

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tasigna 50 mg σκληρά καψάκια
Tasigna 150 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 με γνωστή δράση

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 39,03 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Tasigna 150 mg σκληρά καψάκια

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

Έκδοχο με γνωστή δράση

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 117,08 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 150 mg σκληρά καψάκια

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».

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 (ΧΜΛ) σε χρόνια φάση,
- ενηλίκων ασθενών με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ 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 ΧΜΛ 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 ΧΜΛ.

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 ΧΜΛ

Η συνιστώμενη δόση είναι:

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

Δοσολογία παιδιατρικών ασθενών με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ

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 (ΧΜΛ) 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 (ΧΜΛ) 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 ΧΜΛ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σε επιλέξιμους ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία με nilotinib τα επίπεδα μεταγράφων 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 (ΧΜΛ) 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 (ΧΜΛ) 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 ΧΜΛ (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 ΧΜΛ σε χρόνια φάση στα 300 mg δις ημερησίως και ΧΜΛ με αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib σε χρόνια φάση στα 400 mg δις ημερησίως	ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ ή/και αριθμός αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$	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 $> 1,0 \times 10^9/l$ ή/και ο αριθμός αιμοπεταλίων $> 50 \times 10^9/l$. 3. Εάν οι τιμές του αίματος παραμένουν χαμηλές, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης στα 400 mg άπαξ ημερησίως.
Ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ με αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib σε επιταχυνόμενη φάση στα 400 mg δις ημερησίως	ANC* $< 0,5 \times 10^9/l$ ή/και αριθμός αιμοπεταλίων $< 10 \times 10^9/l$	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 $> 1,0 \times 10^9/l$ ή/και ο αριθμός αιμοπεταλίων $> 20 \times 10^9/l$. 3. Εάν οι τιμές του αίματος παραμένουν χαμηλές, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης στα 400 mg άπαξ ημερησίως.
Παιδιατρικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση στα 230 mg/m ² δις ημερησίως και ΧΜΛ με αντοχή ή δυσανεξία στο imatinib σε χρόνια φάση στα 230 mg/m ² δις ημερησίως	ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ ή/και αριθμός αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$	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 $> 1,0 \times 10^9/l$ ή/και ο αριθμός αιμοπεταλίων $> 50 \times 10^9/l$. 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 ΧΜΛ σε χρόνια φάση, ή 400 mg δις ημερησίως σε ασθενείς με ΧΜΛ 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 ΧΜΛ σε χρόνια φάση ή στα 400 mg δις ημερησίως σε ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ 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 ΧΜΛ σε χρόνια φάση και το 30% περίπου των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη Φάσης II σε ασθενείς με ΧΜΛ 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 (ΧΜΛ) 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 (ΧΜΛ) 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 και 4 σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο των ΗΠΑ). Η εμφάνιση των παραπάνω είναι συχνότερη σε ασθενείς με ΧΜΛ με αντοχή ή δυσανεξία σε imatinib, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΧΜΛ 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 ΧΜΛ 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 ΧΜΛ 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 $\pm$ 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 ΧΜΛ σε χρόνια φάση και 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 ΧΜΛ 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 ΧΜΛ. 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 ΧΜΛ 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 σημεία ή 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 της 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 (ΧΜΛ) 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 ΧΜΛ 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 ΧΜΛ 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 ΧΜΛ, 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 αναγωγάσης 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 αναγωγάσης 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 ΧΜΛ, 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 τελλιθορομυκίνης, 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 επαγωγοί του CYP3A4 (π.χ., φαινυτοΐνη, 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). 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 Άλληλεπιδράσεις 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-gr), 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-gr.

Ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του nilotinib στον ορό

Η ταυτόχρονη χορήγηση του nilotinib με imatinib (ένα υπόστρωμα και μεσολαβητή της P-gr και του CYP3A4), είχε ένα ελαφρά ανασταλτικό αποτέλεσμα στο CYP3A4 και/ή την P-gr. 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 τελθρομυκίνης 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., φαινοτοΐνη, 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 Tasigna.

Στη ίδια μελέτη που περιγράφεται παραπάνω, η χορήγηση ενός αντιόξινου (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 Tasigna.

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 πηλίκιο (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 Α (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.

Ο συνδυασμός nilotinib με τις στατίνες που αποβάλλονται κυρίως από το CYP3A4, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα για μυοπάθεια που προκαλείται από στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης.

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

Μελέτες αλληλεπιδράσεων 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 νεογνήνα/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 ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. 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

Το προφίλ ασφαλείας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 3.422 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tasigna σε 13 κλινικές μελέτες στις εγκεκριμένες ενδείξεις: ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) σε χρόνια φάση (5 κλινικές μελέτες με 2.414 ασθενείς), ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ σε χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία, περιλαμβανομένου του imatinib (6 κλινικές μελέτες με 939 ασθενείς) και παιδιατρικούς ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ σε χρόνια φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία περιλαμβανομένου του imatinib (2 κλινικές μελέτες με 69 ασθενείς). Αυτά τα συγκεντρωτικά δεδομένα αντιπροσωπεύουν 9.039,34 έτη έκθεσης ασθενούς.

Το προφίλ ασφαλείας του nilotinib είναι συνεπές σε όλες τις ενδείξεις.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση $\geq 15\%$) από τα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας ήταν: εξάνθημα (26,4%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένης της φαρυγγίτιδας, ρινοφαρυγγίτιδας, ρινίτιδας) (24,8%), κεφαλαλγία (21,9%), υπερχολερυθριναιμία (συμπεριλαμβανομένου αίματος αυξημένη χολερυθρίνη) (18,6%), αρθραλγία (15,8%), κόπωση (15,4%), ναυτία (16,8%), κνησμός (16,7%) και θρομβοπενία (16,4%).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και από αναφορές μετά την κυκλοφορία (Πίνακας 3) παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος βάσει MedDRA και κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται 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 ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές:	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης φαρυγγίτιδας, ρινοφαρυγγίτιδας, ρινίτιδας),
Συχνές:	Θυλακίτιδα, βρογχίτιδα, καντιντίαση (περιλαμβανομένης της καντιντίασης του στόματος), πνευμονία, γαστρεντερίτιδα, ουρολοίμωξη
Όχι συχνές:	Λοίμωξη από ιό του έρπητα, απόστημα του πρωκτού, καντιντίαση (λοίμωξη από candida), δοθιήνας, σηψαιμία, υποδόριο απόστημα, τριχοφυτία των ποδιών
Σπάνιες:	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Όχι συχνές:	Θήλωμα του δέρματος
Σπάνιες:	Στοματικό θήλωμα, παραπρωτεϊναιμία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, θρομβοπενία
Συχνές:	Λευκοπενία, λευκοκυττάρωση, ουδετεροπενία, θρομβοκυττάρωση
Όχι συχνές:	Ηωσινοφιλία, εμπύρετη ουδετεροπενία, λεμφοπενία, πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές:	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Καθυστερημένη ανάπτυξη
Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός
Όχι συχνές:	Υπερθυρεοειδισμός
Σπάνιες:	Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές:	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (περιλαμβάνουν υπομαγνησιαιμία, υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία, υπονατρία, υπασβεστιαί, υπερασβεστιαί, υπερφωσφοραιμία), σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμία, υπερχοληστεριναιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, μειωμένη όρεξη, ουρική αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία, υποφωσφοραιμία (περιλαμβανομένου μειωμένου φωσφόρου στο αίμα)
Όχι συχνές:	Αφυδάτωση, αυξημένη όρεξη, δυσλιπιδαιμία, υπογλυκαιμία
Σπάνιες:	Διαταραχή όρεξης, σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος
Όχι συχνές:	Αμνησία, συγχυτική κατάσταση, αποπροσανατολισμός
Σπάνιες:	Δυσφορία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές:	Ζάλη, υπαισθησία, παραισθησία, ημικρανία
Όχι συχνές:	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενδοκρανιακή/εγκεφαλική αιμορραγία, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, εγκεφαλικό έμφρακτο, απώλεια συνείδησης (περιλαμβανομένης της συγκοπής), τρόμος, διαταραχή της προσοχής, υπεραίσθησία, δυσαισθησία, λήθαργος, περιφερική νευροπάθεια, σύνδρομο ανήσυχων ποδών, προσωπική παράλυση
Σπάνιες:	Στένωση βασικής αρτηρίας, εγκεφαλικό οίδημα, οπτική νευρίτιδα
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, ερεθισμός του οφθαλμού, υπεραίμια (σκληρού, επιπεφυκότα, οφθαλμική), θαμπή όραση
Όχι συχνές:	Οπτική διαταραχή, αιμορραγία του επιπεφυκότα, μειωμένη οπτική οξύτητα, οίδημα βλεφάρων, βλεφαρίτιδα, φωτοψία, επιπεφυκίτιδα αλλεργική, διπλωπία, αιμορραγία του οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, κνησμός οφθαλμών, οίδημα του οφθαλμού, νόσος οφθαλμικής επιφάνειας, περικογχικό οίδημα, φωτοφοβία
Σπάνιες:	Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, οίδημα της οπτικής θηλής
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Ίλιγγος, ωταλγία, εμβοές
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (υποακοΐα)
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Στηθάγχη, αρρυθμία (περιλαμβάνονται κολποκοιλιακός αποκλεισμός, καρδιακός περυσισμός, έκτακτες κοιλιακές συστολές, ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, βραδυκαρδία), αίσθημα παλμών, παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, στεφανιαία νόσος
Όχι συχνές:	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακό φύσημα, περικαρδιακή συλλογή, καρδιακή ανεπάρκεια, διαστολική δυσλειτουργία, αποκλεισμός αριστερού σκέλους, περικαρδίτιδα
Σπάνιες:	Κυάνωση, μειωμένο κλάσμα εξώθησης
Μη γνωστές:	Κοιλιακή δυσλειτουργία
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Υπέρταση, έξαψη, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια
Όχι συχνές:	Υπερτασική κρίση, διαλείπουσα χωλότητα, στένωση περιφερικής αρτηρίας, αιμάτωμα, αρτηριοσκληρυνση, υπόταση, θρόμβωση
Σπάνιες:	Αιμορραγική καταπληξία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές:	Βήχας
Συχνές:	Δύσπνοια, δύσπνοια μετά από κόπωση, επίσταξη, άλγος στοματοφάρυγγα
Όχι συχνές:	Πνευμονικό οίδημα, υπεζωκοτική συλλογή, διάμεση πνευμονοπάθεια, πλευριτικό άλγος, πλευρίτιδα, ερεθισμός του λαιμού, δυσφωνία, πνευμονική υπέρταση, συριγμός
Σπάνιες:	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος

Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Ναυτία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος
Συχνές:	Παγκρεατίτιδα, κοιλιακή δυσφορία, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, στοματίτιδα
Όχι συχνές:	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, μέλαινα, εξέλκωση του στόματος, οισοφαγικός πόνος, ξηροστομία, οδοντική ευαισθησία (υπεραισθησία οδόντων), δυσγευσία, εντεροκολίτιδα, γαστρικό έλκος, ουλίτιδα, κήλη οισοφαγικού τρήματος, αιμορραγία του ορθού
Σπάνιες:	Διάτρηση έλκους του γαστρεντερικού σωλήνα, αιματέμεση, έλκος του οισοφάγου, ελκωτική οισοφαγίτιδα, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, ατελής ειλεός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ συχνές:	Υπερχολερυθριναιμία (περιλαμβανομένης αυξημένης χολερυθρίνης αίματος)
Συχνές:	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
Όχι συχνές:	Ηπατοτοξικότητα, τοξική ηπατίτιδα, ίκτερος, χολόσταση, ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία
Συχνές:	Νυκτερινοί ιδρώτες, έκζεμα, κνίδωση, υπεριδρωσία, μώλωπας, ακμή, δερματίτιδα (περιλαμβανομένης της αλλεργικής, της αποφολιδωτικής και της ομοιάζουσας με ακμή), ξηροδερμία, ερύθημα
Όχι συχνές:	Αποφολιδωτικό εξάνθημα, φαρμακευτικό εξάνθημα, δερματικό άλγος, εκχύμωση, πρήξιμο του προσώπου, φλύκταινα, δερματικές κύστες, οζώδες ερύθημα, υπερκεράτωση, πετέχειες, φωτοευαισθησία, ψωρίαση, αποχρωματισμός δέρματος, δερματική αποφολίδωση, υπέρχρωση δέρματος, υπερτροφία δέρματος, δερματικό έλκος
Σπάνιες:	Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, σημμηματογόνος υπερπλασία, δερματική ατροφία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Μυαλγία, αρθραλγία, οσφυαλγία, άλγος άκρου
Συχνές:	Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, μυοσκελετικός πόνος, αυχεναλγία, μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί, οστικός πόνος
Όχι συχνές:	Μυοσκελετική δυσκαμψία, διόγκωση άρθρωσης, αρθρίτιδα, λαγόνιο άλγος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Πολλακιουρία, δυσουρία
Όχι συχνές:	Επιτακτική ούρηση, νυκτουρία, χρωματουρία, αιματουρία, νεφρική ανεπάρκεια, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές:	Στυτική δυσλειτουργία, μηνορραγία
Όχι συχνές:	Μαστοδυνία, γυναικομαστία, οίδημα θηλών
Σπάνιες:	Σκλήρυνση μαστού
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Κόπωση, πυρεξία
Συχνές:	Θωρακικό άλγος (περιλαμβανομένου μη-καρδιακού θωρακικού άλγους), άλγος, θωρακική δυσφορία, αίσθημα κακουχίας, ασθένεια και περιφερικό οίδημα, ρίγη, γριππώδης συνδρομή
Όχι συχνές:	Οίδημα προσώπου, οίδημα λόγω βαρύτητας, αίσθημα μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος (περιλαμβανομένης αίσθησης ζέστης, αίσθησης κρύου), τοπικό οίδημα
Σπάνιες:	Αιφνίδιος θάνατος

Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, λιπάση αυξημένη
Συχνές:	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αμυλάση αίματος αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένο σωματικό βάρος, , αυξημένη κρεατινίνη, ολική χοληστερόλη αυξημένη
Όχι συχνές:	Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη, ουρία αίματος αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος μη συζευγμένη αυξημένη, παραθορμόνη αίματος αυξημένη, τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα, σφαιρίνες μειωμένες, λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης (περιλαμβανομένης της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας και της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας) αυξημένη, τροπονίνη αυξημένη
Σπάνιες:	Γλυκόζη αίματος μειωμένη, ινσουλίνη αίματος μειωμένη, ινσουλίνη αίματος αυξημένη, C-πεπτίδιο ινσουλίνης μειωμένο

Σημείωση: Δεν παρατηρήθηκαν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου στις παιδιατρικές μελέτες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιφνίδιος θάνατος

Έχουν παρατηρηθεί όχι συχνές περιπτώσεις (0,1 έως 1%) αιφνίδιου θανάτου σε κλινικές μελέτες με Tasigna και/ή προγράμματα παρηγορητικής αγωγής σε ασθενείς με ανθεκτική ή με δυσανεξία στο imatinib ΧΜΛ 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).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του nilotinb σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 2 έως <18 ετών) με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) σε χρόνια φάση (n=58) ερευνήθηκε σε μία κύρια μελέτη σε μία περίοδο 60 μηνών (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, με εξαίρεση την υπερχολερυθριναιμία/αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (Βαθμού 3/4: 10,3%) και την αύξηση της τρανσαμινάσης (AST Βαθμού 3/4: 1,7%, ALT Βαθμού 3/4: 12,1%) που αναφέρθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα από ότι 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 μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΜΛ, με μέση έκθεση 51,9 μηνών σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς και 59,9 μηνών σε ασθενείς με αντοχή σε imatinib/dasatinib ή δυσανεξία σε imatinib Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση, παρατηρήθηκε επιβράδυνση της ανάπτυξης (διασταύρωση τουλάχιστον δύο κύριων εκατοστημορίων από την αρχική τιμή) σε οκτώ ασθενείς: πέντε (8,6%) με διασταύρωση τουλάχιστον δύο κύριων εκατοστημορίων από την αρχική τιμή και τρεις (5,2%) με διασταύρωση τουλάχιστον τριών κύριων εκατοστημορίων. Συμβάντα σχετικά με καθυστέρηση της ανάπτυξης αναφέρθηκαν σε 3 ασθενείς (5,2%). 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 οποιεσδήποτε 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 Tasigna 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 της τυροσινικής κινάσης BCR-ABL, κωδικός ATC: L01EA03

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 ΧΜΛ. Σε μοντέλα μυών με ΧΜΛ, 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 ΧΜΛ (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4 Προφίλ κινασών του nilotinib (φωσφορυλίωση IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Κλινική αποτελεσματικότητα

Κλινικές μελέτες σε νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ 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 ΧΜΛ στη χρόνια φάση. Οι ασθενείς βρίσκονταν 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 5

Πίνακας 5 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).

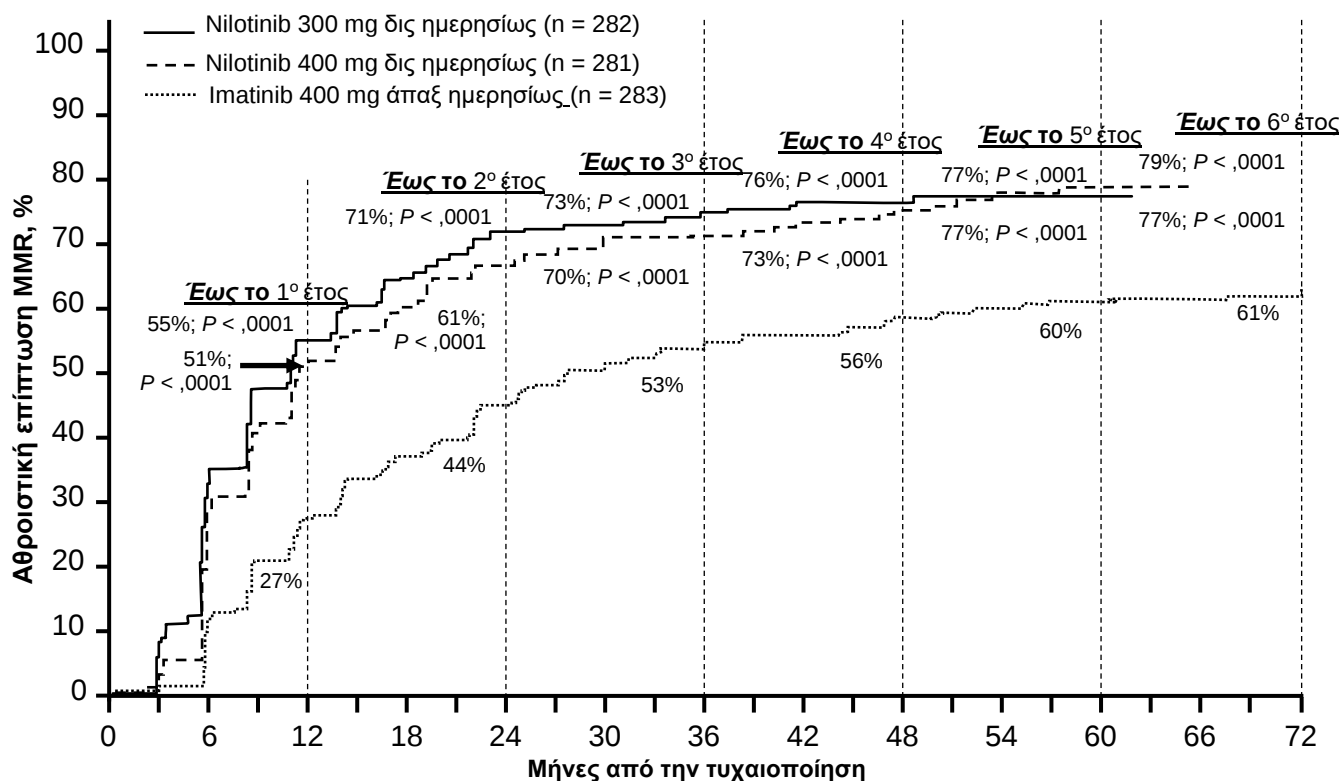
³ Μόνο ασθενείς σε MMR σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο περιλαμβάνονται ως ανταποκρινόμενοι για αυτό το χρονικό σημείο. Συνολικά 305 (36,1%) από όλους τους ασθενείς ήταν μη αξιολογίσσιμοι για MMR στους 48 μήνες (98 στην ομάδα του nilotinib 300 mg δις ημερησίως, 88 στην ομάδα του nilotinib 400 mg δις 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]).

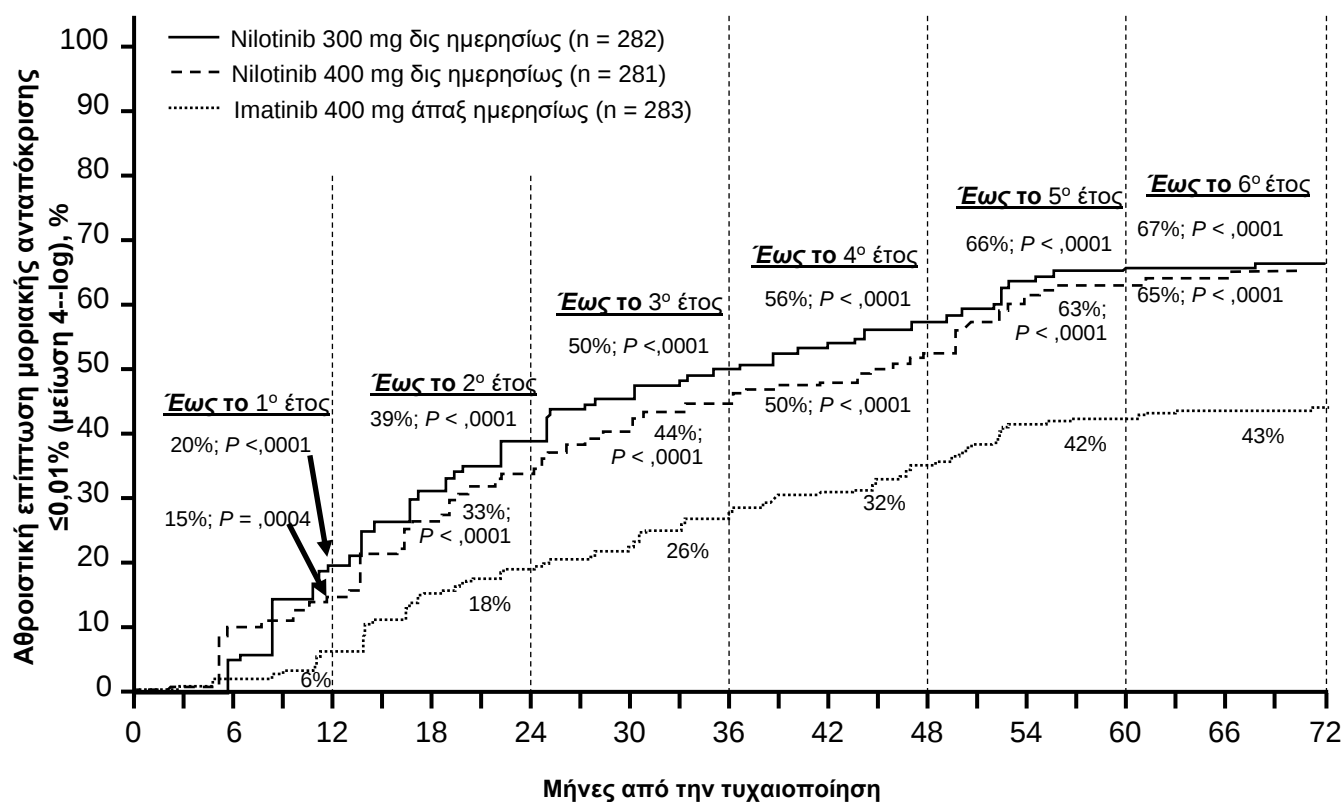
Με βάση την ανάλυση Kaplan-Meier του χρόνου έως την πρώτη MMR η πιθανότητα επίτευξης MMR σε διαφορετικά χρονικά σημεία ήταν υψηλότερη για το nilotinib στα 300 mg και 400 mg δις ημερησίως σε σχέση με το imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως (HR=2,17 και διαστρωματωμένο log-rank p<0,0001 ανάμεσα στο nilotinib 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 6 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.

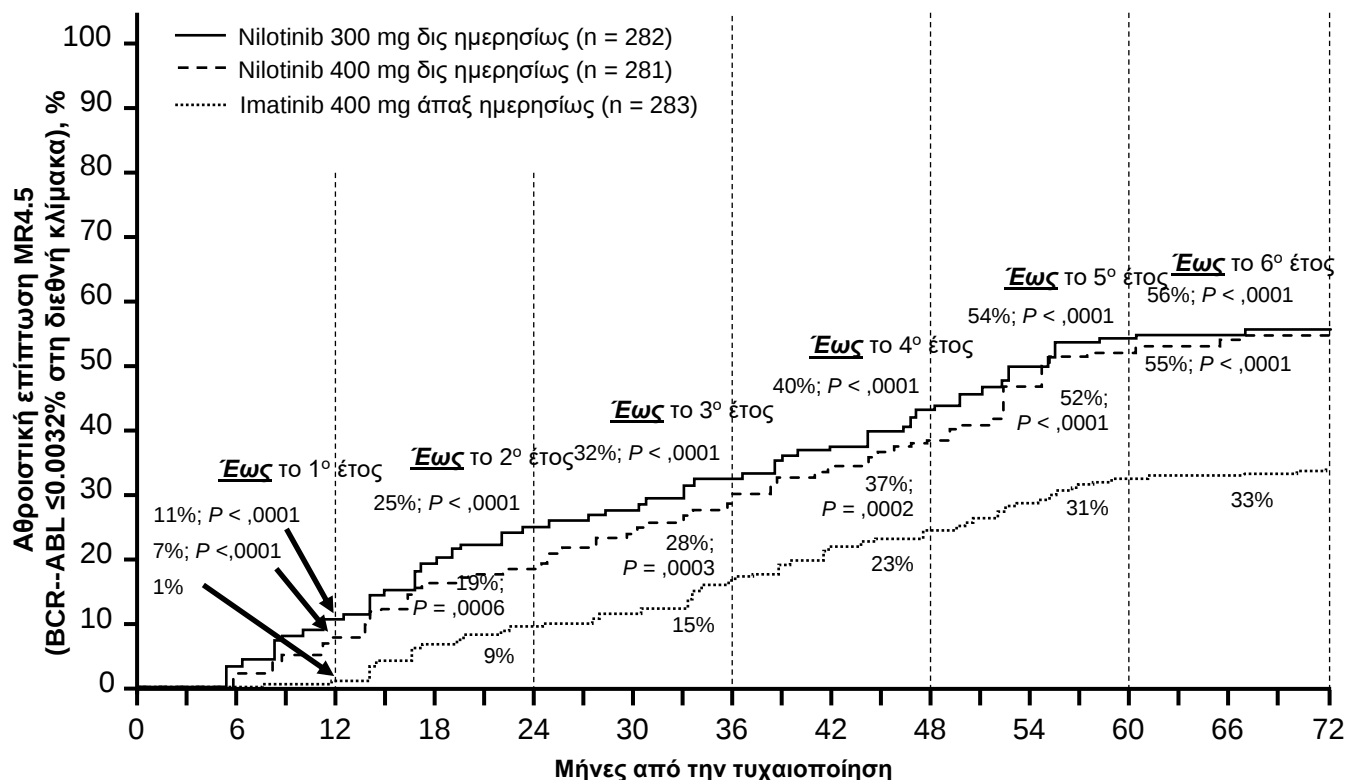
Πίνακας 6 Αναλογίες ασθενών που είχαν μοριακή ανταπόκριση $\leq 0,01\%$ (μείωση 4 log) και $\leq 0,0032\%$ (μείωση 4,5 log)

	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 της 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 7.

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 7 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 της 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 ΧΜΛ. 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 ΧΜΛ (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 ΧΜΛ 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 ΧΜΛ 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 ΧΜΛ 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 χρόνια φάση και 137 ασθενείς με νόσο σε επιταχυνόμενη φάση που συμμετείχαν στη μελέτη. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 561 ημέρες για τους ασθενείς με νόσο σε χρόνια φάση και 264 ημέρες για τους ασθενείς με νόσο σε επιταχυνόμενη φάση (βλ. Πίνακα 8). Το Tasigna 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 8 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 ΧΜΛ που περιλάμβανε εκτεταμένη προηγούμενη θεραπεία με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, περιλαμβανομένου του imatinib, της υδροζουρίας, και της ιντερφερόνης, ενώ ορισμένοι ασθενείς είχαν υποβληθεί ακόμα και σε αποτυχημένη μεταμόσχευση οργάνου (Πίνακας 9). 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 9 Χαρακτηριστικά του ιστορικού της νόσου ΧΜΛ

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

Το κύριο καταληκτικό σημείο στους ασθενείς σε χρόνια φάση 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 χρόνια φάση αξιολογήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Το κύριο καταληκτικό σημείο στους ασθενείς σε επιταχυνόμενη φάση 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 χρόνια φάση 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 διάρκεια διάρκειας της MCyR δεν έχει καθοριστεί. Μεταξύ των ασθενών με που πέτυχαν CCyR, 85% (95% CI: 78% - 93%) διατηρούσαν την ανταπόκριση στους 24 μήνες. Η διάρκεια διάρκειας 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 χρόνια φάση χωρίς CHR κατά την έναρξη της θεραπείας, το 70% πέτυχαν CHR και ο διάμεσος χρόνος μέχρι την CHR ήταν 1 μήνας, ενώ η διάρκεια διάρκειας 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 επιταχυνόμενη φάση 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 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 διάρκεια διάρκειας 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 10.

Πίνακας 10 Ανταπόκριση στην ΧΜΛ

(Ποσοστά βέλτιστης ανταπόκρισης)	Χρόνια φάση (CP)			Επιταχυνόμενη φάση (AP)		
	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	87 (74-94)	65 (56-72)	70 ¹ (63-76)	37	28	(42-59)
NEL	-	-	-	7	10	30
Επιστροφή σε χρόνια φάση	-	-	-	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 χρόνια φάση 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 ΧΜΛ σε βλαστική κρίση δεν είναι ακόμα διαθέσιμα. Συμπεριλήφθηκαν επίσης διαφορετικά σκέλη θεραπείας στη μελέτη φάσης II προκειμένου να διερευνηθεί το nilotinib σε μια ομάδα ασθενών σε χρόνια φάση και σε επιταχυνόμενη φάση 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 χρόνια φάση στους οποίους αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα, το Tasigna οδήγησε σε MCyR σε ποσοστό 32% και σε CHR σε ποσοστό 50%. Σε 11 ασθενείς σε επιταχυνόμενη φάση 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 ΧΜΛ σε χρόνια φάση και στο 54% των ασθενών σε επιταχυνόμενη φάση που αξιολογήθηκαν ως προς τις μεταλλάξεις. Το Tasigna 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+ ΧΜΛ) 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 (ΧΜΛ) 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 ($0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$).

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).

Πίνακας 11 Ύφεση χωρίς θεραπεία μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής με nilotinib

Ασθενείς που εισήλθαν σε φάση TFR	190	
εβδομάδες μετά την έναρξη φάσης TFR	48 εβδομάδες	264 εβδομάδες
ασθενείς που παρέμειναν σε MMR ή καλύτερα	98 (51,6%, [95% CI: 44,2, 58,9])	79 ^[2] (41,6%, 95% CI: 34,5, 48,9)
Ασθενείς που διέκοψαν τη φάση TFR	93 ^[1]	109
λόγω απώλειας MMR	88 (46,3%)	94 (49,5%)
λόγω άλλων αιτιών	5	15
Ασθενείς που ξεκίνησαν ξανά θεραπεία μετά από απώλεια MMR	86	91
ανάκτησαν την MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
ανάκτησαν την MR4.5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

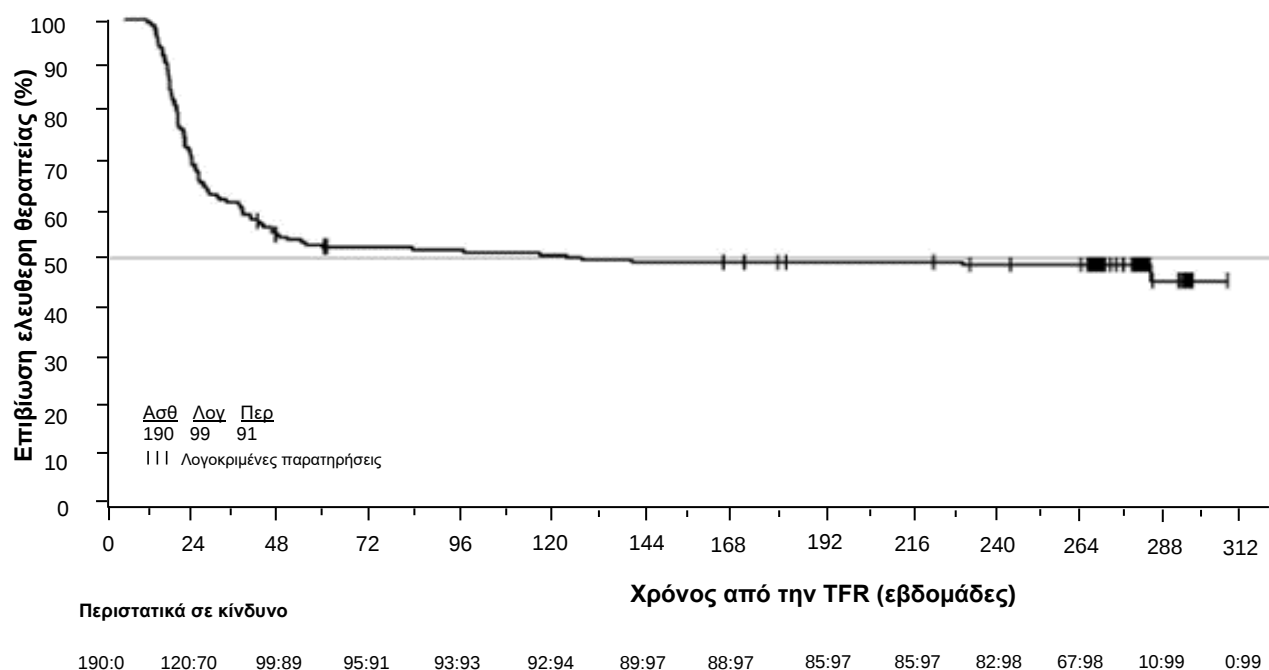
[1] Ένας ασθενής δεν έχασε την MMR ως την εβδομάδα 48 αλλά διέκοψε την φάση TFR.

[2] Για 2 ασθενείς, δεν ήταν διαθέσιμη η εκτίμηση PCR την εβδομάδα 264 συνεπώς η ανταπόκρισή τους δεν ελήφθη υπόψη στην ανάλυση των δεδομένων της εβδομάδας 264.

Ο χρόνος ως τον οποίο το 50% όλων των ασθενών που επανα-υποβλήθηκαν σε θεραπεία επανέκτησαν MMR και MR4,5 ήταν 7 και 12,9 εβδομάδες, αντίστοιχα. Το αθροιστικό ποσοστό επανάκτησης της MMR στις 24 εβδομάδες μετά την επανέναρξη της θεραπείας ήταν 97,8% (89/91 ασθενείς) και επανάκτησης της MR4,5 στις 48 εβδομάδες ήταν 91,2% (83/91 ασθενείς).

Η εκτιμώμενη από την Kaplan-Meier διάμεση χωρίς θεραπεία επιβίωση treatment-free survival (TFS) ήταν 120,1 εβδομάδες (95% CI: 36,9, μη εκτιμώμενο [NE]) (Εικόνα 4), 91 από τους 190 ασθενείς (47,9%) 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 (ΧΜΛ) 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 (ΧΜΛ) 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.

Πίνακας 12 Ύφεση χωρίς θεραπεία μετά από θεραπεία nilotinib μετά από προηγούμενη θεραπεία με imatinib

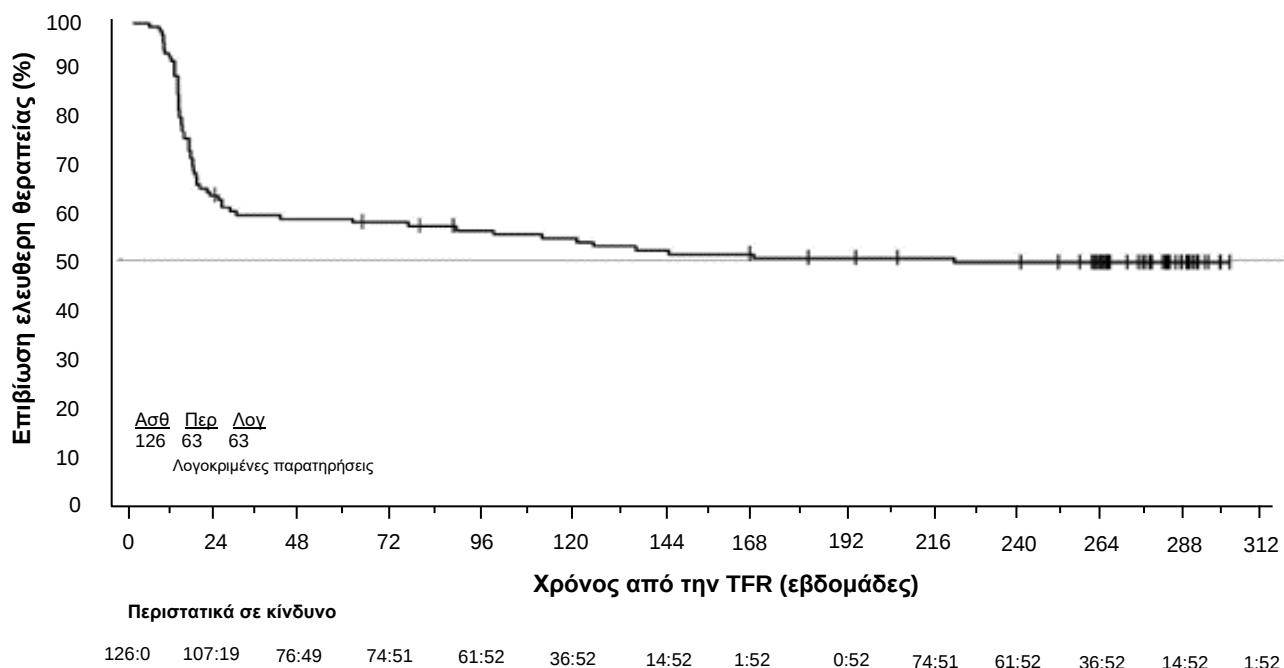
Ασθενείς που εισήλθαν σε φάση TFR	126	
εβδομάδες μετά την έναρξη φάσης TFR	48 weeks	264 weeks
ασθενείς που παρέμειναν σε MMR, χωρίς επιβεβαιωμένη απώλεια MR4.0, και χωρίς επανέναρξη nilotinib	73 (57,9%, [95% CI: 48,8, 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% CI: 34,1, 52,0])
Ασθενείς που διέκοψαν τη φάση TFR	53	74 ^[1]
λόγω επιβεβαιωμένης απώλειας MR4.0 ή απώλειας MMR	53 (42,1%)	61 (82,4%)
λόγω άλλων αιτιών	0	13
Ασθενείς που ξεκίνησαν ξανά θεραπεία μετά από απώλεια MMR ή επιβεβαιωμένη απώλεια MR4.0	51	59
ανάκτησαν την MR4.0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
ανάκτησαν την MR4.5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] δύο ασθενείς είχαν MMR (εκτίμηση PCR) την εβδομάδα 264 αλλά διέκοψαν την μελέτη αργότερα και δεν είχαν περαιτέρω αξιολόγηση PCR.

Ο εκτιμώμενος από την Kaplan-Meier διάμεσος χρόνος για την επανάκτηση της MR4,0 και MR4,5 ήταν 11,1 εβδομάδες (95% CI: 8,1, 12,1) και 13,1 εβδομάδες (95% CI: 12,0, 15,9), αντίστοιχα. Το αθροιστικό ποσοστό επανάκτησης των MR4 και MR4,5 ως 48 εβδομάδες μετά την επανέναρξη της θεραπείας ήταν 94,9% (56/59 ασθενείς) και 91,5% (54/59 ασθενείς), αντίστοιχα.

Η εκτιμώμενη από την Kaplan-Meier διάμεση χωρίς θεραπεία επιβίωση treatment free survival (TFS) είναι 224 εβδομάδες (95% CI: 39,9, NE) (Εικόνα 5), 63 από τους 126 ασθενείς (50,0%) δεν είχαν περιστατικό TFS.

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



Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην κύρια παιδιατρική μελέτη που διεξήχθη με το nilotinib, συνολικά 58 ασθενείς ηλικίας από 2 έως <18 ετών (25 ασθενείς που διαγνώστηκαν πρόσφατα με Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση και 33 ασθενείς με ανθεκτικότητα σε imatinib/dasatinib ή δυσανεξία σε imatinib με Ph+ΧΜΛ σε χρόνια φάση) έλαβαν θεραπεία nilotinib σε δόση των 230 mg/m² δύο φορές ημερησίως, στρογγυλοποιημένη στην πλησιέστερη δόση των 50 mg (σε μία μέγιστη εφάπαξ δόση των 400 mg). Τα κύρια δεδομένα της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13 Συνοπτικά δεδομένα για την κύρια παιδιατρική μελέτη που διεξήχθη με nilotinib

	Νεοδιαγνωσμένοι Ph+ ΧΜΛ-ΧΦ (n=25)	Ph+ ΧΜΛ-ΧΦ με ανθεκτικότητα ή δυσανεξία (n=33)
Διάρκεια χρόνος θεραπείας σε μήνα, (εύρος)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Διάρκεια (εύρος) πραγματική δόση (mg/m ² /μέρα)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Σχετική δόση (%) συγκρινόμενη με την προγραμματισμένη δόση των 230 mg/m ² δύο φορές τη μέρα Διάρκεια (εύρος) Αριθμός ασθενών με > 90%	82,0 (32-102) 12 (48,0%)	95,0 (43-107) 19 (57,6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) στους 12 κύκλους, (95% CI)	60%, (38,7, 78,9)	48,5%, (30,8, 66,5)
MMR έως τον κύκλο 12, (95% CI)	64,0%, (42,5, 82,0)	57,6%, (39,2, 74,5)
MMR έως τον κύκλο 66, (95% CI)	76,0%, (54,9, 90,6)	60,6%, (42,1, 77,1)
Διάρκεια χρόνος έως την MMR σε μήνα (95% CI)	5,56 (5,52, 10,84)	2,79 (0,03, 5,75)
Αρ. ασθενών (%) που πέτυχε MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) ως τον κύκλο 66	14 (56,0%)	9 (27,3%)
Αρ. ασθενών (%) που πέτυχε MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) ως τον κύκλο 66	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Επιβεβαιωμένη απώλεια MMR μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν MMR	3 από 19	Καμία από 20
Νεο-εμφανιζόμενη μετάλλαξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας	Καμία	Καμία
Εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας	1 ασθενής προσωρινά πληρούσε τον τεχνικό ορισμό για την εξέλιξη σε AP/BC *	1 ασθενής εξελίχθηκε σε AP/BC μετά από 10,1 μήνες θεραπείας
Συνολική επιβίωση Αρ. περιστατικών Θάνατος κατά τη θεραπεία Θάνατος κατά τη διάρκεια παρακολούθησης επιβίωσης	0 3 (12%) Δεν εκτιμάται	0 1 (3%) Δεν εκτιμάται

* ένας ασθενής προσωρινά πληρούσε τον τεχνικό ορισμό για την εξέλιξη σε AP/BC (λόγω του αυξημένου αριθμού βασεόφιλων), ένα μήνα μετά την έναρξη nilotinib (με προσωρινή διακοπή της θεραπείας 13 ημερών κατά τον πρώτο κύκλο) Ο ασθενής παρέμεινε στη μελέτη, επέστρεψε στην χρόνια φάση και ήταν σε CHR και CCyR με 6 κύκλους θεραπείας nilotinib

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 ελλатωθεί 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 μεταλλαξιογόνου 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
Άνυδρο 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 150 mg σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο του καψακίου:

Μονοϋδρική λακτόζη
Κροσποβιδόνη Τύπου Α
Πολοξαμέρη 188
Άνυδρο 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
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)
N-βουτυλική αλκοόλη
Προπυλενογλυκόλη
Άνυδρη αιθανόλη
Ισοπροπυλική αλκοόλη
Υδροξείδιο του αμμωνίου

Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο του καψακίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Κροσποβιδόνη Τύπου Α
Πολοξαμέρη 188
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

Περίβλημα του καψακίου

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

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας (E904)
Άνυδρη 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 150 mg σκληρά καψάκια

Συσκευασίες τύπου κυψελών από PVC/PVDC/Alu

- 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.

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.

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

Tasigna 50 mg σκληρά καψάκια

EU/1/07/422/015

Tasigna 150 mg σκληρά καψάκια

EU/1/07/422/005-006

EU/1/07/422/009-010

EU/1/07/422/013

Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια

EU/1/07/422/001

EU/1/07/422/003

EU/1/07/422/007-008

EU/1/07/422/011-012

EU/1/07/422/014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Σεπτεμβρίου 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 II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. 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 Pharmaceutical Manufacturing LLC
Veronškova ulica 57
1000 Ljubljana
Σλοβενία

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Γερμανία

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
Γερμανία

150 mg σκληρά καψάκια, 200 mg σκληρά καψάκια

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Veronškova ulica 57
1000 Ljubljana
Σλοβενία

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Γερμανία

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
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 (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs 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 (ΚΑΚ) 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).

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

EXP

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

Lot

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 – ΔΕΔΟΜΕΝΑ 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

EXP

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

Lot

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

EXP

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

Lot

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

EXP

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

Lot

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

EXP

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

Lot

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 – ΔΕΔΟΜΕΝΑ 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**

EXP

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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. ΆΛΛΑ 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**

EXP

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/1/07/422/008	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

Lot

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

EXP

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/1/07/422/008	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

Lot

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, 150 mg και 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 φυλάσσετε το Tasigna
6. Περιεχόμενα 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 ΧΜΛ). Η ΧΜΛ 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 ΧΜΛ ή σε ασθενείς με ΧΜΛ 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 ΧΜΛ, 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 ΧΜΛ 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 πριν 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), διαβήτης 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 μειώνουν τη χοληστερόλη στο αίμα σας (στατίνες), ή 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 αιφνιδίου 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 συνδρόμου 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 (ΧΜΛ). 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 ΧΜΛ.

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,
- κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθορομυκίνη – 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,
- 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 πήγματα αίματος ή θρομβώσεις),
- αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδύλη 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:

- H2 αναστολείς οι οποίοι ελατώνουν την παραγωγή οξέος στο στομάχι. Οι H2 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.

Εάν παίρνετε στατίνη (ένας τύπος φαρμάκου για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα σας), μιλήστε με το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Εάν χρησιμοποιείται με ορισμένες στατίνες, το Tasigna μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μυϊκών προβλημάτων που σχετίζονται με στατίνες, τα οποία σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή μυϊκή βλάβη (ραβδομυόλυση) με αποτέλεσμα νεφρική βλάβη.

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

- **Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ:** 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 ΧΜΛ:** 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 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 το σκληρό καψάκιο 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 νοσηλεύτη 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 ήπιες ή μέτριας βαρύτητας και γενικά εξαφανίζονται μετά από μερικές ημέρες έως λίγες εβδομάδες της θεραπείας.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

- σημεία μυοσκελετικού πόνου: πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες
- σημεία καρδιακών διαταραχών: πόνος ή δυσφορία στο στήθος, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (γρήγορος ή αργός), αίσθημα παλμών (αίσθηση γρήγορου καρδιακού παλμού), λιποθυμία, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, της γλώσσας ή του δέρματος)
- σημεία απόφραξης αρτηρίας: πόνος, δυσφορία, αδυναμία ή κράμπες στους μύες των ποδιών, που μπορεί να οφείλονται σε μειωμένη ροή αίματος, έλκη στα πόδια ή στα χέρια που επουλώνονται αργά ή καθόλου και αισθητές αλλαγές στο χρώμα (μπλε ή ωχρότητα) ή θερμοκρασία (ψύξη) του προσβεβλημένου ποδιού, χεριού, δακτύλων των ποδιών ή δακτύλων των χεριών
- σημεία υπολειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος: αύξηση βάρους, κόπωση, απώλεια μαλλιών, μυϊκή αδυναμία, αίσθημα κρύου
- σημεία υπερλειτουργίας θυρεοειδούς αδένος: γρήγορος καρδιακός παλμός, διογκωμένα μάτια, απώλεια βάρους, πρήξιμο στο μπροστινό μέρος του λαιμού
- σημεία διαταραχών των νεφρών ή του ουροποιητικού συστήματος: δίψα, ξηρό δέρμα, ευερεθιστότητα, σκούρα ούρα, μειωμένη παραγωγή ούρων, δυσκολία και πόνος κατά την ούρηση, υπερβολική αίσθηση ανάγκης για ούρηση, αίμα στα ούρα, μη φυσιολογικό χρώμα ούρων
- σημεία υψηλού επιπέδου σακχάρου στο αίμα: υπερβολική δίψα, υψηλή παραγωγή ούρων, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, κόπωση
- σημεία ιλίγγου: ζάλη ή αίσθημα περιστροφής
- σημεία παγκρεατίτιδας: έντονο άνω (μέσο ή αριστερό) κοιλιακό άλγος
- σημεία δερματικών διαταραχών: επώδυνα κόκκινα εξογκώματα, πόνος στο δέρμα, κοκκίνισμα δέρματος, ξεφλούδισμα ή φουσκάλες
- σημεία κατακράτησης νερού: ταχεία αύξηση βάρους, πρήξιμο χεριών, αστραγάλων, ποδιών ή προσώπου
- σημεία ημικρανίας: έντονος πονοκέφαλος που συχνά συνοδεύεται από ναυτία, έμετο και ευαισθησία στο φως
- σημεία αιματολογικών διαταραχών: πυρετός, εύκολοι μώλωπες ή ανεξήγητη αιμορραγία, σοβαρές ή συχνές λοιμώξεις, ανεξήγητη αδυναμία
- σημεία φλεβικής θρόμβωσης: οίδημα και πόνος σε ένα μέρος του σώματος
- σημεία διαταραχών του νευρικού συστήματος: αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, δυσκολία στην ομιλία, έντονος πονοκέφαλος, το να βλέπετε, να αισθάνεστε ή να ακούτε πράγματα που δεν υπάρχουν, αλλαγές στην όραση, απώλεια συνείδησης, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, τρόμος, αίσθημα μυρμηγκιάσματος, πόνος ή μούδιασμα στα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών
- σημεία πνευμονικών διαταραχών: δυσκολία στην αναπνοή ή επώδυνη αναπνοή, βήχας, συριγμός με ή χωρίς πυρετό, πρήξιμο των πελμάτων ή των ποδιών
- σημεία γαστρεντερικών διαταραχών: κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος με αίμα, μαύρα ή αιματηρά κόπρανα, δυσκοιλιότητα, καούρα, παλινδρόμηση οξέος στομάχου, πρησμένη κοιλιά
- σημεία ηπατικών διαταραχών: κίτρινο δέρμα και μάτια, ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα
- σημεία ηπατικής λοίμωξης: υποτροπή (επανενεργοποίηση λοίμωξης από ηπατίτιδα Β)
- σημεία οφθαλμικών διαταραχών: διαταραχές της όρασης, συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης, διπλής όρασης ή αντιληπτών λάμψεων φωτός, μειωμένη ευκρίνεια ή απώλεια όρασης, αίμα στα μάτια, αυξημένη ευαισθησία των ματιών στο φως, πόνος στα μάτια, ερυθρότητα, κνησμός ή ερεθισμός, ξηρότητα στο μάτι, πρήξιμο ή φαγούρα στα βλέφαρα

- σημεία ηλεκτρολυτικής ανισορροπίας: ναυτία, δύσπνοια, ακανόνιστος καρδιακός παλμός, θόλωση ούρων, κούραση ή/και ενόχληση στις αρθρώσεις που σχετίζονται με μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων (όπως υψηλά επίπεδα καλίου, ουρικού οξέος και φωσφόρου και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου)

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

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

- διάρροια
- πονοκέφαλος
- έλλειψη ενέργειας
- μυϊκός πόνος
- κνησμός, εξάνθημα
- ναυτία
- δυσκοιλιότητα
- απώλεια μαλλιών
- εμετός
- πόνος στα άκρα, πόνος στα κόκκαλα και πόνος στη σπονδυλική στήλη κατά τη διακοπή της θεραπείας με Tasigna
- καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους
- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου πονόλαιμου και καταρροής ή βουλωμένης μύτης, φτέρνισμα
- χαμηλό επίπεδο αιμοσφαιρίων (ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια) ή αιμοσφαιρίνης
- υψηλά επίπεδα λιπάσης στο αίμα (λειτουργία του παγκρέατος)
- υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα (ηπατική λειτουργία)
- υψηλά επίπεδα αμινοτρανσφερασών αλανίνης (ηπατικά ένζυμα) στο αίμα

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

- πνευμονία
- κοιλιακός πόνος, στομαχική δυσφορία μετά από τα γεύματα, μετεωρισμός πρήξιμο της κοιλιάς ή τυμπανισμός
- πόνος στα κόκκαλα, μυϊκοί σπασμοί
- πόνος (περιλαμβάνει πόνο στον αυχένα)
- ξηροδερμία, ακμή, μειωμένη ευαισθησία δέρματος
- μείωση ή αύξηση του σωματικού βάρους
- αϋπνία, κατάθλιψη, άγχος
- νυκτερινοί ιδρώτες, υπερβολική εφίδρωση
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- αιμορραγία της μύτης
- σημεία ουρικής αρθρίτιδας: επώδυνες και πρησμένες αρθρώσεις
- αδυναμία επίτευξης ή διατήρησης στύσης
- συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη
- πονόλαιμος
- βρογχίτιδα
- πόνος στο αυτί, θόρυβοι ακοής (π.χ. κουδούνισμα, βουητό) στα αυτιά χωρίς εξωτερική πηγή (ονομάζονται επίσης εμβοές)
- αιμορροΐδες
- βαριές περιόδους
- φαγούρα στους θύλακες των τριχών
- στοματική ή κολπική μυκητίαση
- σημεία επιπεφυκίτιδας: εκκρίσεις από το μάτι με κνησμό, ερυθρότητα και πρήξιμο
- ερεθισμός των ματιών, κόκκινα μάτια
- σημεία υπέρτασης: υψηλή αρτηριακή πίεση, πονοκέφαλος, ζάλη
- έξαψη

- σημεία περιφερικής αποφρακτικής νόσου των αρτηριών: πόνος, δυσφορία, αδυναμία ή κράμπες στους μύες των ποδιών, που μπορεί να οφείλονται σε μειωμένη ροή αίματος, έλκη στα πόδια ή στα χέρια που επουλώνονται αργά ή καθόλου και αισθητές αλλαγές στο χρώμα (μπλε ή ωχρότητα) ή θερμοκρασία (ψύξη) των ποδιών ή των χεριών (πιθανές ενδείξεις φραγμένης αρτηρίας στο προσβεβλημένο πόδι, χέρι, δάχτυλα ποδιών ή χεριών)
- λαχάνιασμα (ονομάζεται επίσης δύσπνοια)
- στοματικές πληγές με φλεγμονή των ούλων (ονομάζεται επίσης στοματίτιδα)
- υψηλά επίπεδα αμυλάσης στο αίμα (λειτουργία παγκρέατος)
- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα (νεφρική λειτουργία)
- υψηλά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης ή κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα
- υψηλά επίπεδα ασπαρτικών αμινοτρανσφερασών στο αίμα (ηπατικά ένζυμα)
- υψηλά επίπεδα γ-γλουταμυλοτρανσφερασών στο αίμα (ηπατικά ένζυμα)
- σημεία λευκοπενίας ή ουδετεροπενίας: χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων
- αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου, καλίου, νατρίου, ασβεστίου ή φωσφόρου στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα καλίου, ασβεστίου ή φωσφόρου στο αίμα
- υψηλά επίπεδα λιπών στο αίμα (συμπεριλαμβανομένης της χοληστερόλης)
- υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα

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

- αλλεργία (υπερευαισθησία στο Tasigna)
- ξηροστομία
- πόνος στο στήθος
- πόνος ή ενόχληση στο πλάι του σώματος
- αυξημένη όρεξη
- διόγκωση των μαστών στους άνδρες
- λοίμωξη από ερπητοϊό
- δυσκαμψία στους μύς και στις αρθρώσεις, διόγκωση άρθρωσης
- αίσθηση αλλαγής της θερμοκρασίας του σώματος (περιλαμβανομένης της αίσθησης ζέστης και της αίσθησης κρύου)
- διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης
- συχνή παραγωγή σύρων
- σημεία φλεγμονής του βλεννογόνου του στομάχου: κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια, φούσκωμα της κοιλιάς
- απώλεια μνήμης
- δερματική κύστη, λέπτυνση ή πάχυνση του δέρματος, πάχυνση της εξωτερικής στοιβάδας του δέρματος, αποχρωματισμός δέρματος
- σημεία ψωρίασης: πεπαχυσμένες κηλίδες από κόκκινο/ασημί δέρμα
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο φως
- δυσκολία στην ακοή
- φλεγμονή των αρθρώσεων
- ακράτεια σύρων
- φλεγμονή του εντέρου (ονομάζεται επίσης εντεροκολίτιδα)
- απόστημα πρωκτού
- οίδημα θηλής
- συμπτώματα συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (μια ακατανίκητη παρόρμηση για κίνηση ενός μέρους του σώματος, συνήθως ποδιού που συνοδεύεται από αισθήματα δυσφορίας)
- σημεία σήψης: πυρετός, πόνος στο στήθος, μεγαλύτερος/αυξημένος καρδιακός ρυθμός, δύσπνοια ή γρήγορη αναπνοή
- δερματική λοίμωξη (υποδόριο απόστημα)
- κονδυλώματα του δέρματος
- αύξηση σε συγκεκριμένους τύπους λευκών αιμοσφαιρίων (που ονομάζονται ηωσινόφιλα)
- σημεία λεμφοπενίας: χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων
- υψηλά επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης στο αίμα (μια ορμόνη που ρυθμίζει τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου)
- υψηλά επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης στο αίμα (ένα ένζυμο)

- σημεία χαμηλού επιπέδου σακχάρου στο αίμα: ναυτία, εφίδρωση, αδυναμία, ζάλη, τρόμος, πονοκέφαλος
- αφυδάτωση
- μη φυσιολογικό επίπεδο λίπους στο αίμα
- ακούσιο τρέμουλο (ονομάζεται επίσης τρόμος)
- δυσκολία συγκέντρωσης
- δυσάρεστο και μη φυσιολογικό αίσθημα στην επαφή (ονομάζεται επίσης δυσαισθησία)
- κούραση (ονομάζεται επίσης κόπωση)
- αίσθημα μουδιάσματος ή μυρμήγκιασμα στα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών (ονομάζεται επίσης περιφερική νευροπάθεια)
- παράλυση οποιουδήποτε μύος του προσώπου
- κόκκινη κηλίδα στο λευκό του ματιού που προκαλείται από σπασμένα αιμοφόρα αγγεία (ονομάζεται επίσης αιμορραγία του επιπεφυκότα)
- αίμα στα μάτια (ονομάζεται επίσης αιμορραγία στα μάτια)
- ερεθισμός των ματιών
- σημεία καρδιακής προσβολής (ονομάζεται επίσης έμφραγμα του μυοκαρδίου): ξαφνικός και έντονος πόνος στο στήθος, κόπωση, ακανόνιστος καρδιακός παλμός
- σημεία καρδιακού φυσήματος: κόπωση, δυσφορία στο στήθος, ζάλη, πόνος στο στήθος, αίσθημα παλμών
- μυκητιασική λοίμωξη των ποδιών
- σημεία καρδιακής ανεπάρκειας: δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή κατά την κατάκλιση, πρήξιμο των αστραγάλων ή των ποδιών
- πόνος πίσω από το στήθος (ονομάζεται επίσης περικαρδίτιδα)
- σημεία υπερτασικής κρίσης: έντονος πονοκέφαλος, ζάλη, ναυτία
- πόνος και αδυναμία στα πόδια που προκαλούνται από το περπάτημα (ονομάζεται επίσης διαλείπουσα χωλότητα)
- σημεία στένωσης των αρτηριών των άκρων: πιθανή υψηλή αρτηριακή πίεση, επώδυνες κράμπες στον έναν ή και στους δύο γοφούς, τους μηρούς ή τους μύες της γάμπας μετά από ορισμένες δραστηριότητες όπως το περπάτημα ή το ανέβασμα σκαλοπατιών, μούδιασμα ή αδυναμία στα πόδια
- μώλωπες (όταν δεν έχετε χτυπήσει)
- εναποθέσεις λίπους στις αρτηρίες που μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη (ονομάζεται επίσης αρτηριοσκλήρωση)
- σημεία χαμηλής αρτηριακής πίεσης (ονομάζεται επίσης υπόταση): ζαλάδα, ζάλη ή λιποθυμία
- σημεία πνευμονικού οιδήματος: δύσπνοια
- σημεία υπεζωκοτικής συλλογής: συλλογή υγρού μεταξύ των στρωμάτων του ιστού που καλύπτουν τους πνεύμονες και την κοιλότητα του θώρακα (η οποία, εάν είναι σοβαρή, μπορεί να μειώσει την ικανότητα της καρδιάς να αντλεί αίμα), πόνος στο στήθος, βήχας, λόξυγγας, γρήγορη αναπνοή
- σημεία διάμεσης πνευμονοπάθειας: βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, επώδυνη αναπνοή
- σημεία πλευριτικού πόνου: πόνος στο στήθος
- σημεία πλευρίτιδας: βήχας, επώδυνη αναπνοή
- βραχνή φωνή
- σημεία πνευμονικής υπέρτασης: υψηλή αρτηριακή πίεση στις αρτηρίες των πνευμόνων
- συριγμός
- ευαίσθητα δόντια
- σημεία φλεγμονής (ονομάζεται επίσης ουλίτιδα): αιμορραγία των ούλων, ευαίσθητα ή διογκωμένα ούλα
- υψηλά επίπεδα ουρίας στο αίμα (νεφρική λειτουργία)
- αλλαγή στις πρωτεΐνες του αίματος (χαμηλά επίπεδα σφαιρινών ή παρουσία παραπρωτεΐνης)
- υψηλά επίπεδα μη συζευγμένης χολερυθρίνης στο αίμα
- υψηλά επίπεδα τροπονινών στο αίμα

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- ερυθρότητα ή/και πρήξιμο και πιθανών ξεφλούδισμα στις παλάμες και τα πόδια (ονομάζεται σύνδρομο χεριού-πόδια)
- κονδυλώματα στο στόμα
- αίσθημα σκλήρυνσης ή ακαμψίας των μαστών
- φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένος (ονομάζεται επίσης θυρεοειδίτιδα)
- διαταραγμένη ή καταθλιπτική διάθεση
- σημεία δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού: πόνος στα οστά και στις αρθρώσεις, υπερβολική ούρηση, κοιλιακό άλγος, αδυναμία, κόπωση
- σημεία στένωσης των αρτηριών στον εγκέφαλο: μερική ή ολική απώλεια όρασης και των δύο ματιών, διπλή όραση, ίλιγγος (αίσθημα περιστροφής), μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα, απώλεια συντονισμού, ζάλη ή σύγχυση
- εγκεφαλικό οίδημα (πιθανός πονοκέφαλος ή/και αλλαγές στην νοητική κατάσταση)
- σημεία οπτικής νευρίτιδας: θαμπή όραση, απώλεια όρασης
- σημεία καρδιακής δυσλειτουργίας (μειωμένο κλάσμα εξώθησης): κόπωση, δυσφορία στο στήθος, ζαλάδα, πόνος, αίσθημα παλμών
- χαμηλό ή υψηλό επίπεδο ινσουλίνης στο αίμα (μια ορμόνη που ρυθμίζει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα)
- χαμηλά επίπεδα C πεπτιδίου ινσουλίνης στο αίμα (λειτουργία παγκρέατος)
- αιφνίδιος θάνατος

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

- σημεία καρδιακής δυσλειτουργίας (κοιλιακή δυσλειτουργία): δύσπνοια, κόπωση σε ηρεμία, ακανόνιστος καρδιακός παλμός, δυσφορία στο στήθος, ζάλη, πόνος, αίσθημα παλμών, υπερβολική ούρηση, πρήξιμο στα πόδια, τους αστραγάλους και την κοιλιά.

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. Πώς να φυλάσσετε 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 στην κυψέλη μετά την 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.
- Να μη 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. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tasigna

- Η δραστική ουσία είναι το nilotinib.
- Κάθε σκληρό καψάκιο 50 mg περιέχει 50 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική). Τα άλλα συστατικά είναι:
Περιεχόμενο του σκληρού καψακίου: Μονοϋδρική λακτόζη, κροσποβιδόνη τύπου Α, πολοξαμέρη 188, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο
Περίβλημα του σκληρού καψακίου: Ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Μελάνι εκτύπωσης: Κόμμεα λάκκας (E904), μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη, υδροξείδιο του αμμωνίου
- Κάθε σκληρό καψάκιο 150 mg περιέχει 150 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική). Τα άλλα συστατικά είναι:
Περιεχόμενο του σκληρού καψακίου: Μονοϋδρική λακτόζη, κροσποβιδόνη τύπου Α, πολοξαμέρη 188, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο
Περίβλημα του σκληρού καψακίου: Ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κόκκινο και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Μελάνι εκτύπωσης: Κόμμεα λάκκας (E904), μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172), Ν-βουτυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη, άνυδρη αιθανόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη, υδροξείδιο του αμμωνίου
- Κάθε σκληρό καψάκιο 200 mg περιέχει 200 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική). Τα άλλα συστατικά είναι:
Περιεχόμενο του σκληρού καψακίου: Μονοϋδρική λακτόζη, κροσποβιδόνη τύπου Α, πολοξαμέρη 188, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο
Περίβλημα του σκληρού καψακίου: Ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Μελάνι εκτύπωσης: Κόμμεα λάκκας (E904), άνυδρη αλκοόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη, βουτυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη, ισχυρό διάλυμα αμμωνίας, υδροξείδιο του καλίου, κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Εμφάνιση του Tasigna και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tasigna 50 mg παρέχεται ως σκληρά καψάκια. Τα σκληρά καψάκια είναι ερυθρού/ανοικτού κίτρινου χρώματος. Σε κάθε σκληρό καψάκιο υπάρχουν μαύρα εντυπωμένα γράμματα («NVR/ABL»). Το Tasigna 150 mg παρέχεται ως σκληρά καψάκια. Τα σκληρά καψάκια είναι κόκκινου χρώματος. Σε κάθε σκληρό καψάκιο υπάρχουν μαύρα εντυπωμένα γράμματα («NVR/BCR»). Το Tasigna 200 mg παρέχεται ως σκληρά καψάκια. Τα σκληρά καψάκια είναι ανοικτού κίτρινου χρώματος. Σε κάθε σκληρό καψάκιο υπάρχουν κόκκινα εντυπωμένα γράμματα («NVR/TKI»).

Τα Tasigna 50 mg σκληρά καψάκια διατίθενται σε συσκευασία που περιέχει 120 σκληρά καψάκια (3 συσκευασίες με 40 σκληρά καψάκια).

Τα Tasigna 150 mg σκληρά καψάκια διατίθενται 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).

Τα Tasigna 200 mg σκληρά καψάκια διατίθενται 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 σκληρά καψάκια (αποτελούνται από 4 θήκες καθεμία από τις οποίες περιέχει 28 σκληρά καψάκια), 112 σκληρά καψάκια (αποτελούνται από 4 κουτιά 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

Παρασκευαστής

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Veronškova ulica 57
1000 Ljubljana
Σλοβενία

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Γερμανία

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
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

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

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

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.