabelu 7). Tasigna se primjenjivala kontinuirano (dvaput dnevno, 2 sata nakon obroka i bez uzimanja hrane najmanje jedan sat nakon primjene), osim ako nije bilo odgovora na liječenje ili ako je došlo do progresije bolesti. Doza je bila 400 mg dvaput dnevno i dozvoljeno je povećanje doze

na 600 mg dvaput dnevno.

Tabela 7 Trajanje izloženosti nilotinibu

	Hronična faza n=321	Ubrzana faza n=137
Medijan trajanja liječenja u danima (25.-75. percentila)	561 (196-852)	264 (115-595)

Rezistencija na imatinib uključivala je neuspjeh u postizanju kompletnog hematološkog odgovora (u 3 mjeseca), citogenetskog odgovora (u 6 mjeseci) ili velikog citogenetskog odgovora (u 12 mjeseci), kao i napredovanje bolesti nakon prethodnog citogenetskog ili hematološkog odgovora. Netolerancija na imatinib uključivala je bolesnike koji su prestali s uzimanjem lijeka zbog toksičnosti i nisu postigli veliki citogenetski odgovor u vrijeme ulaska u ispitivanje.

Ukupno gledajući, u 73% bolesnika je bila prisutna rezistencija na imatinib, a u 27% bolesnika netolerancija na imatinib. Većina bolesnika duže je bolovala od HML-a, uz opsežno prethodno liječenje antineoplastičkim lijekovima, uključujući imatinib, hidroksiureju, te liječenje interferonom, dok je u nekih bolesnika čak učinjena i transplantacija organa koja je bilo neuspješna (Tabela 8). Medijan najveće prethodne doze imatiniba bio je 600 mg/dan. Najveća prethodna doza imatiniba bila je ≥ 600 mg/dan u 74% svih bolesnika, a 40% bolesnika primalo je doze imatiniba ≥ 800 mg/dan.

Tabela 8 Karakteristike HML-a u anamnezi

	Hronična faza (n = 321)	Ubrzana faza (n = 137)*
Medijan vremena od dijagnoze u mjesecima (raspon)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib Rezistencija Nepodnošljivost bez MCyR	226 (70%) 95 (30%)	109 (80%) 27 (20%)
Medijan vremena liječenja imatinibom u danima (25.-75. percentila)	975 (519-1,488)	857 (424-1,497)
Prethodno hidroksiureja	83%	91%
Prethodno interferon	58%	50%
Prethodna transplantacija koštane srži	7%	8%

*nedostaju informacije o imatinib-rezistentnom/neloterantnom statusu jednog pacijenta

Primarni cilj u bolesnika u hroničnoj fazi bio je veliki citogenetski odgovor (*eng. Major Cytogenetic Response* MCyR), definisan kao eliminacija (CCyR, kompletni citogenetski odgovor) ili značajno smanjenje na $<35\%$ Ph+ metafaza (parcijalni citogenetski odgovor) Ph+ hematopoetskih stanica. Kompletni hematološki odgovor (CHR) u bolesnika u hroničnoj fazi procjenjivao se kao sekundarni cilj. Primarni cilj u bolesnika u ubrzanom fazi bio je cjelokupni

potvrđeni hematološki odgovor (HR), definisan bilo kao kompletan hematološki odgovor, kao nemogućnost dokazivanja leukemije ili kao povratak u hroničnu fazu.

Hronična faza

Stopa MCyR-a u 321 bolesnika u hroničnoj fazi bila je 51%. Većina bolesnika u kojih je postignut odgovor dosegli su svoj MCyR brzo unutar 3 mjeseca (medijan 2.8 mjeseca) nakon početka liječenja nilotinibom i to se zadržalo. Medijan vremena do postizanja MCyR je bio odmah nakon 3 mjeseca (medijan 3.4 mjeseca). Od pacijenata koji su postigli MCyR, 77% (95% CI: 70%-84%) je zadržalo odgovor 24 mjeseca (medijan MCyR nije postignut). Medijan trajanja CCyR nije bio dostignut. Pacijenti sa kompletnim hematološkim odgovorom na početku brže su postigli MCyR (1.9 naspram 2.8 mjeseci).

Od pacijenata koji su imali CCyR, 85% (95% CI: 78%-93%) je zadržalo odgovor 24 mjeseca.

Od bolesnika u hroničnoj fazi bez kompletnog hematološkog odgovora na početku, njih 70% je doseglo kompletan hematološki odgovor, a medijan vremena do kompletnog hematološkog odgovora bio je 1 mjesec, dok medijan trajanja kompletnog hematološkog odgovora je bio 32.8 mjeseci. Procijenjena 24-mjesečna ukupna stopa preživljavanja kod HML pacijenta u hroničnoj fazi bila je 87%

Ubrzana faza

Cjelokupna potvrđena stopa hematološkog odgovora u 137 bolesnika u ubrzanj fazi bila je 50%. Većina bolesnika postigla je hematološki odgovor brzo nakon liječenja nilotinibom (medijan 1.0 mjesec) i to se zadržalo (medijan trajanja potvrđenog hematološkog odgovora je bio 24.2 mjeseca). Od pacijenata sa postignutim hematološkim odgovorom, 53% (95% CI: 39%-67%) je zadržalo odgovor na 24 mjeseca. Stopa MCyR-a je bila 30% sa srednjim vremenom do odgovora 2.8 mjeseci. Od pacijenata sa postignutim MCyR, 63% (95% CI: 45%-80%) je zadržalo odgovor 24 mjeseca. Srednje trajanje MCyR bio je 32.7 mjeseci. Procijenjena 24-mjesečna ukupna stopa preživljavanja kod HML pacijenta u ubrzanj fazi bila je 70%

Stope odgovora u obje grane liječenja prikazane su u Tabeli 9.

Tabela 9 Odgovor na HML

(Stopa najboljeg odgovora)	Hronična faza			Ubrzana faza		
	Nepodnošljivost (n=95)	Rezistencija (n = 226)	Ukupno (n = 321)	Nepodnošljivost (n = 27)	Rezistencija (n = 109)	Ukupno* (n = 137)
Hematološki odgovor (%)						
Ukupno (95%CI)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Kompletan	87 (74-94)	65 (56-72)	70 ¹ (63-76)	37	28	30
NEL	-	-	-	7	10	9
Povratak na hroničnu fazu	-	-	-	4	13	11
Citogenetski odgovor (%)						
Veliki (95%CI)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Kompletan	41	35	37	22	19	20
Djelimičan	16	14	15	11	10	10

NEL = nema dokaza za leukemiju/odgovora koštane srži

¹141 bolesnika u hroničnoj fazi je imalo kompletan hematološki odgovor na početku, pa nisu mogli ući u procjenu kompletnog hematološkog odgovora

*Nije bilo dostupnih podataka za jednog pacijenta o statusu rezistencije/netolerancije na imatinib

Podaci o učinkovitosti kod pacijenata sa HML u blastnoj krizi još uvijek nisu dostupni. Odvojene grupe liječenja također su bile uključene u fazu II kako bi se ispitao nilotinib u skupini bolesnika

u hroničnoj i ubrzanoj fazi koji su opsežno bili ranije liječeni mnogobrojnim lijekovima, uključujući lijekove koji inhibiraju tirozin kinazu uz dodatak imatinibu. Od ovih bolesnika, njih 30/36 (83%) je rezistentno na liječenje, ali ne netolerantno. U 22 bolesnika u hroničnoj fazi u kojih je procijenjena učinkovitost, Tasigna je rezultirala stopom MCyR-a od 32%, te stopom kompletnog hematološkog odgovora od 50%. U 11 bolesnika u ubrzanoj fazi u kojih je procijenjena učinkovitost, ukupna stopa hematološkog odgovora dobivenog liječenjem iznosi 36%.

Nakon neuspjeha liječenja imatinibom, zabilježene su 24 različite BCR-ABL mutacije u 42% bolesnika u hroničnoj i u 54% bolesnika u ubrzanoj fazi HML-a u kojih se ispitala mutacija. Tasigna je učinkovita u bolesnika koji su razvili različite BCR-ABL mutacije povezane s rezistencijom na imatinib, osim T315I.

Prekid liječenja kod novodijagnosticiranih pacijenata sa Ph+ HML-om u hroničnoj fazi koji su postigli održani duboki molekularni odgovor

U otvorenom ispitivanju s jednom grupom, 215 odraslih bolesnika s Ph+ HML-om u hroničnoj fazi liječenih nilotinibom u prvoj liniji tokom ≥ 2 godine koji su postigli MR4.5 izmjeren pomoću MolecularMD MRDx™ BCR-ABL testa bilo je uključeno u nastavak liječenja nilotinibom tokom dodatne 52 sedmice (faza konsolidacije nilotiniba). 190 od 215 pacijenata (88,4%) ušlo je u fazu remisije bez liječenja (TFR) nakon što su postigli održani duboki molekularni odgovor tokom faze konsolidacije, definisan prema sljedećim kriterijima:

- 4 zadnje tromjesečne ocjene (napravljene svakih 12 sedmica) bile su najmanje MR4.0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), i održale su se tokom jedne godine
- zadnja ocjena je bila MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- najviše dvije ocjene bile su između MR4.0 i MR4.5 ($0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$).

Mjera primarnog ishoda bila je postotak pacijenata sa MMR-om u 48. sedmici nakon početka TFR faze (pri čemu se svaki pacijent kojem je bilo potrebno ponovno započinjanje liječenja smatrao pacijentom bez odgovora).

Tabela 10 Remisija bez liječenja nakon liječenja nilotinibom u prvoj liniji

Bolesnici koji su ušli u TFR fazu	190	
sedmice nakon početka TFR faze	48 sedmica	264 sedmica
bolesnici koji su zadržali MMR ili bolji odgovor	98 (51,6%, [95% CI: 44,2; 58,9])	79 ^[2] (41,6%, 95% CI: 34,5; 48,9)
Bolesnici koji su prekinuli TFR fazu	93 ^[1]	109
zbog gubitka MMR-a	88 (46,3%)	94 (49,5%)
zbog drugih razloga	5	15
Bolesnici koji su ponovno započeli liječenje nakon gubitka MMR-a	86	91
te koji su ponovno postigli MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
te koji su ponovno postigli MR4,5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

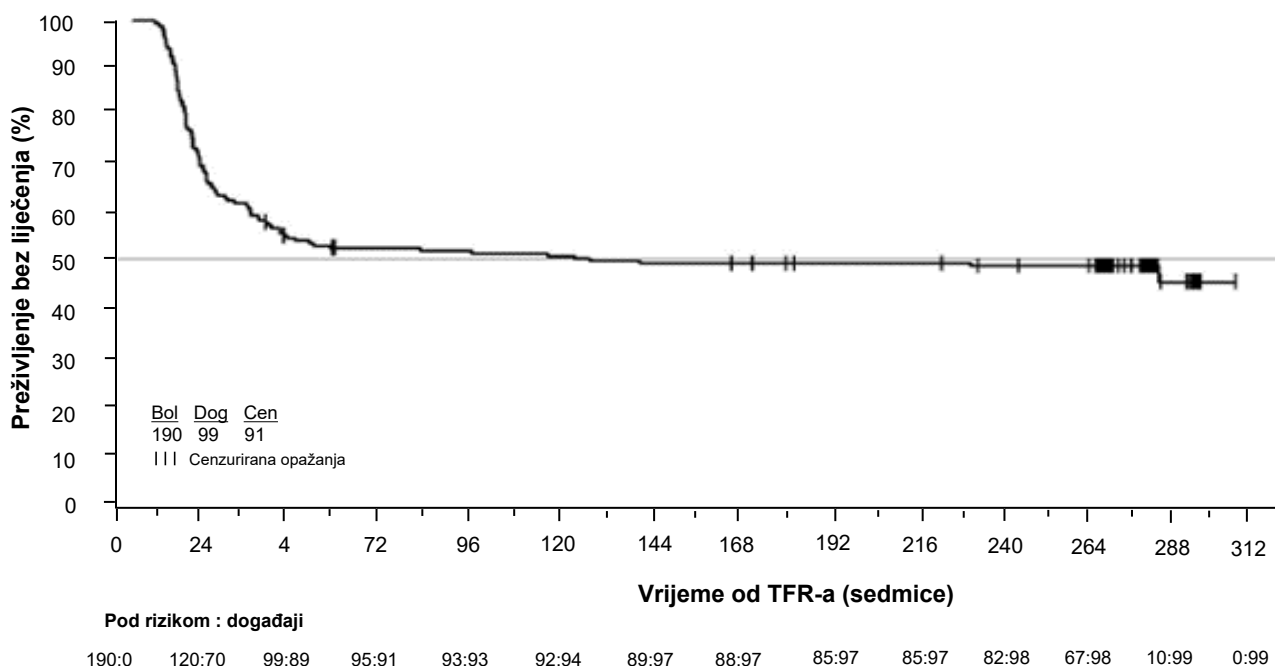
[1] Jedan bolesnik nije izgubio MMR do 48. sedmice, ali je prekinuo TFR fazu.

[2] Za 2 bolesnika, PCR analiza nije bila dostupna do 264. sedmice, pa njihov odgovor nije bio obuhvaćen u analizi s isključnim datumom do 264. sedmice.

Vrijeme do kojeg je 50% svih ponovno liječenih bolesnika ponovno postiglo MMR, odnosno MR4,5 bilo je 7, odnosno 12,9 sedmica. Kumulativna stopa MMR a koja je ponovno postignuta u 24. sedmici nakon ponovnog uvođenja liječenja bila je 97,8% (89/91 bolesnika), a stopa MR4,5 koji je ponovno postignuta u 48. sedmici bila je 91,2% (83/91 bolesnika).

Kaplan Mejerova procjena medijana preživljenja bez liječenja (engl. *treatment free survival*, TFS) bila je 120,1 sedmica (95% CI: 36,9; nije procjenjivo [NP]) (Slika 4); 91 od 190 pacijenata (47,9%) nije imalo TFS događaj.

Slika 4 Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez liječenja nakon početka TFR-a (potpuni skup podataka za analizu)



Prekid liječenja kod pacijenata s HMLom u hroničnoj fazi koji su postigli održani duboki molekularni odgovor na terapiji nilotinibom nakon prethodne terapije imatinibom

U otvorenom ispitivanju s jednom grupom, 163 odraslih pacijenata s Ph+ HMLom u hroničnoj fazi koji su uzimali inhibitore tirozin kinaze (TKI) ≥ 3 godine (imatinib kao početna TKI terapija tokom više od 4 sedmice bez dokumentiranog MR4.5 na imatinibu u vrijeme prelaza na nilotinib, zatim prelaz na nilotinib na najmanje dvije godine), i koji su postigli MR4.5 na terapiji nilotinibom izmjeren pomoću MolecularMD MRDx™ BCR-BCL testa bilo je uključeno da nastavi liječenje nilotinibom tokom dodatne 52 sedmice (faza konsolidacije nilotiniba). 126 od 163 pacijenta (77,3%) ušlo je u TFR fazu nakon što su postigli održani duboki molekularni odgovor tokom faze konsolidacije, definisan prema sljedećem kriteriju:

- 4 zadnje tromjesečne procjene (napravljene svakih 12 sedmica) pokazale su da nema potvrđenog gubitka MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS) tokom jedne godine.

Mjera primarnog ishoda bila je udio pacijenata bez potvrđenog gubitka MR4.0 ili gubitka MMRA unutar 48 sedmica nakon prekida liječenja

Tabela 11 Remisija bez liječenja nakon liječenja nilotinibom nakon prethodne terapije imatinibom

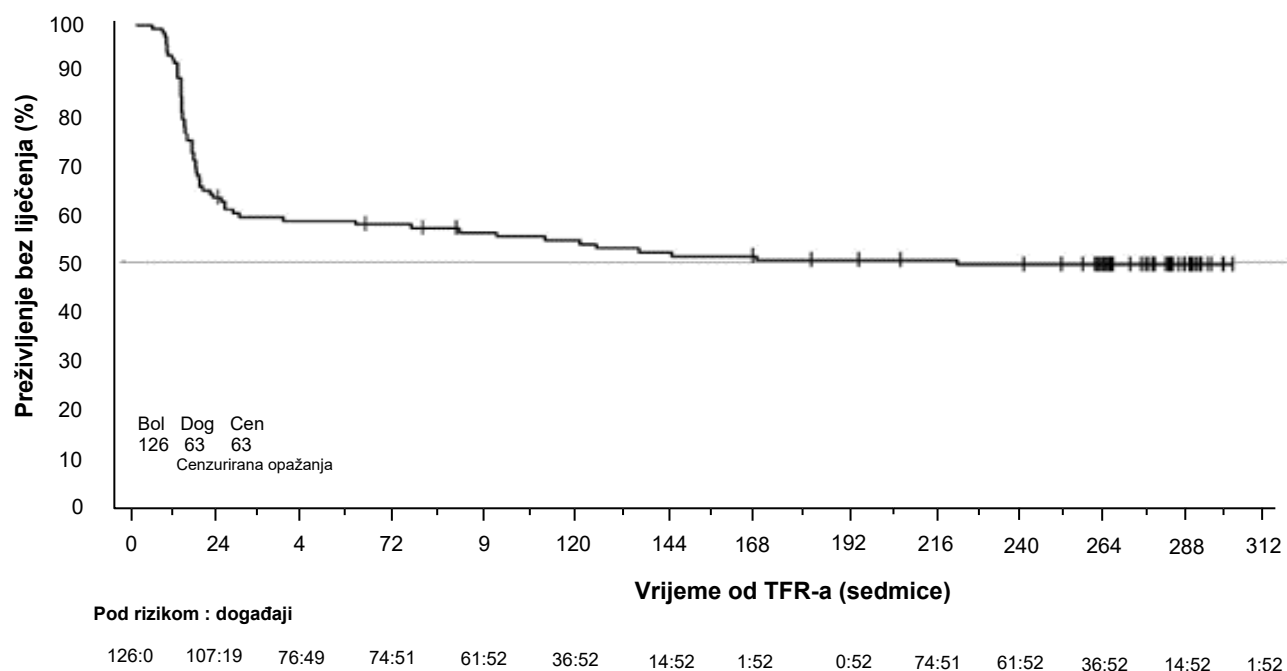
Bolesnici koji su ušli u TFR fazu	126	
sedmice nakon početka TFR faze	48 sedmica	264 sedmice
bolesnici koji su zadržali MMR, bez potvrđenog gubitka MR4,0, te bez ponovnog uvođenja nilotiniba	73 (57,9%, [95% CI: 48,8; 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% CI: 34,1; 52,0])
Bolesnici koji su prekinuli TFR fazu	53	74 ^[1]
zbog potvrđenog gubitka MR4,0 ili gubitka MMR-a	53 (42,1%)	61 (82,4%)
zbog drugih razloga	0	13
Bolesnici koji su ponovno započeli liječenje nakon gubitka MMR-a ili potvrđenog gubitka MR4,0	51	59
te koji su ponovno postigli MR4,0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
te koji su ponovno postigli MR4,5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] dva bolesnika su imala MMR (PCR analiza) u 264. sedmici, ali su kasnije prekinuli te nisu imali dodatne PCR analize.

Kaplan-Meierova procjena medijana vremena na nilotinibu do ponovnog postizanja MR4,0, odnosno MR4,5, bila je 11,1 sedmica (95% CI: 8,1; 12,1), odnosno 13,1 sedmica (95% CI: 12,0; 15,9). Kumulativna stopa MR4, odnosno MR4,5, koji su ponovo postignuti do 48. sedmice nakon ponovnog uvođenja liječenja bila je 94,9% (56/59 bolesnika), odnosno 91,5% (54/59 bolesnika).

Kaplan-Meierova procjena medijana TFS-a je 224 sedmice (95% CI: 39,9, NP) (Slika 5); 63 od 126 pacijenata (50,0%) nije imalo TFS događaj.

Slika 5 Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez liječenja nakon početka TFR-a (potpuni skup podataka za analizu)



Pedijatrijska populacija

U glavnom pedijatrijskom ispitivanju provedenom s nilotinibom, ukupno je 58 bolesnika u dobi od 2 do <18 godina (25 bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om u hroničnoj fazi i 33 bolesnika s Ph+ KML-om u hroničnoj fazi s rezistencijom na imatinib/dasatinib ili intolerancijom na imatinib) primalo terapiju nilotinibom u dozi od 230 mg/m² dva puta na dan, zaokruženo na najbliži višekratnik doze od 50 mg (do najveće pojedinačne doze od 400 mg). Ključni podaci iz ispitivanja sažeti su u Tabeli 13.

Tabela 13 Sažetak podataka za glavno pedijatrijsko ispitivanje provedeno s nilotinibom

	Novodijagnosticirani Ph+ KML u hroničnoj fazi (n=25)	Ph+ KML u hroničnoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom (n=33)
Medijan vremena liječenja u mjesecima, (raspon)	51,9 (1,4 - 61,2)	60,5 (0,7 - 63,5)
Medijan (raspon) intenziteta primijenjenih doza (mg/m ² /dan)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Relativni intenzitet doze (%) u poređenju s planiranom dozom od 230 mg/m ² dva puta na dan Medijan (raspon) Broj bolesnika s >90%	82,0 (32-102) 12 (48,0%)	95,0 (43-107) 19 (57,6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) nakon 12 ciklusa, (95% CI)	60%, (38,7; 78,9)	48,5%, (30,8; 66,5)
MMR do 12. ciklusa, (95% CI)	64,0%, (42,5; 82,0)	57,6%, (39,2; 74,5)
MMR do 66. ciklusa, (95% CI)	76,0%, (54,9; 90,6)	60,6%, (42,1; 77,1)
Medijan vremena do MMR-a u mjesecima (95% CI)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Broj bolesnika (%) koji su postigli MR4,0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) do 66. ciklusa	14 (56,0%)	9 (27,3%)
Broj bolesnika (%) koji su postigli MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) do 66. ciklusa	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Potvrđeni gubitak MMR-a među bolesnicima koji su postigli MMR	3 od 19	Nijedan od 20
Pojava mutacije za vrijeme liječenja	Nijedan	Nijedan
Progresija bolesti za vrijeme liječenja	1 bolesnik privremeno je odgovarao tehničkoj definiciji napredovanja do ubrzane faze/blastične krize *	U 1 bolesnika je došlo do napredovanja do ubrzane faze/blastične krize nakon 10,1 mjeseci liječenja
Ukupno preživljenje Broj događaja Smrtni slučaj za vrijeme liječenja Smrtni slučaj za vrijeme praćenja preživljenja	0 3 (12%) Nije procjenjivo	0 1 (3%) Nije procjenjivo

* jedan bolesnik privremeno je odgovarao tehničkoj definiciji napredovanja do ubrzane faze/blastične krize (zbog povećanja broja bazofila), jedan mjesec nakon početka liječenja nilotinibom (s privremenim prekidom liječenja od 13 dana tokom prvog ciklusa). Bolesnik je ostao u ispitivanju, vratio se u hroničnu fazu te bio u CHR i CcyR do 6. ciklusa liječenja nilotinibom.

5.2 Farmakokinetske karakteristike

Apsorpcija

Nilotinib postiže maksimalnu koncentraciju 3 sata nakon oralne primjene. Apsorpcija nilotiniba nakon oralne primjene je približno 30%. Nije utvrđena apsolutna bioraspoloživost nilotiniba. U poređenju sa rastvorom za oralni napitak (pH 1.2 do 1.3), relativna bioraspoloživost nilotinib kapsule je približno 50%. U zdravih dobrovoljaca, C_{max} povećan je za 112%, a površina ispod krivulje serumske koncentracije u ovisnosti o vremenu (AUC) za 82%, uspoređujući uzimanje lijeka Tasigna natašte i sa hranom. Primjena lijeka Tasigna 30 minuta nakon hrane povećava bioraspoloživost nilotiniba za 29%, a 2 sata nakon hrane za 15% (vidi poglavlja 4.2, 4.4 i 4.5).

Apsorpcija nilotiniba (relativna bioraspoloživost) mogla bi biti snižena za otprilike 48% u bolesnika s potpunom gastrektomijom i 22% u bolesnika s djelomičnom gastrektomijom.

Distribucija

Omjer nilotiniba u krvi i plazmi je 0,71. Vežanje za bjelančevine plazme je približno 98% temeljeno na podacima iz *in vitro* istraživanja.

Biotransformacija

Glavni metabolički putevi u zdravih ispitanika su oksidacija i hidrosilacija. Nilotinib je glavna komponenta koja cirkulira u serumu. Niti jedan od metabolita ne doprinosi značajno farmakološkoj aktivnosti nilotiniba. Nilotinib se primarno metabolizira preko CYP3A4, sa malim mogućim doprinosom od CYP2C8.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze radio-označenog nilotiniba u zdravih ispitanika, više od 90% doze izlučilo se unutar 7 dana, uglavnom preko fecesa (94% doze). Na nepromijenjeni dio lijeka otpada 69% doze.

Prividno poluvrijeme eliminacije procijenjeno je na približno 17 sati prema farmakokinetici višestrukih doza pri doziranju jednom dnevno. Razlike u farmakokinetici nilotiniba među pacijentima bile su umjereno do visoko izražene.

Linearnost/ne-linearnost

Ravnatežno stanje nakon primjene nilotiniba ovisno je o dozi, uz manje nego dozno-proporcionalno povećanje sistemske izloženosti u dozama većim od 400 mg primijenjenim jednom dnevno. Dnevna sistemska izloženost nilotinibu uz dozu od 400 mg dvaput dnevno u ravnotežnom stanju bila je 35% veća nego uz dozu od 800 mg jednom dnevno. Sistemska izloženost (AUC) nilotinibu na dozi od 400 mg dva puta dnevno je za otprilike 13.4% viša nego na nivou doze od 300 mg dva puta dnevno. Prosječne najviše i najniže koncentracije u 12 mjeseci su bile približno 15.7% i 14.8% više u 400 mg doze dva puta dnevno, nego u 300 mg dva puta dnevno. Nije bilo značajnog povećanja izloženosti nilotinibu kod povećanja doze od 400 mg dvaput dnevno na 600 mg dvaput dnevno.

Stanje dinamičke ravnoteže je u biti postignuto do 8. dana. Povećanje serumske izloženosti nilotinibu između prve doze i stanja dinamičke ravnoteže bilo je otprilike 2 puta za doziranje jedanput na dan i 3,8 puta za doziranje dva puta na dan.

Ispitivanja bioraspoloživosti/bioekvivalencije

Pokazalo se da je primjena jednokratne doze od 400 mg nilotiniba koristeći 2 tvrde kapsule od 200 mg kod kojih je sadržaj svake tvrde kapsule pomiješan u jednoj čajnoj kašiki kaše od jabuke bioekvivalentna primjeni jednokratne doze od 2 neotvorene tvrde kapsule od 200 mg.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod nilotiniba su provedena ispitivanja farmakološke sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti fototoksičnosti, te te ispitivanje karcinogenosti (na štakorima i miševima).

Ispitivanje farmakološke sigurnosti primjene

Nilotinib nema učinaka na CNS ni na respiratorne funkcije. *In vitro* ispitivanja sigurnosti srčanih parametara pokazala su pretklinički signal za produženje QT intervala, na osnovu blokiranja hERG protoka i produženju trajanja akcionog potencijala u izoliranim zečjim srcima pod djelovanjem nilotiniba. Nisu zabilježeni učinci na mjerenja EKG-a u pasa ili majmuna liječenih do 39 sedmica ili u posebnom telemetrijskom ispitivanju u pasa.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u pasa u trajanju do 4 sedmica i u cinomolgus majmuna do 9 mjeseci pokazala su da je jetra primarni ciljni organ toksičnosti nilotiniba. Promjene su uključivale povećanje aktivnosti alanin aminotransferaze i alkalne fosfataze i patohistološke nalaze (uglavnom hiperplazija/hipertrofija sinusoidalnih stanica ili Kupfferovih stanica, hiperplazija žučnog voda i periportalna fibroza). Općenito su promjene u kliničkoj hemiji bile reverzibilne nakon razdoblja oporavka od 4 sedmice, dok su histološke promjene bile djelomično reverzibilne. Izloženosti uz najniže nivoi doza pri kojima su primijećeni učinci na jetru bile su niže nego izloženost u ljudi u dozi od 800 mg/dan. Zapažene su samo manje jetrene promjene u miševa i štakora liječenih do 26 sedmica. Uglavnom reverzibilno povećanje nivoi holesterola zapaženo je u štakora, pasa i majmuna.

Ispitivanja genotoksičnosti

Ispitivanja genotoksičnosti u bakterijskim *in vitro* sistemima, te kod sisara u *in vitro* i *in vivo* sistemima sa ili bez metaboličke aktivacije, nisu pokazala mutageni potencijal nilotiniba.

Ispitivanja karcinogenosti

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti na štakorima, glavni ciljni organ za ne-neoplastične lezije je bio uterus (dilatacija, vaskularna ektazija, hiperplazija endotelnih ćelija, inflamacija i/ili epitelijalna hiperplazija). Nije bilo dokaza o karcinogenosti po davanju nilotiniba 5, 15, i 40 mg/kg/dnevno. Izloženost (u smislu AUC) pri najvišem nivou doze reprezentovan je kao približno 2 puta do 3 puta dnevna izloženost u ravnotežnom stanju kod ljudi (zasnovano na AUC) nilotinibu pri dozi od 800 mg/ dan.

U 26-sedmičnom ispitivanju karcinogenosti na Tg.rasH2 miševima, u kojem je nilotinib primjenjivan u dozi od 30, 100 i 300 mg/kg/dan, otkriveni su kožni papilomi/karcinomi pri 300 mg/kg, što predstavlja otprilike 30 do 40 puta (temeljeno na AUC) veću izloženost od one kod ljudi pri najvišoj odobrenoj dozi od 800 mg/dan (primijenjenoj kao 400 mg dva puta dnevno). Nivo bez uočenih učinaka za neoplastične lezije na koži bila je 100 mg/kg/dan, što predstavlja otprilike 10 do 20 puta veću izloženost od one kod ljudi pri najvišoj odobrenoj dozi od 800 mg/dan (primijenjenoj kao 400 mg dva puta dnevno). Glavni ciljni organi za ne-neoplastične lezije bili su koža (epidermalna hiperplazija), rastući zubi (degeneracija/atrofija cakline gornjih sjekutića i upala zubnog mesa/odontogenog epitela sjekutića) i timus (povećana incidenca i/ili težina smanjenja broja limfocita).

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti i fertiliteta

Nilotinib ne inducira teratogenost, ali je embrio- i fetotoksičan u dozama koje su također izazvale toksičnost u majke. Povećani postimplantacijski gubitak opažen je i u ispitivanju fertiliteta u oba

spola, kao i u embriotoksičnom ispitivanju, u kojem su bile liječene ženke. Smrt embrija i učinci na fetus u štakora (uglavnom smanjenje težine fetusa, preuranjeno spajanje kostiju lica - sraštena maksila i zigomatična kost, promjene organa i kostura) te povećana resorpcija fetusa i promjene kostura u zečeva prikazane su u embriotoksičnim ispitivanjima. U pre i postnatalnim razvojnim studijama kod štakora, izloženost majke nilotinibu je uzrokovala smanjenje u težini mladunaca sa povezanim promjenama u parametrima fizičkog razvoja kao i smanjenje indeksa razmnožavanja i plodnosti potomaka. Izloženost nilotinibu u ženki uz doze pri kojima se ne zamjećuje štetno djelovanje (eng. No-Observed-Adverse-Effect-Level) u pravilu je niže ili jednako izloženosti u ljudi uz dozu od 800 mg/dan.

Nije primijećeno djelovanje na broj/pokretljivost sperme ili na fertilitet u muških i ženskih štakora s najvišim ispitivanim dozama, koje su približno 5 puta preporučena doza za primjenu u ljudi.

Ispitivanja u mladim životinja

U studiji koja je obuhvatala štakore mlađe dobi, nilotinib je dat oralnom gavažom od prve sedmice postpartalno do mlađe odrasle dobi (70 dana postpartalno), u dozama od 2, 6 i 20 mg/kg/dan. Osim standardnih parametara studija, posmatrani su i nivo razvitka, efekti na CNS, parenje i fertilitet. Na onovu smanjenja težine u oba pola i produženo vremena odvajanja prepucija kod mužjaka (može se povezati sa smanjenjem težine) doza od 6 mg/kg/dan se smatrala dozom bez opaženog učinka u mladim štakora. Mlade životinje nisu imale veću osjetljivost na nilotinib u poređenju sa starijim životinjama. Profil toksičnosti se mogao porediti u mlađih štakora sa starijim.

Ispitivanja fototoksičnosti

Nilotinib apsorbira svjetlo u UV-B i UV-A rasponu, distribuira se u kožu te pokazuje fototoksični potencijal *in vitro*, bez zabilježenog učinka *in vivo*. Radi toga je rizik od fotosenzibilnosti uzrokovane nilotinibom vrlo nizak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Tasigna 150 mg:

Sadržaj kapsule:

Laktoza monohidrat

Krospovidon

Poloksamer 188

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

Želatina

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

Željezov oksid crveni (E172)

Tinta za označavanje:

Šelak

Željezov oksid, crni (E172)

Tasigna 200 mg:

Sadržaj kapsule

Laktoza monohidrat
Krospovidon
Poloksamer 188
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Želatina
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, žuti (E172)

Tinta za označavanje

Šelak
Željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

PVC/PVDC//Al-blisteri.

Tasigna 150 mg:

Ukupno 112 kapsula: 7 blistera sa po 4 kapsule (ukupno 28 kapsula) je upakovano u kutiju, a 4 takve kutije

Tasigna 200 mg:

Ukupno 112 kapsula:

- 2 blistera sa po 14 kapsula (ukupno 28 kapsula) je upakovano u kutiju, a takve 4 kutije se nalaze u zbirnom pakovanju lijeka.
- 7 blistera sa po 4 kapsule (ukupno 28 kapsula) je upakovano u kutiju, a takve 4 kutije se nalaze u zbirnom pakovanju.

6.6 Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je ukloniti u skladu sa nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35,
4056 Bazel, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57,
1000 Ljubljana,
Slovenija

Lek d.d., PE PROIZVODNJA LENDAVALA
Trimlini 2D, Lendava, 9220
Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis BA d.o.o. ,
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo,
Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Tasigna 150 mg

Tasigna 150 mg, 112 kapsula: 04-07.3-2-8221/24 od 15.04.2025.

Tasigna 200 mg

Ukupno 112 kapsula:

- 2 blistera sa po 14 kapsula (ukupno 28 kapsula) je upakovano u kutiju, a takve 4 kutije se nalaze u zbirnom pakovanju lijeka: 04-07.3-2-8222/24 od 15.04.2025.
- 7 blistera sa po 4 kapsule (ukupno 28 kapsula) je upakovano u kutiju, a takve 4 kutije se nalaze u zbirnom pakovanju: 04-07.3-2-8223/24 od 15.04.2025.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

15.04.2025.