

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Tasigna 50 mg hörð hylki  
Tasigna 150 mg hörð hylki  
Tasigna 200 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Tasigna 50 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af nilotinibi (sem hýdróklóríðeinhýdrat).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 39,03 mg af laktósaeinhýdrati.

### Tasigna 150 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af nilotinibi (sem hýdróklóríðeinhýdrat).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 117,08 mg af laktósaeinhýdrati.

### Tasigna 200 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af nilotinibi (sem hýdróklóríðeinhýdrat).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 156,11 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

### Tasigna 50 mg hörð hylki

Hvítt eða gulleitt duft í hörðum gelatínhylkjum með rauðri ógegnsærri hettu og ljósgulum ógegnsæjum bol, af stærð 4 með svartri áletrun „NVR/ABL“ umhverfis lokið.

### Tasigna 150 mg hörð hylki

Hvítt eða gulleitt duft í rauðum, ógegnsæjum, hörðum gelatínhylkjum, af stærð 1 með svartri endilangri áletrun „NVR/BCR“.

### Tasigna 200 mg hörð hylki

Hvítt eða gulleitt duft í fölgulum, ógegnsæjum, hörðum gelatínhylkjum, af stærð 0 með rauðri endilangri áletrun „NVR/TKI“.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Tasigna er ætlað til meðferðar hjá:

- fullorðnum og börnum með nýgreint Fíladelfíulitnings jákvætt langvarandi kyrningahvítblæði (chronic myeloid leukaemia [CML]) í stöðugum fasa (chronic).
- fullorðnum með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í stöðugum fasa (chronic) eða hröðunarfasa (accelerated) sem hafa verið ónæmir fyrir eða hafa haft óþol fyrir fyrri meðferð, þar með talið imatinibi. Upplýsingar um verkun hjá sjúklingum með CML í bráðafasa (blast crisis) liggja ekki fyrir.
- börnum með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í stöðugum fasa (chronic) sem hafa verið ónæmir fyrir eða hafa haft óþol fyrir fyrri meðferð, þar með talið imatinibi.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af greiningu og meðferð sjúklinga með langvarandi kyrningahvítblæði á að hefja meðferðina.

#### Skammtar

Meðferð skal haldið áfram meðan að klínískur ávinningur sést eða þar til óásættanleg eiturverkun kemur fram.

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn ekki að taka viðbótarskammt, heldur taka næsta skammt samkvæmt áætlun.

#### Skammtar fyrir fullorðna með Fíladelfíulitnings jákvætt CML

Ráðlagður skammtur er:

- 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með nýgreint langvarandi kyrningahvítblæði í stöðugum fasa,
- 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með langvarandi kyrningahvítblæði í stöðugum fasa eða hröðunarfasa sem hafa verið ónæmir fyrir eða hafa haft óþol fyrir fyrri meðferð.

#### Skammtar fyrir börn með Fíladelfíulitnings jákvætt CML

Skömmtun handa börnum er byggð á einstaklingsgrunni eftir líkamsyfirborði ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Ráðlagður skammtur af nilotinibi er  $230 \text{ mg}/\text{m}^2$  tvisvar sinnum á sólarhring, jafnaður að næstliggjandi 50 mg skammti (að hámarki 400 mg stakur skammtur) (sjá töflu 1). Mismunandi styrkleika af Tasigna hörðum hylkjum má gefa saman til að ná æskilegum skammti.

Engin reynsla er af meðferð barna yngri en 2 ára. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi hjá nýgreindum börnum yngri en 10 ára og takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum yngri en 6 ára sem hafa verið ónæmir fyrir eða hafa haft óþol fyrir meðferð með imatinibi.

**Tafla 1 Skammtaáætlun hjá börnum fyrir nilotinib  $230 \text{ mg}/\text{m}^2$  tvisvar sinnum á sólarhring**

Líkamsyfirborð	Skammtur í mg (tvisvar sinnum á sólarhring)
Allt að $0,32 \text{ m}^2$	50 mg
$0,33 - 0,54 \text{ m}^2$	100 mg
$0,55 - 0,76 \text{ m}^2$	150 mg
$0,77 - 0,97 \text{ m}^2$	200 mg
$0,98 - 1,19 \text{ m}^2$	250 mg
$1,20 - 1,41 \text{ m}^2$	300 mg
$1,42 - 1,63 \text{ m}^2$	350 mg
$\geq 1,64 \text{ m}^2$	400 mg

Fullorðnir sjúklingar með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í stöðugum fasa sem hafa fengið meðferð með nilotinibi sem fyrsta valkost meðferðar og sem hafa náð djúpstæðri sameindasvörun (deep molecular response) (MR4.5)

Íhuga má að hætta meðferð hjá ákveðnum fullorðnum sjúklingum með Fíladelfíulitnings jákvætt (Ph+) CML í stöðugum fasa sem hafa fengið meðferð með nilotinibi 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring í að lágmarki 3 ár ef djúpstæð sameindasvörun hefur verið viðvarandi að lágmarki eitt ár fram að því að meðferðinni er hætt. Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með CML á að hafa frumkvæði að því að stöðva meðferð með nilotinibi (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Sjúklingar sem eru hæfir til þess að hætta á meðferð með nilotinibi verða að hafa verið undir eftirliti varðandi magn BCR-ABL umritunar og blóðhag ásamt deilitalningu mánaðarlega í eitt ár, síðan á 6 vikna fresti annað árið og á 12 vikna fresti eftir það. Eftirlit með magni BCR-ABL umritunar verður að gera með meginlegum greiningarprófum sem gilduð eru til að mæla magn sameindasvörunar samkvæmt alþjóðlegum mælikvarða (international scale (IS)) með næmni upp á að minnsta kosti MR4.5 (BCR-ABL/ABL  $\leq$  0,0032% IS).

Hjá sjúklingum sem tapa MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL  $\leq$  0,01% IS) en ekki meiriháttar sameindasvörun (MMR) (MMR=BCR-ABL/ABL  $\leq$  0,1% IS) meðan á meðferðarfría tímabilinu stendur, skal hafa eftirlit með magni BCR-ABL umritunar á 2 vikna fresti þar til magn BCR-ABL er aftur orðið á bilinu MR4.0 til MR4.5. Sjúklingar sem halda magni BCR-ABL á milli MMR og MR4 í að minnsta kosti 4 mælingar í röð geta aftur fylgt upprunalegu eftirlitsáætluninni.

Sjúklingar sem tapa meiriháttar sameindasvörun verða að hefja aftur meðferð innan 4 vikna frá því vitað er að sjúkdómshlé var ekki lengur til staðar. Hefja skal meðferð með nilotinibi aftur með 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða með minnkuðum 400 mg skammti einu sinni á sólarhring ef skammtarnir höfðu verið minnkaðir hjá sjúklingnum áður en meðferðin var stöðvuð. Hafa skal mánaðarlegt eftirlit með magni BCR-ABL umritunar hjá sjúklingum sem hefja aftur meðferð með nilotinibi þar til meiriháttar sameindasvörun (MMR) hefur náðst að nýju og á 12 vikna fresti eftir það (sjá kafla 4.4).

Fullorðnir sjúklingar með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í stöðugum fasa sem hafa náð viðvarandi djúpstæðri sameindasvörun (deep molecular response) (MR4.5) á nilotinibi eftir fyrri meðferð með imatinibi

Íhuga má að hætta meðferð hjá til þess hæfum fullorðnum sjúklingum með Fíladelfíulitnings jákvætt (Ph+) CML í stöðugum fasa sem hafa fengið meðferð með nilotinibi í að lágmarki 3 ár ef djúpstæð sameindasvörun hefur verið viðvarandi að lágmarki eitt ár fram að því að meðferðinni er hætt. Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með CML á að hafa frumkvæði að því að stöðva meðferð með nilotinibi (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Sjúklingar sem eru hæfir til þess að hætta á meðferð með nilotinibi verða að hafa verið undir eftirliti varðandi magn BCR-ABL umritunar og blóðhag ásamt deilitalningu mánaðarlega í eitt ár, síðan á 6 vikna fresti annað árið og á 12 vikna fresti eftir það. Eftirlit með magni BCR-ABL umritunar verður að gera með meginlegum greiningarprófum sem gilduð eru til að mæla magn sameindasvörunar samkvæmt IS kvarða (International Scale) með næmni upp á að minnsta kosti MR4.5 (BCR-ABL/ABL  $\leq$  0,0032% IS).

Sjúklingar með staðfest tap á MR4 (MR4= BCR-ABL/ABL  $\leq$  0,01% IS) meðan á meðferðarfría tímabilinu stendur (tvær mælingar í röð með að minnsta kosti 4 vikna millibili sem sýna tap á MR4) eða tap á meiriháttar sameindasvörun (MMR= BCR-ABL/ABL  $\leq$  0,1% IS) verða að hefja aftur meðferð innan 4 vikna frá því vitað er að sjúkdómshlé var ekki lengur til staðar. Hefja skal meðferð með nilotinibi aftur með 300 mg eða 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Hafa skal mánaðarlegt eftirlit með magni BCR-ABL umritunar hjá sjúklingum sem hefja aftur meðferð með nilotinibi þar til meiriháttar sameindasvörun (MMR) eða magn MR4 hefur náðst að nýju og á 12 vikna fresti eftir það (sjá kafla 4.4).

### Aðlögun skammta og skammtabreytingar

Vera má að gera þurfi tímabundið hlé á meðferð með Tasigna og/eða minnka skammta vegna eituráhrifa á blóðmynd (daufkyrningafæð, blóðflagnafæð), sem ekki eru vegna undirliggjandi hvítblæðis (sjá töflu 2).

**Tafla 2 Skammtaaðlögun vegna daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar**

Fullorðnir með nýgreint CML í stöðugum fasa við 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring og CML í stöðugum fasa við 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar um er að ræða ónæmi eða óþol fyrir imatinibi	ANC* <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l og/eða blóðflagnafjöldi <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Meðferð með nilotinibi á að stöðva og fylgjast með blóðgildum.</li><li>2. Hefja skal meðferð að nýju innan 2 vikna með fyrri skammti ef ANC &gt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l og/eða blóðflögur &gt;50 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>3. Ef gildin eru enn lág, getur þurft að minnka skammtinn í 400 mg einu sinni á sólarhring.</li></ol>
Fullorðnir með CML í hröðunarfasa við 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar um er að ræða ónæmi eða óþol fyrir imatinibi	ANC* <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l og/eða blóðflagnafjöldi <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Meðferð með nilotinibi á að stöðva og fylgjast með blóðgildum.</li><li>2. Hefja skal meðferð að nýju innan 2 vikna með fyrri skammti ef ANC &gt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l og/eða blóðflögur &gt;20 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>3. Ef gildin eru enn lág, getur þurft að minnka skammtinn í 400 mg einu sinni á sólarhring.</li></ol>
Börn með nýgreint CML í stöðugum fasa við 230 mg/m <sup>2</sup> tvisvar sinnum á sólarhring og CML í stöðugum fasa við 230 mg/m <sup>2</sup> tvisvar sinnum á sólarhring þegar um er að ræða ónæmi eða óþol fyrir imatinibi	ANC* <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l og/eða blóðflagnafjöldi <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Meðferð með nilotinibi á að stöðva og fylgjast með blóðgildum.</li><li>2. Hefja skal meðferð að nýju innan 2 vikna með fyrri skammti ef ANC &gt;1,5 x 10<sup>9</sup>/l og/eða blóðflögur &gt;75 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>3. Ef gildin eru enn lág, getur þurft að minnka skammtinn í 230 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á sólarhring.</li><li>4. Íhuga skal að hætta meðferð ef tilvik verður eftir skammtaminnkun.</li></ol>

\*ANC = raunfjöldi daufkyrninga

Ef í meðallagi mikil eða alvarleg klínískt mikilvæg eitrunaráhrif, sem ekki tengjast blóðmynd koma fram, skal gera hlé á gjöf lyfsins og fylgjast með sjúklingum og veita viðeigandi meðferð. Ef fyrri skammtur var 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá fullorðnum með nýgreint CML í stöðugum fasa eða 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá fullorðnum með CML í stöðugum eða hröðunarfasa þegar um er að ræða ónæmi eða óþol fyrir imatinibi, eða 230 mg/m<sup>2</sup> tvisvar sinnum á sólarhring hjá börnum má hefja meðferð aftur með 400 mg einu sinni á sólarhring hjá fullorðnum og með 230 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á sólarhring hjá börnum þegar eitrunaráhrifin hafa gengið til baka. Ef fyrri skammtur var 400 mg einu sinni á sólarhring hjá fullorðnum eða 230 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á sólarhring hjá börnum skal hætta meðferð. Ef klínískt ástand leyfir á að íhuga stækkun skammtsins aftur í upphafsskammtinn 300 mg tvisvar á sólarhring hjá fullorðnum nýgreindum sjúklingum með CML í stöðugum fasa eða í 400 mg tvisvar á sólarhring hjá fullorðnum sjúklingum með CML í stöðugum eða hröðunarfasa sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki imatinib eða í 230 mg/m<sup>2</sup> tvisvar sinnum á sólarhring hjá börnum.

Hækkanir á lípasagildum í sermi: Þegar lípasahækkanir í sermi eru á 3-4. stigi skal minnka skammta hjá fullorðnum í 400 mg einu sinni á sólarhring, eða gera hlé á meðferðinni. Hjá börnum skal gera hlé á meðferð þar til tilvik eru aftur orðin af stigi  $\leq 1$ . Ef fyrri skammtur var 230 mg/m<sup>2</sup> tvisvar sinnum á sólarhring má síðan hefja meðferð á ný með 230 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á sólarhring. Ef fyrri skammtur var 230 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á sólarhring skal hætta meðferð. Mæla skal lípasagildi í sermi mánaðarlega eða eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til (sjá kafla 4.4).

Hækkanir á bilirúbíni og lifrartransamínösum: Þegar bilirúbín- og lifrartransamínasa hækkanir eru á 3-4. stigi hjá fullorðnum skal minnka skammta í 400 mg einu sinni á sólarhring, eða gera hlé á meðferðinni. Þegar hækkanir á bilirúbíni eru á 2. stigi eða hærri eða hækkanir á lifrartransamínösum eru á 3. stigi eða hærri hjá börnum skal gera hlé á meðferð þar til gildi eru aftur orðin á 1. stigi eða lægri. Ef fyrri skammtur var 230 mg/m<sup>2</sup> tvisvar sinnum á sólarhring má síðan hefja meðferð á ný með 230 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á sólarhring. Ef fyrri skammtur var 230 mg/m<sup>2</sup> einu sinni á sólarhring og það tekur lengri tíma en 28 daga þar til gildin eru aftur orðin á 1. stigi eða lægri skal hætta meðferð. Mæla skal bilirúbín og lifrartransamínasa í sermi mánaðarlega eða eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Um það bil 12% einstaklinga í III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með nýgreint CML í stöðugum fasa og um það bil 30% einstaklinga í II stigs rannsókn hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa eða hröðunarfasa sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki imatinib voru 65 ára og eldri. Enginn verulegur munur kom fram á öryggi og verkun hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára samanborið við fullorðna á aldrinum 18 til 65 ára.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þar sem nilotinib og umbrotsefni þess skiljast ekki út um nýru er ekki búist við minnkaðri heildarúthreinsun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Skert lifrarstarfsemi hefur væg áhrif á lyfjahvörf nilotinibs. Ekki er talið nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

#### *Hjartasjúkdómar*

Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar með ómeðhöndlaða eða alvarlega hjartasjúkdóma (t.d. nýlegt hjartadrep, hjartabilun, óstöðuga hjartaöng eða hægán hjartslátt af klínískri þýðingu) útilokaðir. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með þýðingarmikla hjartasjúkdóma (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá auknu heildarkólesterólmagni í sermi í tengslum við meðferð með nilotinibi (sjá kafla 4.4). Ákvarða skal blóðfitumagn áður en meðferð með nilotinibi hefst, það skal metið 3 og 6 mánuðum eftir að meðferð hefst og að minnsta kosti árlega meðan á langvarandi meðferð stendur.

Greint hefur verið frá auknu blóðsykursmagni í tengslum við meðferð með nilotinibi (sjá kafla 4.4). Mæla skal blóðsykursmagn áður en meðferð með nilotinibi hefst og eftirlit haft með því meðan á meðferð stendur.

#### *Börn*

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun Tassigna hjá börnum með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í stöðugum fasa á aldrinum frá 2 ára til yngri en 18 ára (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2). Engin reynsla er hjá börnum yngri en 2 ára eða hjá börnum með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í hröðunarfasa eða í bráðafasa. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi hjá nýgreindum börnum yngri en 10 ára og takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi hjá börnum yngri en 6 ára þegar um er að ræða ónæmi eða óþol fyrir imatinibi.

## Lyfjagjöf

Tasigna á að taka tvisvar sinnum á sólarhring með u.þ.b. 12 klukkustunda millibili og það má ekki taka með mat. Hörðu hylkin á að gleypa heil með vatni. Hvorki má borða í 2 klukkustundir fyrir inntöku skammts né í a.m.k. 1 klukkustund eftir inntöku skammts.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst hörð hylki, má dreifa innihaldi hvers harðs hylkis í eina teskeið af eplamauki og gefa það strax. Hvorki má nota meira en eina teskeið af eplamauki né annan mat en eplamauk (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Mergbæling

Blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria á 3. og 4. stigi), getur átt sér stað í tengslum við meðferð með nilotinibi. Tíðnin er hærri hjá sjúklingum með CML sem eru ónæmir fyrir eða þola ekki imatinib, sérstaklega sjúklingum með CML í hröðunarfasa. Mæla á blóðhag á tveggja vikna fresti fyrstu tvo mánuðina og síðan mánaðarlega eftir það, eða eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til. Mergbæling gekk yfirleitt til baka, venjulega með því að rjúfa Tasigna meðferð tímabundið eða minnka skammta (sjá kafla 4.2).

#### Lenging QT-bils

Hjá fullorðnum og börnum hefur verið sýnt fram á að nilotinib lengir endurskautun slegla eins og hún er mæld með QT-bili á hjartalínuriti en áhrifin eru háð þéttni.

Í III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með nýgreint CML í stöðugum fasa sem fengu 300 mg af nilotinibi tvisvar á sólarhring, var breytingin frá grunnildi á meðaltíma QTcF-bils við jafnvægi að meðaltali 6 msek. Enginn sjúklingur var með QTcF > 480 msek. Engin tilvik „torsade de pointes“ komu fram.

Í II. stigs rannsókninni hjá CML sjúklingum, í stöðugum fasa og hröðunarfasa, sem voru ónæmir fyrir imatinibi eða þoldu ekki imatinib og sem fengu 400 mg af nilotinibi tvisvar á sólarhring, var breyting frá grunnildi á meðaltíma QTcF-bils við jafnvægi að meðaltali 5 msek í stöðugum fasa og 8 msek í hröðunarfasa. QTcF > 500 msek kom fram hjá < 1% þessara sjúklinga. Engin tilfelli „torsade de pointes“ sást í klínískum rannsóknum.

Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum, við útsetningu sem er sambærileg þeirri útsetningu sem á sér stað hjá sjúklingum, var breyting frá grunnildi meðaltíma QTcF, eftir að lyfleysuáhrifin höfðu verið dregin frá, að meðaltali 7 msek (CI ± 4 msek). Enginn einstaklingur hafði QTcF > 450 msek. Að auki sást ekki klínískt mikilvæg hjartsláttaróregla meðan á rannsókninni stóð. Sérstaklega skal tekið fram að engin tilvik „torsade de pointes“ sást (hvorki tímabundin né langvarandi).

Marktæk lenging á QT-bili getur átt sér stað þegar nilotinib er tekið á óviðeigandi hátt samhliða öflugum CYP3A4 hemlum og/eða lyfjum sem þekkt er að hafa tilhneigingu til að lengja QT-bilið og/eða með mat (sjá kafla 4.5). Of lág blóðþéttni kalíums og magnesíums getur aukið þessi áhrif. Lenging QT-bils getur sett sjúklinga í lífshættu.

Tasigna á að nota með varúð hjá sjúklingum sem hafa eða eru í mikilli hættu á að fá lengingu QTc-bils, t.d. þeir sem:

- hafa meðfædda lengingu QT-bils
- hafa ómeðhöndlaða eða alvarlega hjartasjúkdóma svo sem nýlegt hjartadrep, hjartabilun, óstöðuga hjartaöng eða klínískt mikilvægan hægs látt.
- taka lyf við hjartsláttaróreglu eða önnur lyf sem leiða til QT lengingar.

Nákvæmt eftirlit með áhrifum á QTc-bil er ráðlegt og mælt er með því að hjartalínurit sé tekið í upphafi, áður en meðferð með nilotinibi er hafin og síðan eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til. Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun verður að leiðrétta áður en notkun Tasigna er hafin og reglulegt eftirlit skal hafa með þessum gildum meðan á meðferð stendur.

### Skyndidauði

Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum skyndidauða (0,1 til 1%) hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa eða hröðunarfasa, sem voru ónæmir fyrir imatinibi eða þoldu ekki imatinib og höfðu fyrri sögu um hjartasjúkdóma eða marktæka áhættuþætti hjartasjúkdóma. Aðrir sjúkdómar auk undirliggjandi illkynja sjúkdómsins voru einnig oft til staðar sem og lyf sem notuð voru samhliða. Truflun á endurskautun slegla gæti hafa átt hlut að máli. Ekki var greint frá neinu tilviki skyndidauða í III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með nýgreint CML í stöðugum fasa.

### Vökvasöfnun og bjúgur

Alvarleg form lyfjatengdrar vökvasöfnunar, svo sem fleiðruvökvi, lungnabjúgur og vökvi í gollurshúsi komu sjaldan (0,1 til 1%) fram í III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með nýgreint CML. Greint var frá svipuðum aukaverkunum í aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins. Rannsaka skal vandlega óvænta, hraða þyngdaraukningu. Ef einkenni alvarlegrar vökvasöfnunar koma fram við meðferð með nilotinibi, skal meta orsökina og meðhöndla sjúklingana í samræmi við hana (sjá kafla 4.2 varðandi leiðbeiningar um meðhöndlun eituráhrifa sem ekki tengjast blóðmynd).

### Hjarta- og æðasjúkdómar

Greint var frá tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma í slembaðri III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með nýgreint CML og í aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins. Í þessari klínísku rannsókn þar sem miðgildi meðferðartíma var 60,5 mánuðir fólu tilvik 3.-4. stigs hjarta- og æðasjúkdóma í sér teppusjúkdóm í útlægum slagæðum (1,4% og 1,1% við meðferð með 300 mg og 400 mg af nilotinibi tvisvar á sólarhring, tilgreint í sömu röð), blóðþurrðarhjartasjúkdóm (2,2% og 6,1% við meðferð með 300 mg og 400 mg af nilotinibi tvisvar á sólarhring, tilgreint í sömu röð) og blóðþurrð í heilaæðum (1,1% og 2,2% við meðferð með 300 mg og 400 mg af nilotinibi tvisvar á sólarhring, tilgreint í sömu röð). Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust lækni meðferðar ef þeir fá bráð einkenni hjarta- og æðasjúkdóma. Meta skal ástand hjarta og æða hjá sjúklingum og fylgjast með áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma og veita virka meðferð samkvæmt hefðbundnum leiðbeiningum meðan á meðferð með nilotinibi stendur. Ávísa skal viðeigandi meðferð til að meðhöndla áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma (sjá kafla 4.2 varðandi leiðbeiningar um meðhöndlun eituráhrifa sem ekki tengjast blóðmynd).

### Endurvirkjun á lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar (HBV) hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem bera í sér veiruna þegar þeim hafa verið gefnir BCR-ABL týrósínkínasahemlar. Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða.



Prófa á fyrir lifrabólgu B veirusýkingu áður en meðferð með nilotinibi er hafin. Leita skal álits sérfræðings í lifrarsjúkdómum og meðferð lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem greinast sermisjákvæðir við lifrabólgu B (að meðtöldum þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá þeim sem greinast með lifrabólgu B veirusýkingu meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa á meðferð með nilotinibi að halda skal fylgjast náið með einkennum virkrar lifrabólgu B sýkingar yfir allt meðferðartímabilið og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8).

### Sérstakt eftirlit með fullorðnum sjúklingum með Ph+ CML í stöðugum fasa sem hafa náð viðvarandi djúpstæðri sameindasvörun

#### Hæfni til að stöðva meðferð

Íhuga má að stöðva meðferð hjá til þess hæfum sjúklingum sem staðfest er að tjá dæmigerðu BCR-ABL umritanirnar, e13a2/b2a2 eða e14a2/b3a2. Sjúklingar verða að hafa dæmigerðar BCR-ABL umritanir til að hægt sé að mæla magn BCR-ABL, meta magn sameindasvörunar og ákvarða hugsanlegt tap á sameindafræðilegu sjúkdómshléi eftir að meðferð með nilotinibi hefur verið hætt.

#### Eftirlit með sjúklingum sem hafa hætt meðferð

Nauðsynlegt er að hafa títt eftirlit með magni BCR-ABL umritana hjá sjúklingum sem eru hæfir til að hætta meðferð með megindegum greiningarprófum sem gilduð eru til að mæla magn sameindasvörunar með næmni upp á að minnsta kosti MR4.5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032\%$  IS). Meta verður magn BCR-ABL umritana áður en og á meðan meðferð er hætt (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Tap á meiriháttar sameindasvörun (MMR=BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  IS) hjá sjúklingum með CML sem fengu nilotinib sem fyrsta eða annan valkost meðferðar, eða staðfest tap á MR4 (tvær mælingar í röð með að minnsta kosti 4 vikna millibili sem sýna tap á MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01\%$  IS)) hjá sjúklingum með CML sem fengu nilotinib sem annan valkost meðferðar, gerir það að verkum að hefja þarf meðferð að nýju innan 4 vikna frá því vitað er að sjúkdómshlé var ekki lengur til staðar. Versnun sameindasvörunar getur átt sér stað meðan á meðferðarfría tímabilinu stendur og langtímaniðurstöður liggja ekki enn fyrir. Því er áriðandi að hafa títt eftirlit með magni BCR-ABL umritana og blóðhag ásamt deilitalningu til að greina hugsanlegt tap á sjúkdómshléi (sjá kafla 4.2). Framkvæma skal rannsókn á BCR-ABL stökkbreytingum á kínasaléni hjá sjúklingum sem ekki hafa náð meiriháttar sameindasvörun þremur mánuðum eftir að meðferð var hafin að nýju.

### Rannsóknastofupróf og eftirlit

#### Blóðfita

Í III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með nýgreint CML kom fram 3.-4. stigs hækkun á heildarkólesteróli hjá 1,1% sjúklinga á meðferð með 400 mg af nilotinibi tvisvar á sólarhring. Engin 3.-4. stigs hækkun kom þó fram hjá hópnum sem fékk 300 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að ákvarða blóðfitumagn áður en meðferð með nilotinibi er hafin, leggja mat á það 3 og 6 mánuðum eftir að meðferð hefst og að minnsta kosti árlega meðan á langvarandi meðferð stendur (sjá kafla 4.2). Ef nauðsynlegt er að nota HMG-CoA redúktasa hemil (blóðfitulækkandi lyf) er vísað í kafla 4.5 áður en meðferð er hafin vegna þess að ákveðnir HMG-CoA redúktasahemlar umbrotna einnig fyrir tilstilli CYP3A4.

#### Blóðsykur

Í III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með nýgreint CML kom fram 3.-4. stigs hækkun á blóðsykri hjá 6,9% sjúklinga sem fengu meðferð með 400 mg af nilotinibi tvisvar á sólarhring og 7,2% sjúklinga sem fengu meðferð með 300 mg af nilotinibi tvisvar á sólarhring. Ráðlagt er að mæla blóðsykurmagn áður en meðferð með Tasigna er hafin og hafa eftirlit með því meðan á meðferð stendur eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til (sjá kafla 4.2). Ef rannsóknaniðurstöður gefa tilefni til meðferðar skulu læknar fylgja hefðbundnum starfsvenjum og leiðbeiningum um meðferð á hverjum stað fyrir sig.

## Milliverkanir við önnur lyf

Notkun Tasigna ásamt lyfjum sem eru öflugir CYP3A4 hemlar (þ. á m., en ekki takmarkað við, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin og ritonavir) ber að forðast. Sé þörf á meðferð með einhverjum af þessum lyfjum, er mælt með því að gert sé hlé á meðferð með nilotinibi ef mögulegt er (sjá kafla 4.5). Ef tímabundið hlé meðferðar er ekki mögulegt, skal hafa náðið eftirlit með sjúklingnum m.t.t. lengingar QT-bils (sjá kafla 4.2, 4.5 og 5.2).

Samhliða notkun nilotinibs og lyfja sem eru öflugir hvatar CYP3A4 (t.d. phenytoin, rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og Jóhannesarjurt) dregur líklega úr útsetningu fyrir nilotinibi að því marki að það hafi klínísku þýðingu. Því á að velja önnur lyf sem hafa minni tilhneigingu til að hvata CYP3A4 hjá sjúklingum sem eru á meðferð með nilotinibi (sjá kafla 4.5).

## Áhrif matar

Aðgengi nilotinibs eykst fyrir áhrif matar. Tasigna má ekki taka með mat (sjá kafla 4.2 og 4.5), en það á að taka 2 klukkustundum eftir máltíð. Ekki má borða í að minnsta kosti eina klukkustund eftir að skammturinn er tekinn. Forðast skal að neyta greipaldinsafa og annars matar sem vitað er að hamlar CYP3A4. Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst hörð hylki, má dreifa innihaldi hvers harðs hylkis í eina teskeið af eplamauki og gefa það strax. Hvorki má nota meira en eina teskeið af eplamauki né annan mat en eplamauk (sjá kafla 5.2).

## Skert lifrarstarfsemi

Skert lifrarstarfsemi hefur væg áhrif á lyfjahvörf nilotinibs. Stakur 200 mg skammtur af nilotinibi olli 35% aukningu á AUC hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi, 35% aukningu hjá einstaklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi og 19% aukningu hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, samanborið við viðmiðunarhóp einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Fyrirfram áætlað  $C_{max}$  fyrir nilotinib við jafnvægi jókst um 29% hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi, 18% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi og 22% hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Í klínískum rannsóknum hafa sjúklingar með alanín transamínasa (ALAT) og/eða aspartat transamínasa (ASAT) >2,5föld (eða >5 föld, ef í tengslum við sjúkdóm) eðlileg efri mörk og/eða heildarbilirúbin >1,5 föld eðlileg efri mörk, verið útilokaðir. Umbrot nilotinibs verður fyrst og fremst í lifur. Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi gætu því verið með aukna útsetningu fyrir nilotinibi og því á að meðhöndla þá með varúð (sjá kafla 4.2).

## Lípasi í sermi

Hækkun lípasa í sermi hefur komið fram. Mælt er með því að varúðar sé gætt hjá sjúklingum sem hafa fyrri sögu um brisbólgu. Ef hækkun lípasa fylgja einkenni frá kviðarholi skal gera hlé á meðferð með nilotinibi og viðeigandi greiningaraðferðir notaðar til að útiloka að um brisbólgu sé að ræða.

## Heildarbrotnám maga

Vera má að aðgengi nilotinibs minnki hjá þeim sjúklingum sem allur maginn hefur verið fjarlægður úr (sjá kafla 5.2). Íhuga skal tíðara eftirlit með þessum sjúklingum.

## Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome)

Mælt er með að bætt sé úr klínískt marktækum vökvaskorti og að há þvagsýra sé meðhöndluð áður en meðferð er hafin með nilotinibi vegna hugsanlegrar myndunar æxlislýsuheilkennis (sjá kafla 4.8).

## Laktósi

Tasigna hörð hylki innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaþþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar skulu ekki nota lyfið.

## Börn

Óeðlileg rannsóknastofugildi um væga eða miðlungsmikla tímabundna hækkun á amínótransferasa og heildargildi bilirúbíns hafa komið oftast fram hjá börnum en hjá fullorðnum sem bendir til aukinnar hættu á eitruverkunum á lifur hjá börnum (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal mánaðarlega með lifrarstarfsemi (gildum bilirúbíns og lifrartransamínasa) eða eftir klínískum ábendingum. Bregðast skal við hækkun á bilirúbíni og lifrartransamínasa með því að hætta gjöf nilotinibs tímabundið minnka skammta og/eða hætta gjöf nilotinibs alfarið (sjá kafla 4.2). Í rannsókn hjá börnum með CML hefur verið skráð vaxtarskerðing hjá sjúklingum á meðferð með nilotinibi (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með vexti barna á meðferð með nilotinibi.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Tasigna má gefa samhliða blóðmyndandi vaxtarþáttum svo sem erýtrópóetíni eða G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) ef klínísk ábending er fyrir hendi. Það má gefa samhliða hýdroxýúrea eða anagrelíði ef klínísk ábending er fyrir hendi.

Nilotinib umbrotnar fyrst og fremst í lifur og búist er við að CYP3A4 sé megináhrifavaldurinn í oxunarumbrotunum. Nilotinib er einnig hvarfefni fyrir P-glykóprótein (P-gp) sem er útflæðisdæla margra lyfja. Því geta efni sem hafa áhrif á CYP3A4 og/eða P-gp haft áhrif á frásog og síðar útskilnað nilotinibs úr blóði.

#### Lyf sem geta hækkað sermisþéttni nilotinibs

Samhliða notkun nilotinibs og imatinibs (hvarfefni og hemilefni P-gp og CYP3A4) hafði væg hamlandi áhrif á CYP3A4 og/eða P-gp. AUC fyrir imatinib jókst um 18% til 39% og AUC fyrir nilotinib jókst um 18% til 40%. Ólíklegt er að þessar breytingar séu klínískt mikilvægar.

Útsetning fyrir nilotinibi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum þrefaldaðist þegar það var gefið samhliða ketoconazoli sem er öflugur CYP3A4 hemill. Samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum, þ. á m. ketoconazoli, itraconazoli, voriconazoli, ritonaviri, clarithromycini og telithromycini, ætti því að forðast (sjá kafla 4.4). Einnig má búast við aukinni útsetningu fyrir nilotinibi samhliða notkun í meðallagi öflugra CYP3A4 hemla. Íhuga skal aðra samhliða meðferð, sem hefur engin eða lágmarks hamlandi áhrif á CYP3A4.

#### Lyf sem geta dregið úr sermisþéttni nilotinibs

Rifampicin, sem er öflugur CYP3A4 hvati, lækkar  $C_{max}$  fyrir nilotinib um 64% og minnkar AUC fyrir nilotinib um 80%. Ekki skal nota rifampicin og nilotinib samhliða.

Samhliða gjöf annarra lyfja sem hvata CYP3A4 virkni (t.d. fenytoin, carbamazepin, fenobarbital og Jóhannesarjurt) minnkar sömuleiðis líklega útsetningu fyrir nilotinibi að því marki að það hafi klíníska þýðingu. Hjá þeim sjúklingum sem hafa ábendingu fyrir lyfjum sem hvata CYP3A4 virkni á að velja önnur lyf sem ekki eru eins líkleg til að hvata ensímið.

Leysni nilotinibs er háð sýrustigi, með minni leysni við hærra pH. Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu esomeprazol 40 mg einu sinni á sólarhring í 5 sólarhringa, var pH í maga greinilega hækkað, en frásog nilotinibs var aðeins lítillega minnkað (27% minnkun á  $C_{max}$  og 34% minnkun á  $AUC_{0-\infty}$ ). Nota má nilotinib samtímis esomeprazóli eða öðrum prótónupumpuhemli eins og þörf krefur.

Enginn marktækur munur á lyfjahvörfum nilotinibs kom fram í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum þegar stakur 400 mg skammtur af nilotinibi var gefinn 10 klst. eftir og 2 klst. fyrir gjöf famotidins. Þegar samhliða notkun með H2 hemli er nauðsynleg má því gefa hann um það bil 10 klst. fyrir og um það bil 2 klst. eftir skammtinn af Tasigna.

Í sömu rannsókn og að framan hafði notkun magasýrulyfs (álhýdroxíð/magnesíumhýdroxíð/simeticon) 2 klst. fyrir eða eftir stakan 400 mg skammt af nilotinibi ekki áhrif á lyfjahvörf nilotinibs. Ef nauðsyn krefur má því gefa magasýrulyf um það bil 2 klst. fyrir eða um það bil 2 klst. eftir skammtinn af Tasigna.

#### Nilotinib getur haft áhrif á blóðþéttni annarra lyfja

*In vitro* er nilotinib tiltölulega öflugur hemill á CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og UGT1A1, en  $K_i$  gildið er lægst fyrir CYP2C9 ( $K_i=0,13$  míkrom).

Rannsókn á milliverkunum milli lyfja hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir stakan 25 mg skammt af warfarini, sem er næmt CYP2C9 hvarfefni, og 800 mg skammt af nilotinibi, sýndi engar breytingar á mæligildum lyfjahvarfa warfarins eða lyfhrifum warfarins sem metin voru með mælingum á protrombintíma (PT) og INR (international normalised ratio). Engar upplýsingar eru til um ástandið við jafnvægi (steady state). Þessi rannsókn bendir til þess að klínískt mikilvægar milliverkanir milli nilotinibs og warfarins séu ólíklegri við skammta allt að 25 mg af warfarini. Vegna skorts á upplýsingum við jafnvægi er ráðlagt að hafa eftirlit með lyfhrifagildum warfarins (INR eða PT) eftir að meðferð með nilotinibi er hafin (að minnsta kosti fyrstu 2 vikurnar).

Hjá sjúklingum með CML jók nilotinib gefið í 400 mg skammti tvisvar á sólarhring í 12 daga altæka útsetningu (AUC og  $C_{max}$ ) fyrir midazolami til inntöku (hvarfefni CYP3A4) 2,6 falt og 2,0 falt, tilgreint í sömu röð. Nilotinib er í meðallagi öflugur hemill á CYP3A4. Því getur altæk útsetning fyrir öðrum lyfjum sem umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. ákveðnir HMG-CoA redúktasa hemlar) aukist þegar þau eru notuð samhliða nilotinibi. Nauðsynlegt getur verið að hafa viðeigandi eftirlit og breyta skömmtum lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4 og hafa þröngt lækningalegt bil (þar með talið en ekki takmarkað við alfentanil, cyclosporin, dihydroergotamín, ergotamín, fentanýl, sirolimus og tacrolimus) þegar þau eru notuð samhliða nilotinibi.

Samhliðameðferð nilotinibs og þeirra statína þar sem brotthvarf á sér aðallega stað fyrir tilstilli CYP3A4, getur aukið líkur á vöðvakvilla af völdum statína, þar með talið rákvöðvalýsu.

#### Lyf gegn hjartsláttaróreglu og önnur efni sem geta lengt QT-bilið

Nilotinib á að nota með varúð hjá sjúklingum sem hafa eða geta fengið lengingu á QT-bilinu, þ. á m. sjúklingar sem eru á lyfjum við hjartsláttaróreglu svo sem amiodaroni, disopyramidi, procainamidi, kínidíni og sotaloli eða öðrum lyfjum sem geta leitt til lengingar QT-bils svo sem chloroquini, halofantrini, clarithromycini, haloperidoli, metadoni og moxifloxacini (sjá kafla 4.4).

#### Milliverkanir við mat

Frásog og aðgengi nilotinibs aukast ef það er tekið með mat, sem leiðir til aukinnar sermispéttni (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2). Fordast skal neyslu greipaldinsafa og annars matar sem vitað er að hamlar CYP3A4.

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með nilotinibi stendur og í allt að tvær vikur eftir að meðferð lýkur.

## Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun nilotinibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Tassigna ætti ekki að nota á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar krefjist meðferðar með nilotinibi. Ef það er notað á meðgöngu, verður að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Ef að kona sem er á meðferð með nilotinibi er að íhuga að verða þunguð má íhuga að hætta meðferð samkvæmt skilgreiningu á því að vera hæfur til að hætta meðferð eins og lýst er í köflum 4.2 og 4.4. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um þunganir hjá sjúklingum á meðan reynt er að ná meðferðarfríu sjúkdómshléi. Ef þungun er ráðgerð í meðferðarfríu sjúkdómshléi verður að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega þörf á að hefja aftur meðferð með nilotinibi meðan á meðgöngunni stendur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort nilotinib skilst út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um eiturefnafræði hjá dýrum sýna að nilotinib skilst út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Þar sem ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti eiga konur ekki að vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Tassigna stendur og í 2 vikur eftir að síðasti skammtur er tekinn.

## Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt áhrif á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Tassigna hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þó er ráðlagt að sjúklingar sem finna fyrir sundli, þreytu, sjónskerðingu eða öðrum áhrifum sem mögulega geta skert hæfni til aksturs eða notkunar véla á öruggan hátt forðist slíkt svo lengi sem þessar aukaverkanir eru til staðar (sjá kafla 4.8).

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi byggjast á samanteknum niðurstöðum frá 3.422 sjúklingum sem fengu meðferð með Tassigna í 13 klínískum rannsóknum við samþykktu ábendingunum: fullorðnir og börn með nýgreint Fíladelfíulitnings jákvætt langvarandi kyrningahvítblæði (chronic myeloid leukaemia [CML]) í stöðugum fasa (chronic) (5 klínískar rannsóknir hjá 2.414 sjúklingum), fullorðnir með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í stöðugum fasa (chronic) eða hröðunarfasa (accelerated) sem hafa verið ónæmir fyrir eða hafa haft óþol fyrir fyrri meðferð, þar með talið imatinibi (6 klínískar rannsóknir hjá 939 sjúklingum) og börn með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í stöðugum fasa (chronic) sem hafa verið ónæmir fyrir eða hafa haft óþol fyrir fyrri meðferð, þar með talið imatinibi (2 klínískar rannsóknir hjá 69 sjúklingum). Þessar samanteknu niðurstöður standa fyrir 9.039,34 sjúklingaár af útsetningu.

Upplýsingar um öryggi eru samsvarandi fyrir allar ábendingar.

Algengustu aukaverkanirnar (tíðni  $\geq 15\%$ ) úr samanteknu upplýsingunum um öryggi eru: útbrot (26,4%), sýking í efri hluta öndunarvegs (þ.m.t. kokkólga, nefkoksbólga, nefslímubólga) (24,8%), höfuðverkur (21,9%), gallrauðadreyri (þ.m.t. gallrauðaaukning í blóði) (18,6%), liðverkur (15,8%), þreyta (15,4%), ógleði (16,8%), kláði (16,7%) og blóðflagnafæð (16,4%).

## Aukaverkanir settar fram í töflu

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og tilkynningum eftir markaðssetningu (tafla 3) eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkunarkerfinu og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

**Tafla 3 Aukaverkanir**

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Mjög algengar:	Sýking í efri hluta öndunarvegs (þ.m.t. kokbólga, nefkoksbólga, nefslímubólga)
Algengar:	Hárseksbólga, berkjubólga, hvítsveppasýking (þ.m.t. hvítsveppasýking í munni), lungnabólga, maga- og garnabólga, þvagfærasýking
Sjaldgæfar:	Herpesveirusýking, ígerð í endaparmi, hvítsveppasýking, graftarkýli, sýklasótt, ígerð undir húð, fótisveppir
Mjög sjaldgæfar:	Endurvirkjun lifrabólgu B
<b>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</b>	
Sjaldgæfar:	Húðvörtur
Mjög sjaldgæfar:	Vörtur í munni, villipróteindreyri (paraproteinaemia)
<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög algengar:	Blóðleysi, blóðflagnafæð
Algengar:	Hvítfrumnafæð, hvítfrumnafjölgun, daufkyrningafæð, blóðflagnafjölgun
Sjaldgæfar:	Eósíníklafjöld, daufkyrningafæð með hita, eitilfrumnafæð, blóðfrumnafæð
<b>Önæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar:	Ofnæmi
<b>Innkirtlar</b>	
Mjög algengar:	Vaxtarskerðing
Algengar:	Vanstarfsemi skjaldkirtils
Sjaldgæfar:	Ofstarfsemi skjaldkirtils
Mjög sjaldgæfar:	Síðkomin kalkvakaofseyting, skjaldkirtilsbólga
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar:	Ójafnvægi á blóðsöltum (þar með talið blóðmagnesiumlækkun, blóðkalíumhækkun, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðkalsíumhækkun, blóðfosfathækkun), sykursýki, blóðsykurshækkun, kólesterólhækkun, blóðfituhækkun, þríglýseríðhækkun í blóði, minnkuð matarlyst, þvagsýrugigt, þvagsýrudreyri, blóðfosfatlækkun (þ.m.t. fosfórlækkun í blóði)
Sjaldgæfar:	Vökvaskortur, aukin matarlyst, blóðfituvandamál, blóðsykurslækkun
Mjög sjaldgæfar:	Breytingar á matarlyst, æxlislýsuheilkenni
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar:	Þunglyndi, svefnleysi, kvíði
Sjaldgæfar:	Minnisleysi, ringlun, skortur á áttun
Mjög sjaldgæfar:	Vanlíðan
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar:	Höfuðverkur
Algengar:	Sundl, minnkað húðskyn, náladofi, mígreni
Sjaldgæfar:	Heilaslag, innankúpu-/heilablæðingar, blóðþurrðarheilaslag, skammvinnt blóðþurrðarkast, fleygdrep í heila, meðvitundarleysi (þar með talið yfirlið), skjálfti, breytingar á athygli, ofurnæmt húðskyn, tilfinningatruflun, svefnhöfgi, úttaugakvilli, heilkenni fótaóeirðar, lömum í andliti
Mjög sjaldgæfar:	Þrengsli í botnslagæð (basílar artery stenosis), heilabjúgur, sjöntaugarþroti

<b>Augu</b>	
Algengar:	Tárubólga, augnþurrkur (þ.m.t. verulegur augnþurrkur (xerophthalmia)), erting í augum, blóðsókni (í augnhvítu, táru og auga), þokusýn
Sjaldgæfar:	Sjónskerðing, blæðing í táru, minnkuð sjónskerpa, bjúgur á augnlokum, hvarmabólga, ljósblossar, ofnæmistárubólga, tvísýni, blæðing í auga, augnverkur, augnkláði, augnþroti, sjúkdómur í yfirborði auga, bjúgur í kringum augu, ljósfælni
Mjög sjaldgæfar:	Æðu- og sjónukvilli, bjúgur í sjóntaugardoppu
<b>Eyru og vöndarhús</b>	
Algengar:	Svimi, eyrnaverkur, suð fyrir eyrum
Sjaldgæfar:	Heyrnarskerðing
<b>Hjarta</b>	
Algengar:	Hjartaöng, hjartsláttartruflanir (þar með talið gáttasleglarof, hjartaflökt, aukaslög frá sleglum, hraðtaktur, gáttatif, hægur hjartsláttur), hjartsláttarónot, lenging QT-bils á hjartalínuriti, kransæðasjúkdómur
Sjaldgæfar:	Hjartadrep, hjartaóhljóð, vökví í gollurshúsi, hjartabilun, hlébilstruflun (diastolic dysfunction), vinstra greinrof (left bundle branch block), gollurshússbólga
Mjög sjaldgæfar:	Blámi, minnkað útfallshlutfall
Tíðni ekki þekkt:	Truflun á starfsemi slegla
<b>Æðar</b>	
Algengar:	Háþrýstingur, andlitsroði, teppusjúkdómur í útlægum slagæðum
Sjaldgæfar:	Háþrýstingskreppa, heltiköst af völdum blóðþurrðar, þrenging í útlægum slagæðum, margúll, slagæðakölkun, lágþrýstingur, segamyndun
Mjög sjaldgæfar:	Blæðingarlost
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Mjög algengar:	Hósti
Algengar:	Andþyngsli, áreynslubundin andþyngsli, blóðnasir, verkur í munnkoki
Sjaldgæfar:	Lungnabjúgur, fleiðrúvökvi, millivefjalungnasjúkdómur, verkur í fleiðru, fleiðrubólga, erting í koki, raddtruflun, lungnaháþrýstingur, hvæsandi öndun
Mjög sjaldgæfar:	Verkur í koki og barkakýli
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar:	Ógleði, verkur í efri hluta kviðarhols, hægðatregða, niðurgangur, uppköst
Algengar:	Brisbólga, óþægindi í kviðarholi, þaninn kviður, vindgangur, kviðverkir, meltingartruflun, magabólga, bakflæði, gyllinæð, munnbólga
Sjaldgæfar:	Blæðingar í meltingarvegi, tjöruhægðir, sármyndanir í munn, verkur í vélinda, munnþurrkur, viðkvæmni í tönnum (aukin skynnæmni í tönnum), truflanir á bragðskyni, garnar- og ristilbólga, magasár, tannholdsbólga, vélindagaphaull, blæðing frá endaparmi
Mjög sjaldgæfar:	Rof á sári í meltingarvegi, blóðug uppköst, sár í vélinda, vélindabólga með sármyndunum, blæðing aftan lífhimnu, garnastífluvottur
<b>Lifur og gall</b>	
Mjög algengar:	Gallrauðadreyri (þ.m.t. gallrauðaaukning í blóði)
Algengar:	Óeðlileg lifrarstarfsemi
Sjaldgæfar:	Eiturverkanir á lifur, eitrunarlifrabólga, gula, gallteppa, lifrarstækkun
<b>Húð og undirhúð</b>	
Mjög algengar:	Útbrot, kláði, hármisssir
Algengar:	Nætursviti, exem, ofsakláði, ofsvitnun, mar, þrymlabólur, húðbólga (þ.m.t. ofnæmishúðbólga, skinnflagningsbólga og húðbólga sem líkst þrymlabólum), þurr húð, hörundsroði
Sjaldgæfar:	Útbrot sem flagna, lyfjauþpot, verkir í húð, flekkblæðingar, þroti í andliti, blöðrur, húðbelgir, þrymlaröðapot, siggmyndun, depilblæðingar, ljósnæmi, sóri, mislitun húðar, húðflögnun, oflitun húðar, ofvöxtur í húð, sár á húð
Mjög sjaldgæfar:	Regnbogaroðasótt, handa-fótaheilkenni, ofvöxtur í fitukirtlum, húðryrnun

<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Mjög algengar:	Vöðvaverkir, liðverkir, bakverkur, verkir í útlimum
Algengar:	Stoðkerfisverkir í brjóstkassa, verkir í stoðkerfi almennt, verkir í hálsi, vöðvaslappleiki, vöðvakrampar, beinverkir
Sjaldgæfar:	Stirðleiki í stoðkerfi, þroti í liðum, liðbólga, verkir í síðu
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Algengar:	Tíð þvaglát, þvaglátstregða
Sjaldgæfar:	Bráð þvaglát, næturþvaglát, litmiga (chromaturia), blóðmiga, nýrnabilun, þvagleki
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar:	Riustrflanir, óeðlilega miklar tíðablæðingar
Sjaldgæfar:	Verkir í brjóstum, brjóstastækkun hjá karlmönnum, þroti í geirvörtum
Mjög sjaldgæfar:	Hersli í brjóstum
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Mjög algengar:	Þreyta, sótthiti
Algengar:	Brjóstverkur (þ.m.t. brjóstverkur sem tengist ekki hjarta), verkir, óþægindi fyrir brjósti, lasleiki, þróttleysi og bjúgur á útlimum, hrollur, inflúensulík einkenni
Sjaldgæfar:	Bjúgur í andliti, bjúgur, tilfinning um breytingu líkamshita (þ.m.t. hita- og kuldatilfinning), staðbundinn bjúgur
Mjög sjaldgæfar:	Skyndidauði
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar:	Hækkun alanín-amínótransferasa, hækkun lípasa
Algengar:	Minnkun blóðrauða, amýlasahækkun í blóði, hækkun aspartat-amínótransferasa, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, hækkun gamma-glútamýltransferasa, hækkun kreatínfosfókínasa í blóði, þyngdartap, þyngdaraukning, aukið kreatínín, hækkun heildarkólesteróls
Sjaldgæfar:	Hækkun laktat dehydórogenasa í blóði, hækkun þvagefnis í blóði, hækkun ótengds bilirúbíns í blóði, hækkun kalkkirtilhormóns í blóði, hækkun þriglýseríða í blóði, lækkun glóbúlína, hækkun fitupróteins kólesteróls (lipoprotein cholesterol) (þ.m.t. eðlislétt og eðlisþungt), troponin hækkun
Mjög sjaldgæfar:	Lækkun glúkósa í blóði, insúlínlækkun í blóði, insúlínhækkun í blóði, lækkun insúlín C-peptíðs

Athugið: Ekki komu allar aukaverkanir fram í rannsóknum hjá börnum.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Skyndidauði

Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum skyndidauða (0,1 til 1%) í klínískum rannsóknum á Tassigna og/eða við notkun af mannúðarástæðum (compassionate use programs) hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa eða hröðunarfasa, sem voru ónæmir fyrir imatinibi eða þoldu ekki imatinib, með sögu um hjartasjúkdóma eða eða marktæka áhættuþætti hjartasjúkdóma (sjá kafla 4.4).

#### Endurvirkjun lifrabólgu B

Í tengslum við BCR-ABL týrósínkínasahemla hefur verið greint frá endurvirkjun lifrabólgu B. Sum tilvik enduðu í bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða (sjá kafla 4.4).



## Börn

Öryggi nilotinibs hjá börnum (frá 2 til <18 ára) með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í stöðugum fasa (n=58) var rannsakað í einni aðalrannsókn sem stóð yfir í 60 mánuði (sjá kafla 5.1). Hjá börnum var tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana sem fram komu almennt í samræmi við það sem kom fram hjá fullorðnum, með undantekningu hvað varðar gallrauðadreyra/aukningu á bilirúbíni í blóði (stig 3/4: 10,3%) og hækkun transamínasa (ASAT stig 3/4: 1,7%; ALAT stig 3/4: 12,1%) sem oftast var tilkynnt um en hjá fullorðnum. Fylgjast skal með gildum bilirúbíns og lifrartransamínasa meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Vaxtarskerðing hjá börnum

Í rannsókn sem gerð var hjá börnum með CML, þar sem miðgildi útsetningar var 51,9 mánuðir hjá nýlega greindum sjúklingum og 59,9 mánuðir hjá sjúklingum með Ph+ CML í stöðugum fasa þegar um er að ræða ónæmi fyrir imatinibi/dasatinibi eða óþol fyrir imatinibi, hægði á vexti (sem fer yfir a.m.k. tvær meginlínur hundraðsmarka frá upphafsgildi) hjá átta sjúklingum: fimm (8,6%) fóru yfir tvær meginlínur hundraðsmarka frá upphafsgildi og þrjár (5,2%) fóru yfir þrjár meginlínur hundraðsmarka frá upphafsgildi. Tilkynnt var um tilvik tengd vaxtarskerðingu hjá 3 sjúklingum (5,2%). Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með vexti hjá börnum á meðferð með nilotinibi (sjá kafla 4.4).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtun**

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum ofskömmtunar nilotinibs af ásettu ráði, þar sem ótilgreindur fjöldi af Tasigna hörðum hylkjum var tekinn inn ásamt áfengi og öðrum lyfjum. Einkenni voru m.a. daufkyrningafæð, uppköst og syfja. Ekki var greint frá breytingum á hjartarafriti eða eituráhrifum á lifur. Niðurstaða þessara tilvika var bati.

Ef ofskömmtun á sér stað skal hafa eftirlit með sjúklingnum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf (antineoplastic agents), BCR-ABL-týrósínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EA03

### Verkunarháttur

Nilotinib er öflugur hemill á ABL týrósínkínasavirkni BCR-ABL krabbameinspróteinsins bæði í frumulínum og í frumkomnum (primary) Fíladelfíulitningsjákvæðum hvítblæðisfrumum. Efnið hefur mikla sækni í ATP-bindisetið og binst því þannig að það veldur öflugri hömlun á villigerð BCR-ABL og hefur verkun gegn 32/33 imatinib-ónæmum stökkbreyttum gerðum BCR-ABL. Afleiðing þessarar lífefnafræðilegu virkni er að nilotinib veldur valbundinni hömlun á fjölgun og innleiðir stýrðan frumudauða (apoptosis) í frumulínum og frumkomnum Fíladelfíulitningsjákvæðum hvítblæðisfrumum úr sjúklingum með CML. Í nagdýralíkönun (murine) af CML, dregur nilotinib úr æxlabyrði og lengir lífun þegar það er gefið til inntöku eitt sér.

## Lyfhrif

Nilotinib hefur lítil eða engin áhrif gegn flestum öðrum próteínkínösöm sem voru rannsakaðir, þ. á m. Src, nema PDGF, KIT og Ephrin viðtakakínösunum, sem það hamlar á því þéttibili sem fæst eftir inntöku ráðlagðra lækningalegra skammta til meðferðar gegn CML (sjá töflu 4).

**Tafla 4 Verkun nilotinib á kínasa (fosfórýlering IC<sub>50</sub> nM)**

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

## Verkun

### *Klínískar rannsóknir á nýgreindu CML í stöðugum fasa*

Gerð var opin, fjölsetra, slembuð III. stigs rannsókn til samanburðar á verkun nilotinibs og imatinibs hjá 846 fullorðnum sjúklingum sem voru með erfðafræðilega staðfest nýgreint Fíladelfíulitnings jákvætt CML í stöðugum fasa. Innan við sex mánuðir voru liðnir frá því að sjúkdómurinn greindist og sjúklingarnir höfðu ekki fengið aðra meðferð áður, að undanskilinni meðferð með hýdroxýurea og/eða anagrelíði. Sjúklingunum var slembiraðað 1:1:1 og fengu nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring (n=282), nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring (n=281) eða imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring (n=283). Slembiröðunin var lagskipt samkvæmt Sokal áhættustigum við greiningu.

Sérkenni sjúklinga í upphafi voru mjög sambærileg í öllum þremur örmum rannsóknarinnar. Miðgildi aldurs var 47 ár í báðum nilotinib hópnum og 46 ár í imatinib hópnum. Sjúklingar ≥65 ára voru 12,8% í hópnum sem fékk nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring, 10,0% í hópnum sem fékk nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring og 12,4% í hópnum sem fékk imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring. Karlmenn voru örlítið fleiri en konur (56% í hópnum sem fékk nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring, 62,3% í hópnum sem fékk 400 mg tvisvar á sólarhring og 55,8% í hópnum sem fékk imatinib 400 mg sinni á sólarhring). Yfir 60% allra sjúklinga voru af hvíta kynstofninum og 25% allra sjúklinga voru asiðskir.

Fyrsta greining á niðurstöðum var gerð þegar allir 846 sjúklingarnir höfðu lokið 12 mánaða meðferð (eða hætt fyrr). Síðari greiningar sýna þegar sjúklingar luku 24, 36, 48, 60 og 72 mánaða meðferð (eða hættu fyrr). Miðgildi tímalengdar meðferðar var um það bil 70 mánuðir hjá hópnum sem fengu nilotinib og 64 mánuðir hjá hópnum sem fékk imatinib. Miðgildi raunverulegrar skammtastærðar var 593 mg/sólarhring hjá þeim sem fengu nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring, 772 mg/sólarhring hjá þeim sem fengu nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring og 400 mg/sólarhring hjá þeim sem fengu imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring. Rannsóknin stendur enn yfir.

Aðalendapunktur verkunar var meiriháttar sameindasvörun (MMR (major molecular response)) eftir 12 mánuði. MMR var skilgreind sem ≤0,1% BCR-ABL/ABL% skv. alþjóðlegum mælikvarða (international scale (IS)) mælt með RQ-PCR, sem samsvarar ≥3 log minnkun á BCR-ABL umritun frá stöðluðu upphafsgildi. Tíðni MMR eftir 12 mánuði var tölfræðilega marktækt hærri fyrir nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring samanborið við imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring (44,3% á móti 22,3%, p<0,0001). Tíðni MMR eftir 12 mánuði var einnig tölfræðilega marktækt hærri fyrir nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring samanborið við imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring (42,7% á móti 22,3%, p<0,0001).

Tíðni MMR eftir 3, 6, 9 og 12 mánuði var 8,9%, 33,0%, 43,3% og 44,3% fyrir nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring, 5,0%, 29,5%, 38,1% og 42,7% fyrir nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring og 0,7%, 12,0%, 18,0% og 22,3% fyrir imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring.

Tíðni MMR eftir 12, 24, 36, 48, 60 og 72 mánuði er sýnd í töflu 5.

**Tafla 5 Tíðni meiri háttar sameindasvörunar (MMR)**

	Nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring n=282 (%)	Nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring n=281 (%)	Imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring n=283 (%)
<b>MMR eftir 12 mánuði</b>			
Svörun (95% CI)	44,3 <sup>1</sup> (38,4; 50,3)	42,7 <sup>1</sup> (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
<b>MMR eftir 24 mánuði</b>			
Svörun (95% CI)	61,7 <sup>1</sup> (55,8; 67,4)	59,1 <sup>1</sup> (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
<b>MMR eftir 36 mánuði<sup>2</sup></b>			
Svörun (95% CI)	58,5 <sup>1</sup> (52,5; 64,3)	57,3 <sup>1</sup> (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
<b>MMR eftir 48 mánuði<sup>3</sup></b>			
Svörun (95% CI)	59,9 <sup>1</sup> (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
<b>MMR eftir 60 mánuði<sup>4</sup></b>			
Svörun (95% CI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
<b>MMR eftir 72 mánuði<sup>5</sup></b>			
Svörun (95% CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

<sup>1</sup> Samkvæmt Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) prófi er p-gildi varðandi tíðni svörunar (m.v. imatinib 400 mg) <0,0001

<sup>2</sup> Eingöngu sjúklingar sem höfðu náð MMR á ákveðnum tímamarki eru taldir með í hópi þeirra sem hafa svarað á þessum tímamarki. Af öllum sjúklingunum var ekki hægt að meta hvort um MMR var að ræða eftir 36 mánuði hjá alls 199 (35,2%) (87 í hópnum sem fékk nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring og 112 í hópnum sem fékk imatinib) vegna vöntunar/ómetanlegra PCR mælinga (n=17), ódæmigerðrar umritunar við grunnlínu (n=7), eða vegna þess að þeir höfðu hætt áður en komið var að 36-mánaða tímamarkinum (n=175).

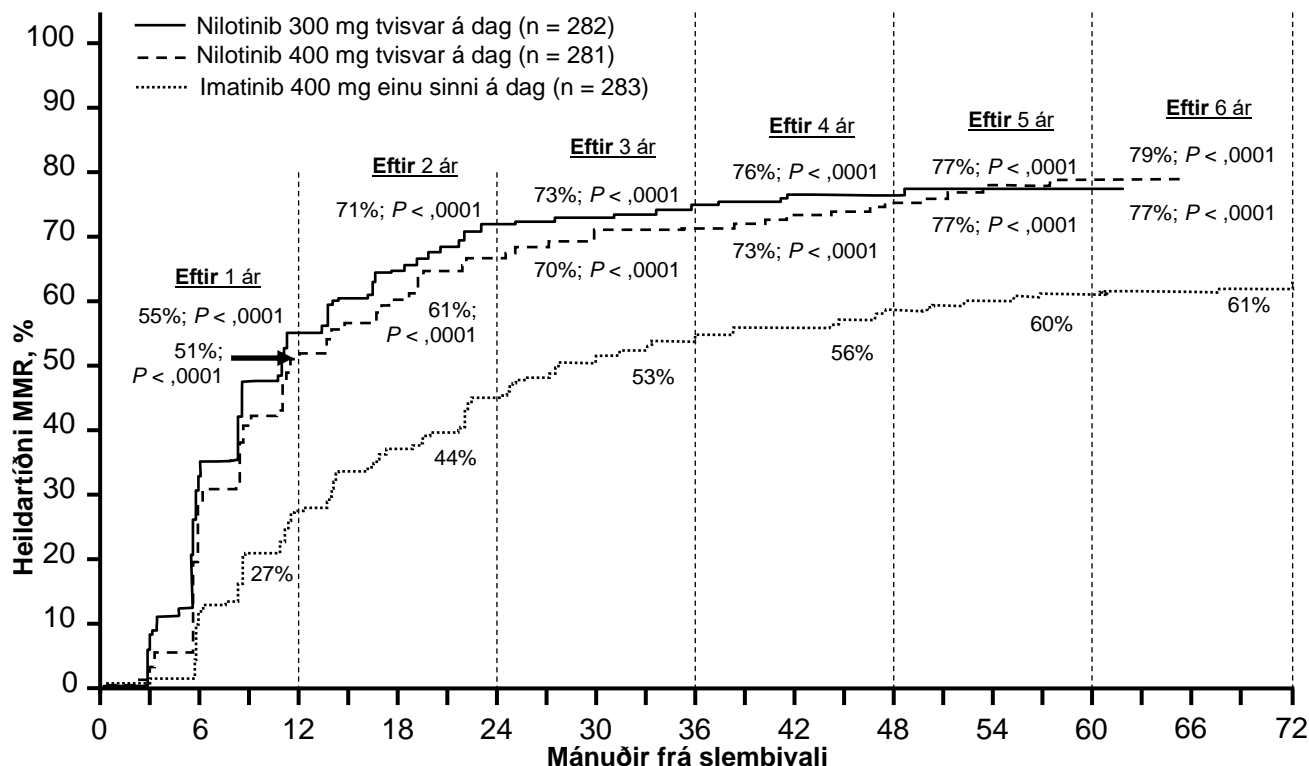
<sup>3</sup> Eingöngu sjúklingar sem höfðu náð MMR á ákveðnum tímamarki eru taldir með í hópi þeirra sem hafa svarað á þessum tímamarki. Af öllum sjúklingunum var ekki hægt að meta hvort um MMR var að ræða eftir 48 mánuði hjá alls 305 (36,1%) (98 í hópnum sem fékk nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring, 88 í hópnum sem fékk nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring og 119 í hópnum sem fékk imatinib) vegna vöntunar/ómetanlegra PCR mælinga (n=18), ódæmigerðrar umritunar við grunnlínu (n=8), eða vegna þess að þeir höfðu hætt áður en komið var að 48-mánaða tímamarkinum (n=279).

<sup>4</sup> Eingöngu sjúklingar sem höfðu náð MMR á ákveðnum tímamarki eru taldir með í hópi þeirra sem hafa svarað á þessum tímamarki. Af öllum sjúklingunum var ekki hægt að meta hvort um MMR var að ræða eftir 60 mánuði hjá alls 322 (38,1%) (99 í hópnum sem fékk nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring, 93 í hópnum sem fékk nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring og 130 í hópnum sem fékk imatinib) vegna vöntunar/ómetanlegra PCR mælinga (n=9), ódæmigerðrar umritunar við grunnlínu (n=8), eða vegna þess að þeir höfðu hætt áður en komið var að 60-mánaða tímamarkinum (n=305).

<sup>5</sup> Eingöngu sjúklingar sem höfðu náð MMR á ákveðnum tímamarki eru taldir með í hópi þeirra sem hafa svarað á þessum tímamarki. Af öllum sjúklingunum var ekki hægt að meta hvort um MMR var að ræða eftir 72 mánuði hjá alls 395 (46,7%) (130 í hópnum sem fékk nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring, 110 í hópnum sem fékk nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring og 155 í hópnum sem fékk imatinib) vegna vöntunar/ómetanlegra PCR mælinga (n=25), ódæmigerðrar umritunar við grunnlínu (n=8), eða vegna þess að þeir höfðu hætt áður en komið var að 72-mánaða tímamarkinum (n=362).

Tíðni MMR eftir mismunandi tímavörðum (sjúklingar sem náðu MMR á þessum tímavörðum eða fyrir þá eru taldir með þeim sem hafa svarað) er sýnd sem heildartíðni MMR (sjá mynd 1).

**Mynd 1 Heildartíðni MMR**



Samræmi var milli allra hópanna sem voru í áhættu samkvæmt Sokal mælikvarða varðandi það að tíðni MMR var hærri í nilotinib hópunum tveimur en í imatinib hópunum.

Í afturvirkri greiningu náðu 91% (234/258) sjúklinga á meðferð með nilotinibi 300 mg tvísvar á sólarhring BCR-ABL þéttni  $\leq 10\%$  eftir 3 mánaða meðferð, samanborið við 67% (176/264) sjúklinga á meðferð með imatinibi 400 mg einu sinni á sólarhring. Sjúklingar með BCR-ABL þéttni  $\leq 10\%$  eftir 3 mánaða meðferð sýndu betri heildarlífun eftir 72 mánuði en þeir sem ekki náðu þessari sameindasvörun (94,5% samanborið við 77,1% talið í sömu röð [p=0,0005]).

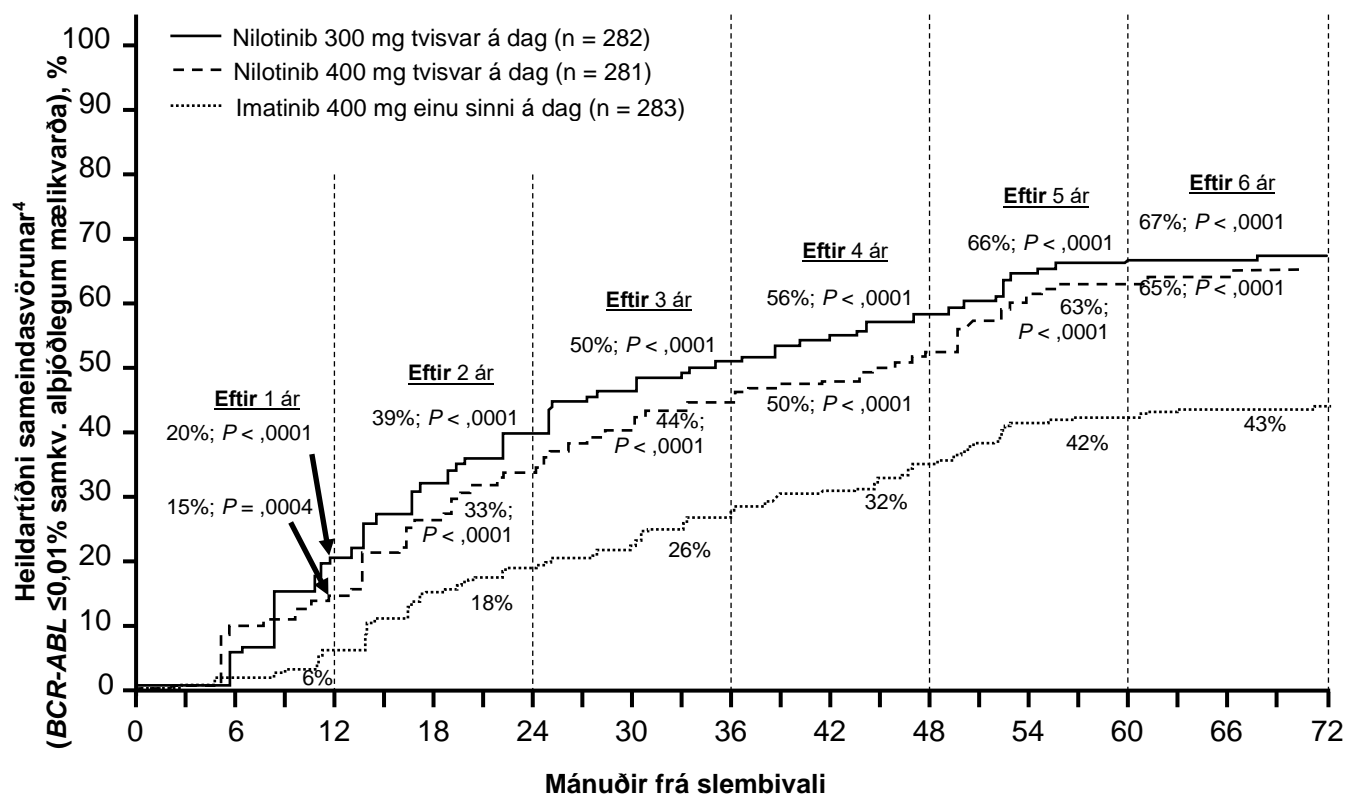
Samkvæmt Kaplan-Meier greiningu á tíma fram að fyrstu MMR voru líkurnar á að ná MMR á ákveðnum tímavörðum meiri fyrir bæði nilotinib 300 mg og 400 mg tvísvar á sólarhring samanborið við imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring (HR=2,17 og lagskipt log-rank p<0,0001 milli nilotinibs 300 mg tvísvar á sólarhring og imatinibs 400 mg einu sinni á sólarhring, HR=1,88 and lagskipt log-rank p<0,0001 milli nilotinibs 400 mg tvísvar á sólarhring og imatinibs 400 mg einu sinni á sólarhring).

Það hlutfall sjúklinga sem náði sameindasvörun  $\leq 0,01\%$  og  $\leq 0,0032\%$ , samkv. alþjóðlegum mælikvarða, á mismunandi tímavörðum er sýnt í töflu 6 og það hlutfall sjúklinga sem náði sameindasvörun  $\leq 0,01\%$  og  $\leq 0,0032\%$ , samkv. alþjóðlegum mælikvarða, er sýnt, eftir mismunandi tímavörðum, á myndum 2 og 3. Sameindasvörun  $\leq 0,01\%$  og  $\leq 0,0032\%$  samkv. alþjóðlegum mælikvarða samsvarar  $\geq 4$  log minnkun og  $\geq 4,5$  log minnkun, talið í sömu röð, á BCR-ABL umritunum frá staðlaðri grunnlínu.

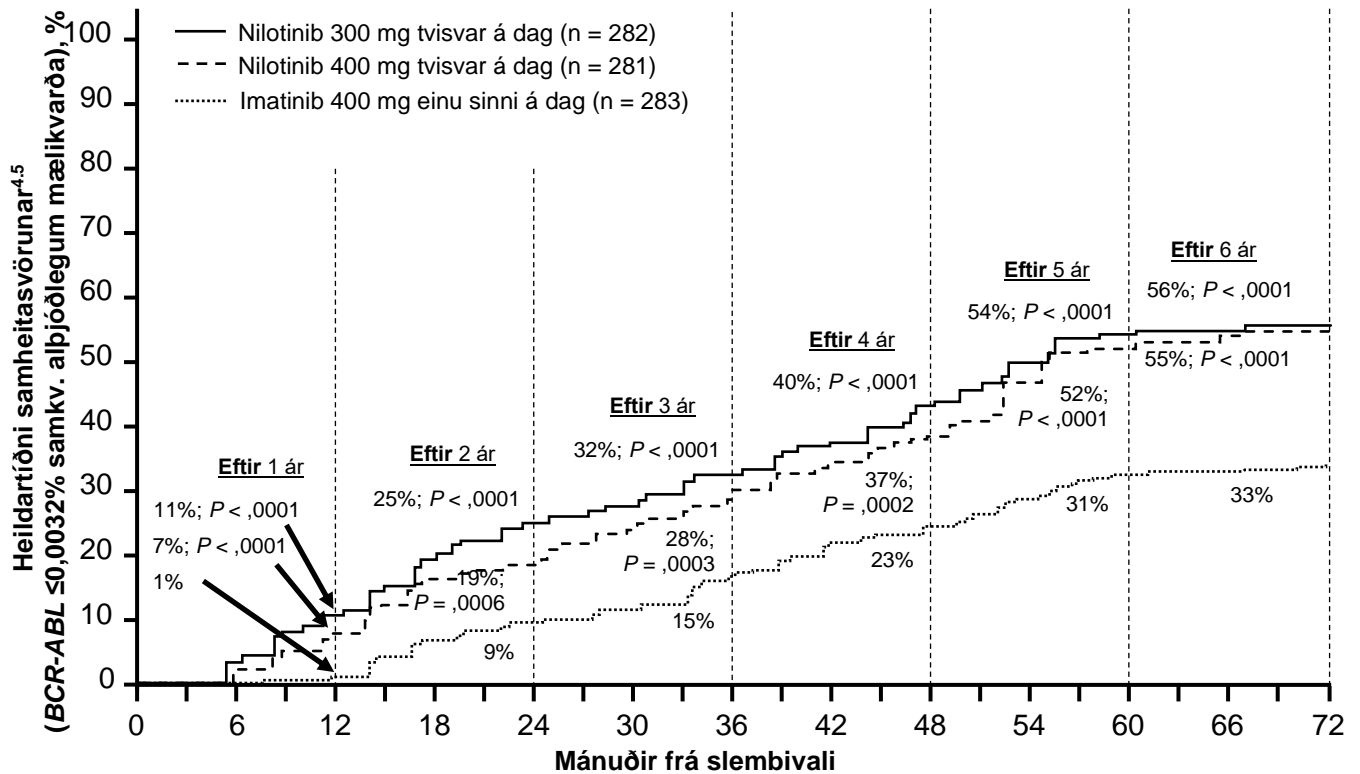
**Tafla 6 Hlutfall sjúklinga sem náði sameindasvörun  $\leq 0,01\%$  (4 log minnkun) og  $\leq 0,0032\%$  (4,5 log minnkun)**

	Nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhr. n=282 (%)		Nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhr. n=281 (%)		Imatinib 400 mg einu sinni á sólarhr. n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
Eftir 12 mánuði	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
Eftir 24 mánuði	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
Eftir 36 mánuði	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
Eftir 48 mánuði	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
Eftir 60 mánuði	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
Eftir 72 mánuði	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

**Mynd 2 Heildartíðni  $\leq 0,01\%$  (4 log minnkun) sameindasvörunar**



Mynd 3

Heildartíðni  $\leq 0,0032\%$  (4,5 log minnkun) sameindasvörunar

Samkvæmt Kaplan-Meier greiningu á því hversu lengi fyrsta MMR varði var hlutfall sjúklinga, sem viðhéldu svörun í 72 mánuði, meðal sjúklinga sem náðu MMR, 92,5% (95% CI: 88,6-96,4%) í hópnum sem fékk nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring, 92,2% (95% CI: 88,5-95,9%) í hópnum sem fékk nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring og 88,0% (95% CI: 83,0-93,1%) í hópnum sem fékk imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring.

Fullkomin litningasvörun (complete cytogenetic response (CCyR)) var skilgreind sem 0% Ph+ metafasar í beinmergi miðað við mat að minnsta kosti 20 metafasa. Besta hlutfall CCyR eftir 12 mánuði (að meðtöldum sjúklingum sem náðu CCyR á 12 mánaða tímamarknum eða fyrr m.t.t. svörunar) var tölfræðilega hærra bæði fyrir nilotinib 300 mg og 400 mg tvisvar á sólarhring, samanborið við imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring, sjá töflu 7.

Hlutfall CCyR eftir 24 mánuði (að meðtöldum sjúklingum sem náðu CCyR á 24 mánaða tímamarknum eða fyrr m.t.t. svörunar) var tölfræðilega hærra bæði hjá hópnum sem fékk nilotinib 300 mg og hópnum sem fékk 400 mg tvisvar á sólarhring, samanborið við hópinn sem fékk imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring.

**Tafla 7 Besta hlutfall CCyR**

	Nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring n=282 (%)	Nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring n=281 (%)	Imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring n=283 (%)
<b>Eftir 12 mánuði</b>			
Svörun (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Engin svörun	19,9	22,1	35,0
p-gildi CMH prófs fyrir tíðni svörunar (samanborið við imatinib 400 mg einu sinni á dag)	<0,0001	0,0005	
<b>Eftir 24 mánuði</b>			
Svörun (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Engin svörun	13,1	15,3	23,0
p-gildi CMH prófs fyrir tíðni svörunar (samanborið við imatinib 400 mg einu sinni á dag)	0,0018	0,0160	

Samkvæmt Kaplan-Meier greiningu var hlutfall sjúklinga, sem viðhéldu svörun í 72 mánuði, meðal sjúklinga sem náðu CCyR, 99,1% (95% CI: 97,9-100%) í hópnum sem fékk nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) í hópnum sem fékk nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring og 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) í hópnum sem fékk imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring.

Framgangur yfir í hröðunarfasa (accelerated phase (AP)) eða bráðafasa (blast crisis (BC)) sem kemur fram meðan á meðferð stendur er skilgreindur sem sá tími sem líður frá því að sjúklingum er slembiraðað í hópa fram að fyrsta skráða tilviki um framgang sjúkdóms yfir í hröðunarfasa eða bráðafasa eða fyrsta dauðsfalli af völdum CML. Framgangur yfir í hröðunarfasa eða bráðafasa kom fram meðan á meðferð stóð hjá alls 17 sjúklingum: 2 sjúklingum á nilotinibi 300 mg tvisvar á sólarhring, 3 sjúklingum á nilotinibi 400 mg tvisvar á sólarhring og 12 sjúklingum á imatinibi 400 mg einu sinni á sólarhring. Áætluð hlutföll sjúklinga sem ekki urðu fyrir framgangi yfir í hröðunarfasa eða bráðafasa í 72 mánuði voru 99,3%, 98,7% og 95,2%, talin í sömu röð (HR=0,1599 og lagskipt (stratified) log-rank p=0,0059 milli nilotinibs 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring og imatinibs einu sinni á sólarhring, HR=0,2457 og lagskipt log-rank p=0,0185 milli nilotinibs 400 mg tvisvar á sólarhring og imatinibs einu sinni á sólarhring). Ekki hefur verið greint frá neinu nýju tilviki framgangs yfir í hröðunarfasa/bráðafasa, síðan tveggja ára greiningin var gerð.

Ef myndun klóna er talin með sem sem viðmið varðandi framgang, varð framgangur yfir í hröðunarfasa eða bráðafasa, fyrir lokadag rannsóknar, hjá 25 sjúklingum á meðferð (3 í hópnum sem fékk nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring, 5 í hópnum sem fékk nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring og 17 í hópnum sem fékk imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring). Áætluð hlutföll sjúklinga sem ekki urðu fyrir framgangi yfir í hröðunarfasa eða bráðafasa, þ.m.t. myndun klóna, eftir 72 mánuði voru 98,7%, 97,9% og 93,2%, talin í sömu röð (HR=0,1626 og lagskipt log-rank p=0,0009 milli nilotinibs 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring og imatinibs einu sinni á sólarhring, HR=0,2848 og lagskipt log-rank p=0,0085 milli nilotinibs 400 mg tvisvar á sólarhring og imatinibs einu sinni á sólarhring).

Alls létust 55 sjúklingar meðan á meðferð stóð eða meðan á eftirfylgni stóð eftir að meðferð lauk (21 af þeim sem fengu nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring, 11 af þeim sem fengu nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring og 23 af þeim sem fengu imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring). Tuttugu og sex (26) þessara 55 dauðsfalla tengdust CML (6 af þeim sem fengu nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring, 4 af þeim sem fengu nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring og 16 af þeim sem fengu imatinib 400 mg einu sinni á sólarhring). Áætluð hlutföll sjúklinga sem enn voru á lífi eftir 72 mánuði voru 91,6%, 95,8% og 91,4%, talin í sömu röð (HR=0,8934 og lagskipt log-rank p=0,7085 milli nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring og imatinib, HR=0,4632 og lagskipt log-rank p=0,0314 milli nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring og imatinib). Ef einungis dauðsföll af völdum CML eru talin með, voru áætluð hlutföll heildarlifunar eftir 72 mánuði 97,7%, 98,5% og 93,9%, talin í sömu röð (HR=0,3694 og lagskipt log-rank p=0,0302 milli nilotinib 300 mg tvisvar á sólarhring og imatinib, HR=0,2433 og lagskipt log-rank p=0,0061 milli nilotinib 400 mg tvisvar á sólarhring og imatinib).

Klínískar rannsóknir á CML í stöðugum fasa og hröðunarfasa þegar um er að ræða imatinib ónæmi eða óþol

Opin, fjölsetra, II. stigs rannsókn án samanburðar var gerð til þess að ákvarða verkun nilotinibs hjá fullorðnum sjúklingum með CML sem eru ónæmir fyrir imatinibi eða eru með óþol fyrir því. Rannsóknin skiptist í tvo arma með mismunandi meðferð fyrir stöðugan fasta og hröðunarfasa sjúkdómsins. Mat á verkun byggðist á 321 sjúklingi í stöðugum fasa og 137 sjúklingum í hröðunarfasa sem tóku þátt í rannsókninni. Miðgildi meðferðarlengdar var 561 dagar hjá sjúklingum í stöðugum fasa og 264 dagar hjá sjúklingum í hröðunarfasa (sjá töflu 8). Tassigna var gefið samfellt (tvisvar sinnum á sólarhring, 2 klukkustundum eftir máltíð og án þess að matar væri neytt í að minnsta kosti eina klukkustund eftir inntöku) nema eitthvað benti til ófullnægjandi svörunar eða aukins framgangs sjúkdómsins. Skammturinn var 400 mg tvisvar á sólarhring og aukning skammta í allt að 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring var leyfð.

**Tafla 8 Tímalengd útsetningar fyrir nilotinibi**

	Stöðugur fasi n=321	Hröðunarfasi n=137
Miðgildi meðferðarlengdar í dögum (25.-75. hundraðshluti)	561 (196-852)	264 (115-595)

Ónæmi fyrir imatinibi fól í sér það þegar ekki hafði náðst fullkomin blóðsvörun (eftir 3 mánuði), litningasvörun (eftir 6 mánuði) eða meiriháttar litningasvörun (eftir 12 mánuði) eða þegar um versnun sjúkdómsins var að ræða eftir fyrri litningasvörun eða blóðsvörun. Sjúklingar með imatinib óþol voru þeir sem hættu á imatinib meðferð vegna eiturverkana og höfðu ekki meiriháttar litningasvörun þegar þeir byrjuðu í rannsókninni.

Í heild voru 73% sjúklinga ónæmir fyrir imatinibi en 27% höfðu óþol fyrir imatinibi. Meirihluti sjúklinga hafði langa sögu um CML, m.a. umfangsmikla fyrri meðferð með öðrum æxlishefjandi lyfjum, þ. á m. imatinibi, hýdroxýúrea og interferoni, og nokkrir höfðu einnig sögu um árangurslausan líffæraflutning (tafla 9). Miðgildi stærsta imatinib skammtar sem sjúklingarnir höfðu fengið áður var 600 mg/sólarhring. Stærsti fyrri imatinib skammtur var  $\geq 600$  mg/sólarhring hjá 74% allra sjúklinga, en 40% sjúklinga höfðu fengið  $\geq 800$  mg/sólarhring af imatinibi.



**Tafla 9 Sérkenni CML sjúkdómssögunnar**

	Stöðugur fasi (n=321)	Hröðunarfasi (n=137)*
Miðgildi tímalengdar frá greiningu, í mánuðum (á bilinu)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Ónæmi	226 (70%)	109 (80%)
Óþol án MCyR	95 (30%)	27 (20%)
Miðgildi tímalengdar imatinib meðferðar í dögum (25.-75. hundraðshluti)	975 (519-1.488)	857 (424-1.497)
Hýdroxýúreamedferð áður	83%	91%
Interferonmeðferð áður	58%	50%
Beinmergsígræðsla áður	7%	8%

\* Upplýsingar um ónæmi/óþol fyrir imatinibi vantar fyrir einn sjúkling.

Fyrsti endapunkturinn hjá sjúklingunum í stöðugum fasa var meiriháttar litningasvörun (major cytogenetic response (MCyR), skilgreind sem brotthvarf (fullkomin litningasvörun [CCyR, complete cytogenetic response]) eða veruleg fækkun á <35% Ph+ metafösum (litningasvörun að hluta [partial cytogenetic response]) Ph+ mergfrumna. Fullkomin blóðsvörun (Complete haematological response [CHR]) hjá sjúklingum í stöðugum fasa var skilgreind sem annar endapunktur. Fyrsti endapunkturinn hjá sjúklingunum í hröðunarfasa var staðfest heildar blóðsvörun, skilgreind sem annaðhvort fullkomin blóðsvörun, engar vísbendingar um hvítblæði, eða afturhvarf í stöðugan fasa.

#### *Stöðugur fasi*

Hlutfall meiriháttar litningasvörunar hjá 321 sjúklingi í stöðugum fasa var 51%. Flestir þeirra sem náðu svörun höfðu náð meiriháttar litningasvörun hratt, innan þriggja mánaða (miðgildi 2,8 mánuðir) eftir að meðferð með nilotinibi hófst og þessi svörun hélst. Miðgildi þess tíma sem tók að ná meiriháttar litningasvörun var rétt rúm 3 mánuðir (miðgildi 3,4 mánuðir. Hjá þeim sjúklingum sem náðu meiriháttar litningasvörun hélst enn svörun eftir 24 mánuði hjá 77% (95% CI: 70% - 84%). Miðgildi endingar meiriháttar litningasvörunar hefur ekki verið náð. Hjá þeim sjúklingum sem náðu fullkominni litningasvörun hélst enn svörun eftir 24 mánuði hjá 85% (95% CI: 78% - 93%). Miðgildi endingar fullkominnar litningasvörunar hefur ekki verið náð. Sjúklingar með fullkomna blóðsvörun í upphafi náðu meiriháttar litningasvörun hraðar (á 1,9 mánuðum í stað 2,8 mánaða). Af sjúklingum í stöðugum fasa án fullkominnar blóðsvörunar í upphafi, náðu 70% fullkominni blóðsvörun, miðgildi tímalengdar að fullkominni blóðsvörun var 1 mánuður og miðgildi endingar fullkominnar blóðsvörunar var 32,8 mánuðir. Áætlað heildarhlutfall lifunar eftir 24 mánuði hjá sjúklingum með CML í stöðugum fasa var 87%.

#### *Hröðunarfasi*

Staðfest heildarhlutfall blóðsvörunar hjá 137 sjúklingum í hröðunarfasa var 50%. Flestir þeirra sem sýndu svörun náðu blóðsvörun snemma með nilotinib meðferð (miðgildi 1,0 mánuður) og þessi svörun hefur varað (miðgildi endingar staðfestar blóðsvörunar var 24,2 mánuðir). Hjá þeim sjúklingum sem náðu blóðsvörun hélst enn svörun eftir 24 mánuði hjá 53% (95% CI: 39% - 67%). Hlutfall meiriháttar litningasvörunar var 30% með miðgildi tímalengdar að svörun 2,8 mánuðir. Hjá þeim sjúklingum sem náðu meiriháttar litningasvörun hélst enn svörun eftir 24 mánuði hjá 63% (95% CI: 45% - 80%). Miðgildi endingar meiriháttar litningasvörunar var 32,7 mánuðir. Áætlað heildarhlutfall lifunar eftir 24 mánuði hjá sjúklingum með CML í hröðunarfasa var 70%.

Svörunarhlutföll fyrir báða meðferðararma rannsóknarinnar eru sett fram í töflu 10.

**Tafla 10 Svörun í CML**

(Besta svörunarhlutfall)	Stöðugur fasi			Hröðunarfasi		
	Óþol (n=95)	Ónæmi (n=226)	Samtals (n=321)	Óþol (n=27)	Ónæmi (n=109)	Samtals* (n=137)
<b>Blóðsvörun (%)</b>						
Heildarsvörun (95% CI)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Fullkomin Engar vísbendingar um hvítblæði/mergsvörun (NEL)	87 (74-94)	65 (56-72)	70 <sup>1</sup> (63-76)	37	28	3
Aftur í stöðugan fasa	-	-	-	7	10	0
						9
				4	13	11
<b>Litningasvörun (%)</b>						
Meiriháttar litningasvörun (95% CI)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Fullkomin Að hluta	41	35	37			20
	16	14	15	22	19	10
				11	10	

(NEL = „no evidence of leukaemia/marrow response“)

<sup>1</sup> 114 Sjúklingar í stöðugum fasa höfðu fullkomna blóðsvörun í upphafi og því var ekki hægt að meta fullkomna blóðsvörun hjá þeim.

\* Upplýsingar um ónæmi/óþol fyrir imatinibi vantar fyrir einn sjúkling.

Upplýsingar um verkun hjá sjúklingum með CML-BC liggja ekki fyrir enn sem komið er. Aðskildir meðferðararmar voru einnig með í II. stigs rannsókninni á Tasigna hjá hópi sjúklinga í stöðugum fasa og hröðuðum fasa sem höfðu áður fengið umfangsmikla meðhöndlun með fjölda meðferða þ. á m. týrósínkínasahemli auk imatinibs. Af þessum sjúklingum höfðu 30/36 (83%) ónæmi fyrir meðferð en ekki óþol. Hjá 22 sjúklingum í stöðugum fasa sem verkun var metin hjá, var hlutfall meiriháttar litningasvörunar af völdum nilotinibs 32% og hlutfall fullkominnar blóðsvörunar var 50%. Hjá 11 sjúklingum í hröðunarfasa, sem verkun var metin hjá, leiddi meðferð til 36% heildarhlutfalls blóðsvörunar.

Eftir imatinib meðferðarrest komu fram 24 mismunandi BCR-ABL stökkbreytingar hjá 42% sjúklinga í stöðugum fasa og 54% sjúklinga í hröðuðum fasa CML sem metnir voru m.t.t. stökkbreytinga. Tasigna sýndi verkun hjá sjúklingum sem voru með ýmsar BCR-ABL stökkbreytingar sem tengjast imatinib-ónæmi, að undanskilinni T315I.

**Meðferð hætt hjá fullorðnum sjúklingum með Ph+ CML í stöðugum fasa sem hafa fengið meðferð með nilotinibi sem fyrsta valkosti meðferðar og sem hafa náð viðvarandi djúpstæðri sameindasvörun**

Í opinni rannsókn með stökum armi voru 215 fullorðnir sjúklingar með Ph+ CML í stöðugum fasa á meðferð með nilotinibi sem fyrsta valkosti meðferðar í  $\geq 2$  ár sem náðu MR4.5 samkvæmt mælingum með MolecularMD MRDx BCR-ABL prófi skráðir til þátttöku í áframhaldandi meðferð með nilotinibi í 52 vikur til viðbótar (upprætingarfasi [consolidation phase] með nilotinibi). 190 af 215 sjúklingum (88,4%) fóru inn í meðferðarfrítt sjúkdómshlé (Treatment-free Remission phase) eftir að hafa náð viðvarandi djúpstæðri sameindasvörun í upprætingarfasanum, skilgreint samkvæmt eftirfarandi skilyrðum:

- síðustu 4 ársfjórðungslegu mót (gerð á 12 vikna fresti) voru að minnsta kosti MR4.0 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01\%$  IS) og héldust í að minnsta kosti eitt ár
- síðasta mat var MR4.5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032\%$  IS)
- ekki fleiri en tvö mót eru á bilinu MR4.0 til MR4.5 ( $0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$ ).

Fyrsti endapunkturinn var hlutfall sjúklinga með meiriháttar sameindasvörun (MMR) 48 vikum eftir að meðferðarfría sjúkdómshléið hófst (allir sjúklingar sem þurftu að hefja aftur meðferð voru taldir ekki svara meðferð [non-responder]).

**Tafla 11 Meðferðarfrítt sjúkdómshlé eftir meðferð með nilotinibi sem fyrsta valkosti**

Sjúklingar sem fóru í meðferðarfrítt sjúkdómshlé	190	
fjöldi vikna eftir að meðferðarfrítt sjúkdómshlé hefst	48 vikur	264 vikur
sjúklingar viðhalda MMR, eða betri svörun	98 (51,6%; [95% CI: 44,2; 58,9])	79 <sup>[2]</sup> (41,6%; 95% CI: 34,5; 48,9)
Sjúklingar sem hættu í meðferðarfríu sjúkdómshléi	93 <sup>[1]</sup>	109
vegna taps á MMR	88 (46,3%)	94 (49,5%)
af öðrum ástæðum	5	15
Sjúklingar sem hófu meðferð á ný eftir tap á MMR	86	91
MMR náð á ný	85 (98,8%)	90 (98,9%)
MR4.5 náð á ný	76 (88,4%)	84 (92,3%)

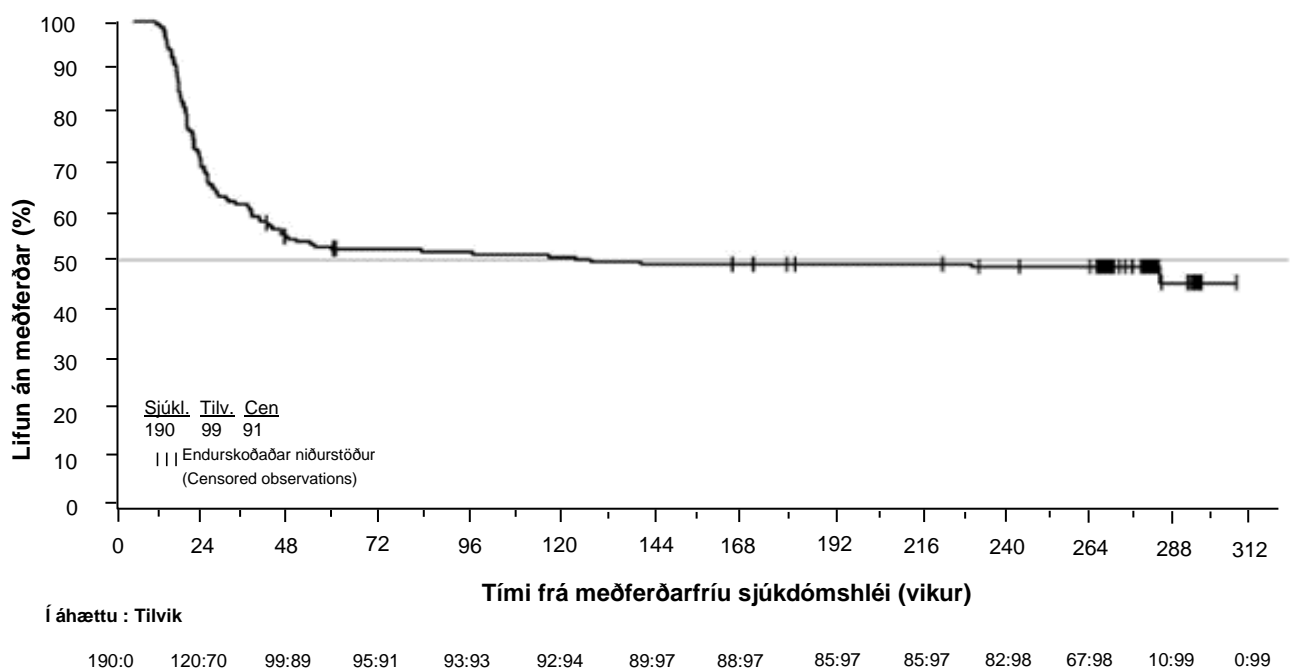
[1] Hjá einum sjúklingi varð ekki tap á MMR í viku 48 en meðferðarfríu sjúkdómshléi var hætt.

[2] Hjá 2 sjúklingum lá PCR mat ekki fyrir í viku 264 þess vegna voru þeir ekki taldir svara meðferð í viku 264 við lokadagsetningu greiningarinnar.

Hjá 50% allra sjúklinga sem fengu meðferð aftur náðist MMR á ný eftir 7 vikur og MR4.5 eftir 12,9 vikur. Heildartíðni MMR sem var náð á ný 24 vikum eftir að meðferð var hafin aftur var 97,8% (89/91 sjúklingar) og 91,2% (83/91 sjúklingar) fyrir MR4.5 sem var náð á ný eftir 48 vikur.

Kaplan Meier áætlað miðgildi lifunar án meðferðar (treatment-free survival [TFS]) var 120,1 vika (95% CI: 36,9; ekki hægt að meta [NE]) (mynd 4); 91 af 190 sjúklingum (47,9%) náði ekki lifun án meðferðar.

**Mynd 4 Kaplan-Meier mat á lifun án meðferðar eftir að meðferðarfrítt sjúkdómshlé hófst (greining á heildarþýði)**



Meðferð hætt hjá fullorðnum sjúklingum með CML í stöðugum fasa sem hafa náð viðvarandi djúpstæðri sameindasvörun (deep molecular response) á meðferð með nilotinibi eftir fyrri meðferð með imatinibi

Í opinni rannsókn með stökum armi voru 163 fullorðnir sjúklingar með Ph+ CML í stöðugum fasa á meðferð með týrósínkínasahemlum í  $\geq 3$  ár (imatinibi sem fyrstu meðferð með týrósínkínasahemli lengur en í 4 vikur án skráðrar MR4.5 á imatinibi þegar skipt var yfir á nilotinib, síðan var skipt yfir á nilotinib í að minnsta kosti tvö ár) og sem náðu MR4.5 á meðferð með nilotinibi samkvæmt mælingum með MolecularMD MRDx BCR-ABL prófi skráðir til þátttöku í áframhaldandi meðferð með nilotinibi í 52 vikur til viðbótar (upprættingarfasi [consolidation phase] með nilotinibi). 126 af 163 sjúklingum (77,3%) fóru inn í meðferðarfrítt sjúkdómshlé (Treatment-free Remission phase) eftir að hafa náð viðvarandi djúpstæðri sameindasvörun í upprættingarfasanum, skilgreint samkvæmt eftirfarandi skilyrðum:

- síðustu 4 ársfjórðungslegu mót (gerð á 12 vikna fresti) sýndu ekkert staðfest tap á MR4.5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032\%$  IS) yfir eitt ár

Fyrsti endapunktur var hlutfall sjúklinga án staðfests taps á MR4.0 eða taps á MMR innan 48 vikna frá því að meðferð var hætt.

**Tafla 12 Meðferðarfrítt sjúkdómshlé eftir meðferð með nilotinibi í kjölfar meðferðar með imatinibi**

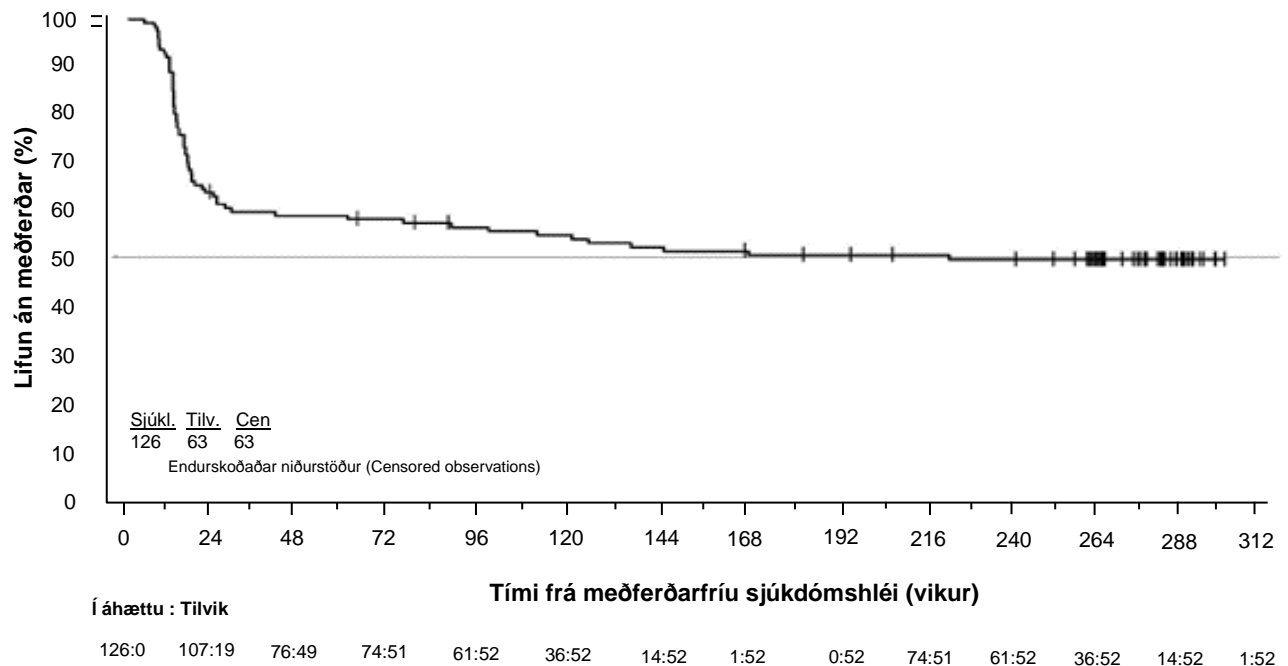
Sjúklingar sem fóru í meðferðarfrítt sjúkdómshlé	126	
fjöldi vikna eftir að meðferðarfrítt sjúkdómshlé hefst	48 vikur	264 vikur
sjúklingar viðhalda MMR; ekkert staðfest tap á MR4.0; og meðferð með nilotinibi ekki hafin á ný	73 (57,9%; [95% CI: 48,8; 66,7])	54 (42,9% [54/126; 95% CI: 34,1; 52,0])
Sjúklingar sem hættu í meðferðarfríu sjúkdómshléi	53	74 <sup>[1]</sup>
vegna staðfests taps á MR4.0 eða taps á MMR	53 (42,1%)	61 (82,4%)
af öðrum ástæðum	0	13
Sjúklingar sem hófu meðferð á ný eftir tap á MMR eða staðfest tap á MR4.0	51	59
MR4.0 náð á ný	48 (94,1%)	56 (94,9%)
MR4.5 náð á ný	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] Tveir sjúklingar voru með MMR (PCR mat) eftir 264 vikur en hættu síðar án frekara mats á PCR.

Kaplan-Meier áætlað miðgildi tíma á meðferð með nilotinibi til að ná aftur MR4.0 var 11,1 vika (95% CI: 8,1; 12,1) og MR4.5 13,1 vika (95% CI: 12,0; 15,9). Heildartíðni MR4 sem var náð á ný eftir 48 vikur þegar meðferð var hafin aftur var 94,9% (56/59 sjúklingar) og 91,5% (54/59 sjúklingar) fyrir MR4.5.

Áætlað miðgildi lifunar án meðferðar (treatment-free survival [TFS]) samkvæmt Kaplan-Meier er 224 vikur (95% CI: 39,9; ekki hægt að meta) (mynd 5); 63 af 126 sjúklingum (50,0%) náðu ekki lifun án meðferðar.

**Mynd 5** Kaplan-Meier mat á lifun án meðferðar eftir að meðferðarfrítt sjúkdómshlé hófst (greining á heildarþýði)



## Börn

Í aðalrannsókninni sem gerð var á nilotinibi hjá börnum fengu alls 58 sjúklingar á aldrinum 2 til <18 ára (25 sjúklingar með nýgreint Ph+ CML í stöðugum fasa og 33 sjúklingar með Ph+ CML í stöðugum fasa þegar um var að ræða ónæmi fyrir imatinibi/dasatinibi eða óþol fyrir imatinibi) meðferðarskammt sem var 230 mg/m<sup>2</sup> af nilotinibi tvisvar sinnum á sólarhring, jafnað að næstliggjandi 50 mg skammti (að hámarki 400 mg stakur skammtur). Lykilniðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 13.

**Tafla 13 Samantekin gögn úr aðalrannsókninni sem gerð var á nilotinibi hjá börnum**

	Nýgreint Ph+ CML í stöðugum fasa (n=25)	Ph+ CML í stöðugum fasa þegar um er að ræða óþol eða óþol (n=33)
Miðgildi tíma meðferðar í mánuðum, (á bilinu)	51,9 (1,4 - 61,2)	60,5 (0,7 - 63,5)
Miðgildi (á bilinu) styrkleika raunskammta (mg/m <sup>2</sup> /sólarhring)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Styrkleiki hlutfallslegs skammts (%) samanborið við áætlaðan 230 mg/m <sup>2</sup> skammt tvisvar á sólarhring		
Miðgildi (á bilinu)	82,0 (32 - 102)	95,0 (43 - 107)
Fjöldi sjúklinga sem fengu >90%	12 (48,0%)	19 (57,6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) eftir 12 lotur, (95% CI)	60%, (38,7; 78,9)	48,5%, (30,8; 66,5)
MMR eftir 12 lotur, (95% CI)	64,0%, (42,5; 82,0)	57,6%, (39,2; 74,5)
MMR eftir 66 lotur, (95% CI)	76,0%, (54,9; 90,6)	60,6%, (42,1; 77,1)
Miðgildi tíma fram að MMR í mánuðum (95% CI)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Fjöldi sjúklinga (%) sem náði MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) eftir 66 lotur	14 (56,0%)	9 (27,3%)
Fjöldi sjúklinga (%) sem náði MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) eftir 66 lotur	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Staðfest tap á MMR hjá sjúklingum sem náðu MMR	3 af 19	Enginn af 20
Stökkbreyting sem kemur fram meðan á meðferð stendur	Enginn	Enginn
Framgangur sjúkdóms meðan á meðferð stóð	1 sjúklingur féll tímabundið undir tæknilega skilgreiningu framgangs yfir í hröðunarfasa/bráðafasa*	Hjá 1 sjúklingi þróaðist ástandið yfir í hröðunarfasa/bráðafasa eftir 10,1 mánaða meðferð
Heildarlifun		
Fjöldi tilvika	0	0
Dauðsföll meðan á meðferð stóð	3 (12%)	1 (3%)
Dauðsföll á meðan eftirfylgni með lifun stóð	Ekki hægt að meta	Ekki hægt að meta

\* Einn sjúklingur féll tímabundið undir tæknilega skilgreiningu framgangs yfir í hröðunarfasa/bráðafasa (vegna aukningar á fjölda lútfikla), einum mánuði eftir að meðferð með nilotinibi hófst (með tímabundnu hléi á meðferð í 13 daga í fyrstu lotu). Sjúklingurinn hélt áfram í rannsókninni, fór aftur í stöðugan fasa og og náði fullkominni blóðsvörun og fullkominni litningasvörun (complete cytogenic response (CCyR)) eftir 6 lotur á meðferð með nilotinibi.

## 5.2 Lyfjahlvörð

### Frásög

Hámarksþéttni nilotinibs næst 3 klukkustundum eftir inntöku. Frásög nilotinibs eftir inntöku var u.þ.b. 30%. Heildaraðgengi nilotinibs hefur ekki verið ákvarðað. Samanborið við drykkjarlausn (pH gildi 1,2 til 1,3), er afstætt aðgengi nilotinib hylkja um það bil 50%. Þegar Tasigna er tekið inn með mat eykst gildi  $C_{max}$  um 112% og gildi AUC fyrir nilotinib um 82% samanborið við inntöku á fastandi maga, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Þegar Tasigna er tekið inn 30 mínútum eftir máltíð eykst aðgengi nilotinibs um 29% og sé það tekið inn 2 klukkustundum eftir máltíð eykst aðgengið um 15% (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Frásög nilotinibs (afstætt aðgengi) getur minnkað um u.þ.b. 48% hjá sjúklingum sem allur maginn hefur verið fjarlægður úr og u.þ.b. 22% hjá sjúklingum sem hluti maga hefur verið fjarlægður úr.

### Dreifing

Blóð/plasma hlutfall nilotinibs er 0,71. Próteinbinding í plasma er um það bil 98% samkvæmt *in vitro* tilraunum.

### Umbrot

Meginumbrotsleiðir sem hafa verið skilgreindar hjá heilbrigðum einstaklingum eru oxun og hýdroxýlering. Nilotinib er meginefnið í sermi. Ekkert umbrotsefnanna á verulegan þátt í lyfjafraeðilegri verkun nilotinibs. Nilotinib umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4, en hugsanlega á CYP2C8 einnig minniháttar þátt í umbroti þess.

### Brotthvarf

Eftir einn skammt af geislamerktu nilotinibi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði meira en 90% af skammtinum skilist út eftir 7 daga, aðallega í saur (94% af skammtinum). Nilotinib á óbreyttu formi var 69% af skammtinum.

Helmingunartími útskilnaðar (apparent elimination half-life) metinn út frá lyfjahlvörðum eftir endurtekna daglega skammta, er um það bil 17 klukkustundir. Breytileiki á lyfjahlvörðum nilotinibs milli sjúklinga, var í meðallagi mikill eða mikill.

### Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir nilotinibi við jafnvægi var skammtaháð, og var aukningin á útsetningunni minni en sem samsvarar réttu hlutfalli við skammtinn, þegar skammtar voru stærri en 400 mg og gefnir í einu lagi, einu sinni á sólarhring. Altæk sólarhringsútsetning fyrir nilotinibi, þegar gefin voru 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, var 35% hærra við jafnvægi en þegar 800 mg voru gefin einu sinni á sólarhring. Almenn útsetning (AUC) fyrir nilotinibi við jafnvægi af 400 mg skammti tvisvar á sólarhring var u.þ.b. 13,4% meiri en af 300 mg skammti tvisvar á sólarhring. Lágmarks- og hámarksþéttni nilotinibs á 12 mánaða tímabili var að meðaltali u.þ.b. 15,7% og 14,8% hærra af 400 mg skammti tvisvar á sólarhring samanborið við 300 mg tvisvar á sólarhring. Engin marktæk aukning varð á útsetningu fyrir nilotinibi þegar skammtur var aukinn úr 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Jafnvægi var yfirleitt náð á 8. degi. Aukning á útsetningu fyrir nilotinibi í sermi frá fyrsta skammti þar til jafnvægi var náð var um það bil tvöföld þegar lyfið var gefið einu sinni á sólarhring og 3,8 föld þegar það var gefið tvisvar sinnum á sólarhring.

## Aðgengi/rannsóknir á lífjafngildi

Sýnt var fram á að aðgengi eftir gjöf eins 400 mg skammts af nilotinibi, þar sem notuð voru tvö 200 mg hörð hylki og innihaldi hvors harða hylkisins fyrir sig var dreift yfir eina teskeið af eplamauki, var það sama og eftir gjöf eins skammts þar sem gefin voru tvö heil 200 mg hörð hylki.

## Börn

Eftir gjöf nilotinibs til barna í skammtinum 230 mg/m<sup>2</sup> tvisvar sinnum á sólarhring, jafnað að næstliggjandi 50 mg skammti (að hámarki 400 mg stakur skammtur) var útsetning við jafnvægi og úthreinsun nilotinibs svipuð (innan við 2-föld) og hjá fullorðnum sem fengu meðferð með 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Lyfjahvörf útsetningar fyrir nilotinibi eftir stakan skammt eða endurtekna skammta virtust vera sambærileg hjá börnum frá 2 ára til <10 ára og frá ≥10 ára til <18 ára.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Nilotinib hefur verið metið með rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, eiturverkunum á æxlun, eiturverkunum vegna útsetningar fyrir ljósi (phototoxicity) og krabbameinsvaldandi áhrifum (rottur og mýs).

### Rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi

Nilotinib hafði ekki áhrif á miðtaugakerfi eða öndun. *In vitro* rannsóknir á öryggi varðandi áhrif á hjarta leiddu í ljós forklínísk einkenni um lengingu á QT-bili, byggt á rofi á hERG rafboðum og lengingu hrifspennu af völdum nilotinibs í einangruðum kanínuhjörtum. Engin áhrif komu fram á hjartalínuriti hjá hundum og öpum sem fengu meðferð í allt að 39 vikur og ekki heldur í sérstakri fjarmælingarrannsókn á hundum.

### Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem gefnir voru hundum í allt að 4 vikur og cynomolgus öpum í allt að 9 mánuði, sýndu að lifrin var aðalmarklíffæri eiturverkana nilotinibs. Breytingarnar voru m.a. aukin virkni alanínamínótransferasa og alkalísks fosfatasa ásamt vefjafræðilegum breytingum (aðallega fjölgun/stækkun sinusoidal frumna eða Kupffer frumna, vefaukning í gallgögnum og bandvefsmýndun umhverfis portæðina). Almennt gengu breytingar á klínískri efnafræði til baka að fullu eftir 4 vikna batatímabil og vefjafræðilegu breytingarnar gengu til baka að hluta. Útsetning fyrir minnstu skömmtum sem höfðu áhrif á lifur var minni en útsetning hjá mönnum eftir 800 mg skammt á sólarhring. Aðeins minniháttar breytingar komu fram hjá músum og rottum sem fengu meðferð í allt að 26 vikur. Hjá rottum, hundum og öpum varð kólesterólhækkun sem gekk að mestu leyti til baka.

### Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni

Rannsóknir á eiturverkunum á bakteríuakerfi *in vitro* og á spendýr *in vitro* og *in vivo* með og án efnaskiptavirkjunar, leiddu ekkert í ljós sem bendir til þess að nilotinib hafi stökkbreytingaráhrif.

### Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum

Í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum sem stóð yfir í 2 ár, var legið helsta marklíffærið fyrir meinsemdir sem ekki voru æxlismyndandi (non-neoplastic) (ofpensla, æðavíkkun, ofvöxtur innanþekjufrumna, bólga og/eða ofvöxtur þekjufrumna). Engar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram þegar nilotinib var gefið í skömmtunum 5, 15 og 40 mg/kg/sólarhring. Útsetning (sýnd með AUC) við stærstu skammta samsvaraði um það bil 2x til 3x daglegri útsetningu við jafnvægi hjá mönnum (á grundvelli AUC) fyrir nilotinibi við skammtinn 800 mg/sólarhring.



Í 26 vikna rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá Tg.rasH2 músum, þar sem nilotinib var gefið í skömmtunum 30, 100 og 300 mg/kg/sólarhring, greindust totuvörtur/þekjuvefskrabbamein í húð við 300 mg/kg, sem samsvarar um það bil 30 til 40 faldri (samkvæmt AUC) útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt sem er 800 mg/sólarhring (gefinn sem 400 mg tvisvar á sólarhring). Mörk um engin merkjanleg áhrif (No-Observed-Effect-Level) fyrir æxlismyndun í húð var 100 mg/kg/sólarhring, sem samsvarar um það bil 10 til 20 faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt sem er 800 mg/sólarhring (gefinn sem 400 mg tvisvar á sólarhring). Aðalmarklíffærin fyrir vefjaskemmdir sem ekki voru æxli (non-neoplastic lesion) voru húðin (ofvöxtur í húðþekju), tennur í vexti (hrönnun/rýrnun á glerungslíffæri (enamel organ) framtanna í efri góm og þroti í tannholdi/tannmyndunarþekjuvef framtanna) og hóstarkirtill (aukin tíðni og/eða alvarleiki fækkunar eitilfrumna).

#### Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og frjósemi

Nilotinib olli ekki vansköpun, en sýndi eiturverkanir á fósturvísa og fóstur við skammta sem einnig ollu eiturverkunum á móður. Aukin tíðni fósturvísisláts eftir bólfestu kom fram bæði í rannsókninni á frjósemi sem tók til meðferðar bæði á karldýrum og kvendýrum, og rannsókninni á eiturverkunum á fósturvísi, sem tók til meðferðar á kvendýrum. Fósturvísislát og áhrif á fóstur (aðallega minnkuð fósturþyngd, ótímabær samvöxtur andlitsbeina (samvaxinn kinnkjálki/kinnbein) og afbrigðileg líffæri og bein) hjá rottum og aukin endurupptaka fóstura og afbrigðileg bein hjá kaninum, komu fram í rannsóknunum á eiturverkunum á fósturvísa. Í rannsóknum á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum, olli útsetning fyrir nilotinibi hjá móður minnkaðri líkamsþyngd unga ásamt breytingum á mæligildum líkamlegs þroska sem og lækkuðum mökunar- og frjósemisstuðlum hjá afkvæmunum. Útsetning fyrir nilotinibi hjá kvendýrum við skammta þar sem engar aukaverkanir komu fram (No-Observed-Adverse-Effect-Levels) var almennt minni eða jöfn útsetningu hjá mönnum eftir 800 mg/sólarhring.

Engin áhrif komu fram á fjölda/hreyfigetu sáðfrumna eða á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum allt að stærsta skammti sem prófaður var, sem var u.þ.b 5-faldur ráðlagður skammtur fyrir menn.

#### Rannsóknir á ungum dýrum

Í rannsókn á þroska ungvíðis var nilotinib gefið rottuungum með inndælingu um vélinda niður í maga (oral gavage) frá fyrstu viku eftir got og þar til fullorðinsaldri var náð (young adult) (70 dögum eftir got), í skömmtum sem voru 2, 6, og 20 mg/kg/sólarhring. Til viðbótar við stöðluð rannsóknargildi, voru þroskaáfangar, áhrif á miðtaugakerfi, þörun og frjósemi metin. Með tilliti til minnkaðrar líkamsþyngdar hjá báðum kynjum og seinkaðs kynþroska (preputial separation) hjá karlkyns rottum (sem gæti verið í tengslum við minnkaða líkamsþyngd), var „No-Observed-Effect-Level“ hjá ungum rottum talið vera 6 mg/kg/sólarhring. Ungu rottarnar sýndu ekki aukið næmi fyrir nilotinibi samanborið við fullorðnar rottur. Auk þess voru eiturverkanir á ungar rottur sambærilegar við það sem sést hjá fullorðnum rottum.

#### Rannsóknir á eiturverkunum vegna útsetningar fyrir ljósi (phototoxicity)

Sýnt var fram á að nilotinib dregur í sig ljós á UV-B og UV-A bilinu, dreifist út í húð og hefur tilhneigingu til að auka eiturverkun við útsetningu fyrir ljósi (phototoxic) *in vitro*, en engin áhrif hafa komið í ljós *in vivo*. Því er hættan á því að nilotinib valdi auknu ljósnæmi hjá sjúklingum talin mjög lítil.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Tasigna 50 mg hörð hylki

##### Innihald hylkis

Laktósaeynhýdrat  
Crospovidon tegund A  
Poloxamer 188  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíum sterat

##### Skel hylkis

Gelatína  
Títantvíoxíð (E171)  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Gult járnnoxíð (E172)

##### Merkiblek

Shellac  
Svart járnnoxíð (E172)  
Própýlen glýkól  
Ammóníumhýdroxíð

#### Tasigna 150 mg hörð hylki

##### Innihald hylkis

Laktósaeynhýdrat  
Crospovidon tegund A  
Poloxamer 188  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíum sterat

##### Skel hylkis

Gelatína  
Títantvíoxíð (E171)  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Gult járnnoxíð (E172)

##### Merkiblek

Shellac  
Svart járnnoxíð (E172)  
n-butyl alkóhól  
Própýlen glýkól  
Úrvatnað alkóhól  
Isopropyl alkóhól  
Ammóníumhýdroxíð

## Tasigna 200 mg hörð hylki

### Innihald hylkis

Laktósaeynhýdrat  
Crospovidon tegund A  
Poloxamer 188  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíum sterat

### Skel hylkis

Gelatína  
Títantvíoxíð (E171)  
Gult járnnoxíð (E172)

### Merkiblek

Shellac (E904)  
Úrvatnað alkóhól  
Isopropyl alkóhól  
Butyl alkóhól  
Própýlen glýkól  
Sterk ammoníak lausn  
Natríumhýdroxíð  
Rautt járnnoxíð (E172)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Tasigna er fánlegt í eftirtöldum pakkningastærðum:

### Tasigna 50 mg hörð hylki

#### *PVC/PVDC/ál þynnur*

- Pakkning sem inniheldur 120 (3 pakkningar sem hver inniheldur 40) hörð hylki.

### Tasigna 150 mg hörð hylki

#### *PVC/PVDC/ál þynnur*

- Stakpakkningar sem innihalda 28 hörð hylki (7 dagsskammtaþynnur, sem hver inniheldur 4 hörð hylki) eða 40 hörð hylki (5 þynnur, sem hver inniheldur 8 hörð hylki).
- Fjölpakkningar sem innihalda 112 (4 pakkningar, sem hver inniheldur 28) hörð hylki, 120 (3 pakkningar, sem hver inniheldur 40) hörð hylki eða 392 (14 pakkningar, sem hver inniheldur 28) hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## Tasigna 200 mg hörð hylki

### *PVC/PVDC/ál þynnur*

- Stakpakkningar sem innihalda 28 hörð hylki í umslagi.
- Stakpakkningar sem innihalda 28 hörð hylki (7 dagsskammtaþynnur, sem hver inniheldur 4 hörð hylki) eða 40 hörð hylki (5 þynnur, sem hver inniheldur 8 hörð hylki).
- Fjölpakkningar sem innihalda 112 (4 umslög, sem hvert inniheldur 28) hörð hylki.
- Fjölpakkningar sem innihalda 112 (4 pakkningar, sem hver inniheldur 28) hörð hylki, 120 (3 pakkningar, sem hver inniheldur 40) hörð hylki eða 392 (14 pakkningar, sem hver inniheldur 28) hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Írland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

### Tasigna 50 mg hörð hylki

EU/1/07/422/015

### Tasigna 150 mg hörð hylki

EU/1/07/422/005-006

EU/1/07/422/009-010

EU/1/07/422/013

### Tasigna 200 mg hörð hylki

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. september 2012

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

50 mg hörð hylki

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Þýskaland

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

150 mg hörð hylki, 200 mg hörð hylki

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Tasigna 50 mg hörð hylki  
nilotinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hart hylki inniheldur nilotinib 50 mg (sem hýdróklóríðeinhýdrat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa – sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

120 (3 pakkningar sem hver inniheldur 40) hörð hylki.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/422/015      120 hörð hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tasigna 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Tasigna 50 mg hörð hylki  
nilotinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hart hylki inniheldur nilotinib 50 mg (sem hýdróklóríðeinhýdrat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa – sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

40 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu sem ekki má selja stakan.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/422/015

120 hörð hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tasigna 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Tasigna 50 mg hörð hylki  
nilotinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA STAKPAKKNINGAR**

**1. HEITI LYFS**

Tasigna 150 mg hörð hylki  
nilotinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Eitt hart hylki inniheldur nilotinib 150 mg (sem hýdróklóríðeinhýdrat).

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa – sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki

28 hörð hylki

40 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/422/005	28 hörð hylki
EU/1/07/422/009	40 hörð hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tasigna 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Tasigna 150 mg hörð hylki  
nilotinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÞAR MEÐ TALID „BLUE BOX“)**

**1. HEITI LYFS**

Tasigna 150 mg hörð hylki  
nilotinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Eitt hart hylki inniheldur nilotinib 150 mg (sem hýdróklóríðeinhýdrat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa – sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki

Fjölþakking: 112 (4 þakkingar sem hver inniheldur 28) hörð hylki.  
Fjölþakking: 120 (3 þakkingar sem hver inniheldur 40) hörð hylki.  
Fjölþakking: 392 (14 þakkingar sem hver inniheldur 28) hörð hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/07/422/006	112 hörð hylki
EU/1/07/422/010	120 hörð hylki
EU/1/07/422/013	392 hörð hylki

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tasigna 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

#### 1. HEITI LYFS

Tasigna 150 mg hörð hylki  
nilotinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hart hylki inniheldur nilotinib 150 mg (sem hýdróklóríðeinhýdrat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa – sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

28 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu sem ekki má selja stakan.  
40 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu sem ekki má selja stakan.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/422/006	112 hörð hylki
EU/1/07/422/010	120 hörð hylki
EU/1/07/422/013	392 hörð hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tasigna 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA STAKPAKKNINGAR (UMSLAG)**  
**ASKJA STAKPAKKNINGAR (ASKJA)**

### 1. HEITI LYFS

Tasigna 200 mg hörð hylki  
nilotinib

### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hart hylki inniheldur nilotinib 200 mg (sem hýdróklóríðeinhýdrat).

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa – sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

28 hörð hylki  
40 hörð hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/07/422/001	PVC/PVDC/ál [í umslagi] 28 hörð hylki
EU/1/07/422/007	PVC/PVDC/ál [í öskju] 28 hörð hylki
EU/1/07/422/011	PVC/PVDC/ál [í öskju] 40 hörð hylki

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tasigna 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Tasigna 200 mg hörð hylki  
nilotinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (UMSLAG) (ÞAR MEÐ TALID „BLUE BOX“)**  
**ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ASKJA) (ÞAR MEÐ TALID „BLUE BOX“)**

### 1. HEITI LYFS

Tasigna 200 mg hörð hylki  
nilotinib

### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hart hylki inniheldur nilotinib 200 mg (sem hýdróklóríðeinhýdrat).

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa – sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

Fjölþakking: 112 (4 umslög sem hvert inniheldur 28) hörð hylki.

Fjölþakking: 112 (4 þakkingar sem hver inniheldur 28) hörð hylki.

Fjölþakking: 120 (3 þakkingar sem hver inniheldur 40) hörð hylki.

Fjölþakking: 392 (14 þakkingar sem hver inniheldur 28) hörð hylki.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/ál [í umslagi] 112 hörð hylki
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/ál [í öskju] 112 hörð hylki
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/ál [í öskju] 120 hörð hylki
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/ál [í öskju] 392 hörð hylki

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tasigna 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRA UMSLAG Í FJÖLPAKKNINGUM (ÁN „BLUE BOX“) INNRI ASKJA Í FJÖLPAKKNINGUM (ÁN „BLUE BOX“)

#### 1. HEITI LYFS

Tasigna 200 mg hörð hylki  
nilotinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hart hylki inniheldur nilotinib 200 mg (sem hýdróklóríðeinhýdrat).

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa – sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

28 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu sem inniheldur 4 umslög. Þau má ekki selja hvert fyrir sig.  
28 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu sem inniheldur 4 pakkningar. Þær má ekki selja hverja fyrir sig.  
40 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu sem inniheldur 3 pakkningar. Þær má ekki selja hverja fyrir sig.  
28 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu sem inniheldur 14 pakkningar. Þær má ekki selja hverja fyrir sig.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/ál [í umslagi] 112 hörð hylki
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/ál [í öskju] 112 hörð hylki
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/ál [í öskju] 120 hörð hylki
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/ál [í öskju] 392 hörð hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tasigna 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Tasigna 50 mg, 150 mg og 200 mg hörð hylki nilotinib

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Tasigna og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tasigna
3. Hvernig nota á Tasigna
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tasigna
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Tasigna og við hverju það er notað

##### Hvað er Tasigna

Tasigna er lyf sem inniheldur virkt efni sem nefnist nilotinib.

##### Við hverju er Tasigna notað

Tasigna er notað til meðferðar á hvítblæði sem nefnist Fíladelfíulitnings jákvætt langvarandi kyrningahvítblæði (Ph-jákvætt CML). Langvarandi kyrningahvítblæði er krabbamein í blóði sem veldur því að líkaminn framleiðir of margar óeðlilegar hvítar blóðfrumur.

Tasigna er notað handa fullorðnum og börnum með nýgreint CML eða handa sjúklingum með CML sem hafa ekki lengur ávinning af fyrri meðferð, þar með talið meðferð með imatinibi. Það er einnig notað handa fullorðnum og börnum sem hafa fengið alvarlegar aukaverkanir af fyrri meðferð og geta því ekki haldið þeirri meðferð áfram.

##### Hvernig verkar Tasigna

Hjá sjúklingum með CML gefur breyting á DNA (erfðaeefni) líkamanum merki um að framleiða óeðlilegar hvítar blóðfrumur. Tasigna kemur í veg fyrir þessi merki og stöðvar þannig framleiðslu þessara frumna.

##### Eftirlit meðan á Tasigna meðferð stendur

Reglulegar rannsóknir verða gerðar meðan á meðferðinni stendur, þ. á m. blóðrannsóknir. Þannig er fylgst með:

- fjölda blóðfrumna (hvíttra blóðfrumna, rauðra blóðfrumna og blóðflagna) í líkamanum til þess að athuga hvernig Tasigna þolist.
- verkun briss og lifrar í líkamanum til þess að athuga hvernig Tasigna þolist.
- blóðsöltum í líkamanum (kalíum, magnesíum). Þau eru mikilvæg fyrir starfsemi hjartans.
- magni sykurs og fitu í blóði.

Einnig verður fylgst með hjartslættinum með tæki sem mælir rafvirkni í hjartanu (rannsókn sem kallast „hjartalínurit“).

Læknirinn mun reglulega leggja mat á meðferðina og ákveða hvort þú átt að halda áfram að taka Tassigna. Ef þér er sagt að hætta meðferð með þessu lyfi mun læknirinn halda áfram að hafa eftirlit með CML hjá þér og getur sagt þér að byrja aftur að nota Tassigna ef sjúkdómsástand þitt gefur til kynna að það sé nauðsynlegt.

Leitaðu til læknisins ef þú hefur einhverjar spurningar um það hvernig Tassigna verkar hjá þér eða barni þínu eða hvers vegna því hefur verið ávísað.

## 2. Áður en byrjað er að nota Tassigna

Fylgið fyrirmælum læknisins nákvæmlega. Þau gætu verið frábrugðin þeim almennu upplýsingum sem eru í þessum fylgiseðli.

### Ekki má nota Tassigna

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nilotinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú telur að þú gætir haft ofnæmi, segðu þá læknum frá því **áður en þú tekur Tassigna**.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Tassigna er notað:

- ef þú hefur áður fengið hjarta- eða æðasjúkdóma svo sem hjartaáfall, brjóstverk (hjartaöng), truflanir á blóðflæði til heilans (heilaslag) eða truflanir á blóðflæði til fótleggjar (helti) eða ef þú ert með áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma svo sem háan blóðþrýsting, sykursýki eða ef blóðfitumagn er óeðlilegt (blóðfituröskun).
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm** svo sem óeðlilegt hjartalínurit með „lengingu á QT-bili“.
- ef þú ert á **meðferð með lyfjum** sem lækka kólesteról í blóði (statín) eða hafa áhrif á hjartsláttinn (lyfjum við hjartsláttaróreglu) eða á lifrina (sjá **Notkun annarra lyfja samhliða Tassigna**).
- ef þig skortir kalíum eða magnesíum.
- ef þú ert með sjúkdóma í lifur eða brisi.
- ef þú ert með einkenni svo sem marblettir koma auðveldlega, þreyta eða mæði eða endurteknar sýkingar.
- ef þú hefur gengist undir skurðaðgerð þar sem allur maginn var fjarlægður (heildarbrottnám maga).
- ef þú hefur einhvern tímann fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Tassigna gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun læknirinn skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.

Greindu læknum frá því ef eitthvað af þessu á við um þig eða barn þitt.

### Meðan á meðferð með Tassigna stendur

- ef það líður yfir þig (missir meðvitund) eða þú færð óreglulegan hjartslátt, á meðan þú ert á meðferð með þessu lyfi, **skaltu láta læknum vita samstundis** því þetta geta verið merki um alvarlegan hjartasjúkdóm. Lenging QT-bils eða óreglulegur hjartsláttur geta leitt til skyndidauða. Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum skyndidauða hjá sjúklingum sem taka Tassigna.
- ef þú færð skyndilega hjartsláttarónot, verulegt vöðvamáttleysi eða lömum, flog eða skyndilegar breytingar á hugsun eða árvekni, **skaltu láta læknum vita samstundis** því þetta geta verið merki um hratt niðurbrot krabbameinsfrumna sem kallast æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome). Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum æxlislýsuheilkennis hjá sjúklingum á meðferð með Tassigna.



- ef þú færð verk fyrir brjósti eða óþægindi, dofa eða máttleysi, erfiðleika með gang eða mál, verk, litabreytingar eða kuldatilfinningu í útlím **skaltu strax láta lækinn vita** því þetta geta verið einkenni hjarta- eða æðasjúkdóms. Greint hefur verið frá alvarlegum hjarta- og æðasjúkdómum, þar með talið truflunum á blóðflæði til fótleggjar (teppusjúkdómi í útlægum slagæðum), blóðþurrðarhjartasjúkdómi og truflunum á blóðflæði til heilans (blóðþurrðarsjúkdómi í heilaæðum) hjá sjúklingum á meðferð með Tassigna. Læknirinn á að mæla blóðfitumagn og blóðsykursmagn áður en meðferð með Tassigna er hafin og meðan á meðferð stendur.
- ef þú færð þrota á fótum og höndum, útbreiddan þrota eða hraða þyngdaraukningu skaltu láta lækinn vita því þetta geta verið einkenni alvarlegrar vökvasöfnunar. Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum alvarlegrar vökvasöfnunar hjá sjúklingum á meðferð með Tassigna.

Ef þú ert foreldri barns sem fær meðferð með Tassigna skaltu greina lækningum frá því ef einhver af ofangreindum kvillum á við um barnið þitt.

### **Börn og unglingar**

Tassigna er meðferð fyrir börn og unglinga með langvarandi kyrningahvítblæði (CML). Engin reynsla er af notkun þessa lyfs hjá börnum yngri en 2 ára. Engin reynsla er af notkun Tassigna hjá nýgreindum börnum yngri en 10 ára og takmörkuð reynsla hjá sjúklingum yngri en 6 ára sem hafa ekki lengur ávinning af fyrri meðferð við CML.

Sum börn og unglingar á meðferð með Tassigna geta vaxið hægar en eðlilegt er. Læknirinn hefur eftirlit með vexti í reglubundnum heimsóknnum.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Tassigna**

Tassigna getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á sérstaklega við um:

- lyf gegn hjartsláttaróreglu – notuð við óreglulegum hjartslætti;
- chloroquin, halofantrin, claritromycin, haloperidol, metadon, moxifloxacin - lyf sem gætu haft ótilætluð áhrif á rafvirkni hjartans;
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromycin, telitromycin – notuð til meðferðar gegn sýkingum;
- ritonavir – lyf af flokki „andpróteasa“ notað til meðferðar gegn HIV;
- carbamazepin, fenobarbital, fenytoin – notuð gegn flogaveiki;
- rifampicin – notað til meðferðar gegn berklum;
- Jóhannesarjurt – jurtalyf notað til meðferðar gegn þunglyndi og öðrum sjúkdómum (einnig þekkt sem *Hypericum perforatum*);
- midazolam – notað gegn kvíða fyrir skurðaðgerðir;
- alfentanil og fentanýl – notuð við verkjum og sem róandi lyf fyrir eða meðan á skurð- eða lækniáðgerð stendur;
- cyclosporin, sirolimus og tacrolimus – lyf sem bæla varnir líkamans og getu til að berjast gegn sýkingum og eru oft notuð til að koma í veg fyrir að líkaminn hafni ígræddu líffæri svo sem lifur, hjarta og nýra;
- dihydroergotamín og ergotamín – notuð gegn vitglöpum;
- lovastatín, simvastatín – notuð gegn of háum blóðfitum;
- warfarin – notað gegn blóðstorkusjúkdómum (svo sem blóðtöppum eða segamyndun);
- astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kínidín, bepridil eða ergot alkalóíðar (ergotamin, dihydroergotamin).

Þessi lyf á að forðast meðan á meðferð með Tassigna stendur. Ef þú notar einhver af þessum lyfjum gæti verið að læknirinn ávísi öðrum lyfjum í stað þeirra.

Ef þú notar statín (lyf sem notuð eru til að lækka kólesteról í blóði) skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing. Ef Tassigna er notað ásamt ákveðnum statínum getur það aukið hættu á vöðvakvillum sem tengjast statínum, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum getur leitt til alvarlegs vöðvaniðurbrots (rákvöðvalýsu) sem veldur nýrnaskemmdum.

Að auki skaltu segja læknum eða lyfjafræðingi frá því áður en þú notar Tassigna, ef þú ert að nota einhver magasýrulyf, sem eru lyf við brjóstsviða. Þessi lyf þarf að nota á öðrum tíma en Tassigna:

- H2 hemlar, sem draga úr myndun magasýru. H2 hemla skal taka um það bil 10 klst. áður en þú tekur Tassigna eða um það bil 2 klst. eftir að þú hefur tekið Tassigna;
- magasýrulyf eins og þau sem innihalda álhýdroxíð, magnesíumhýdroxíð og simeticon, sem hlutleysa miklar magasýrur. Þessi magasýrulyf skal taka um það bil 2 klst. áður en þú tekur Tassigna eða um það bil 2 klst. eftir að þú hefur tekið Tassigna.

**Ef þú ert nú þegar á meðferð með Tassigna** og þér er ávísað nýju lyfi sem þú hefur ekki notað áður samhliða Tassigna meðferðinni, skaltu segja læknum frá því.

### **Notkun Tassigna með mat eða drykk**

**Taktu Tassigna ekki með mat.** Matur getur aukið frásog Tassigna og þannig aukið magn Tassigna í blóðinu, hugsanlega hættulega mikið. Drekktu ekki greipaldinsafa og borðu ekki greipávexti. Það getur aukið magn Tassigna í blóðinu, hugsanlega hættulega mikið.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

- **Tassigna ætti ekki að nota á meðgöngu** nema brýna nauðsyn beri til. Ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð, segðu þá læknum frá því og hann mun ræða við þig um hvort þú getur tekið þetta lyf á meðgöngu.
- **Konum sem gætu orðið þungaðar** er ráðlagt að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að tvær vikur eftir að meðferð lýkur.
- **Ekki er mælt með því að hafa barn á brjósti** meðan á meðferð með Tassigna stendur og í tvær vikur eftir að síðasti skammturinn er tekinn. Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

Ef þú finnur fyrir aukaverkunum (svo sem sundli eða sjóntruflunum) eftir að þú tekur þetta lyf, sem mögulega gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla á öruggan hátt, ættir þú að forðast akstur og notkun véla þar til þessi áhrif eru horfin.

### **Tassigna inniheldur laktósa**

Lyfið inniheldur laktósa (einnig nefndur mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

## **3. Hvernig nota á Tassigna**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Hve mikið Tassigna á að taka**

#### Notkun hjá fullorðnum

- **Sjúklingar með nýgreint CML:** Ráðlagður skammtur er 600 mg á sólarhring. Þessum skammti er náð með því að taka tvö hörð 150 mg hylki tvisvar sinnum á sólarhring.
- **Sjúklingar sem hafa ekki lengur ávinning af fyrri meðferð við CML:** Ráðlagður skammtur er 800 mg á sólarhring. Þessum skammti er náð með því að taka tvö hörð 200 mg hylki tvisvar sinnum á sólarhring.

### Notkun hjá börnum og unglíngum

- Skammturinn sem gefinn er barninu fer eftir líkamsþyngd barnsins og hæð. Læknirinn reiknar út réttan skammt og mun segja þér hvaða og hve mörg hylki af Tasigna skal gefa barninu. Dagskammturinn í heild sem þú gefur barninu má ekki vera stærri en 800 mg.

Læknirinn getur ávísað minni skammti, en það er háð því hvernig þú svarar meðferðinni.

### **Aldraðir (65 ára og eldri)**

Einstaklingar 65 ára og eldri geta notað Tasigna í sömu skömmtum og aðrir fullorðnir.

### **Hvenær á að taka Tasigna**

Takið hörðu hylkin:

- tvisvar sinnum á sólarhring (með um það bil 12 klukkustunda millibili);
- að minnsta kosti 2 klukkustundum eftir að þú borðar eitthvað;
- síðan á að bíða í 1 klukkustund áður en borðað er aftur.

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú hefur spurningar um hvenær á að taka þetta lyf. Takir þú Tasigna á sama tíma á hverjum degi hjálpar það þér að muna hvenær þú átt að taka hörðu hylkin.

### **Hvernig á að taka Tasigna**

- Gleypið hörðu hylkin heil með vatni.
- Neytið ekki matar með hörðu hylkjunum.
- Ekki opna hörðu hylkin nema ef þú getur ekki gleypst þau. Ef svo er máttu dreifa innihaldi hvers harðs hylkis í **eina** teskeið af eplamauki og taka það strax inn. Ekki nota meira en eina teskeið af eplamauki fyrir hvert hart hylki og ekki nota annan mat en eplamauk.

### **Hve lengi á að taka Tasigna**

Halda áfram að taka Tasigna á hverjum degi eins lengi og læknirinn mælir fyrir um. Þetta er langtímameðferð. Læknirinn mun hafa reglulegt eftirlit með ástandi þínu til þess að athuga hvort meðferðin hafi tilætluð áhrif.

Verið getur að læknirinn íhugi að hætta meðferðinni með Tasigna byggt á ákveðnum skilyrðum.

Leitaðu til læknisins ef þú hefur spurningar um hve lengi þú átt að taka Tasigna.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Tasigna en mælt er fyrir um**

Hafið tafarlaust samband við lækni eða sjúkrahús ef stærri skammtur af Tasigna en mælt er fyrir um er tekinn, eða ef einhver annar tekur hörðu hylkin inn fyrir slysi. Hafið umbúðir hörðu hylkjanna og þennan fylgiseðil meðferðis. Nauðsynlegt getur verið að veita læknishjálp.

### **Ef gleymist að taka Tasigna**

Ef skammtur gleymist, skal taka næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp hart hylki sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að taka Tasigna**

Ekki hætta að taka þetta lyf nema samkvæmt fyrirmælum læknisins. Ef hætt er að taka Tasigna án þess að læknirinn ráðleggi það, eykur það líkurnar á að sjúkdómurinn versni sem getur haft lífshættulegar afleiðingar. Ráðfærðu þig við lækinn, hjúkrunarfræðinginn og/eða lyfjafræðing ef þú ert að íhuga að hætta að taka Tasigna.

### **Ef læknirinn mælir með því að þú hættir meðferð með Tasigna**

Læknirinn metur meðferðina reglulega með sérstöku greiningarprófi og ákveður hvort þú eigir að halda áfram að taka þetta lyf. Ef þér er sagt að hætta meðferð með Tasigna mun læknirinn halda áfram að hafa náið eftirlit með CML hjá þér áður, á meðan og eftir að þú hefur hætt á meðferð með Tasigna og getur sagt þér að byrja aftur að nota Tasigna ef sjúkdómsástand þitt gefur til kynna að það sé nauðsynlegt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfisins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar eða í meðallagi miklar og hverfa yfirleitt eftir nokkurra daga eða nokkurra vikna meðferð.

##### Sumar aukaverkanir gætu verið alvarlegar

- einkenni stoðkerfisverkja: verkir í liðum og vöðvum
- einkenni hjartasjúkdóma: brjóstverkur eða óþægindi fyrir brjósti, hár eða lágur blóðþrýstingur, óreglulegur hjartsláttur (hraður eða hægur), hjartsláttarónot (tilfinning um hraðan hjartslátt), yfirlið, bláleitar varir, tunga eða húð
- einkenni slagæðaþrengsla: verkur, óþægindi, máttleysi eða krampar í vöðvum í fótleggjum, sem getur verið vegna minnkaðs blóðflæðis, sár á fótleggjum eða handleggjum sem gróa hægt eða alls ekki og sjáanlegar breytingar á lit (blámi eða fölvi) eða hitastigi (kuldi) viðkomandi fótleggs, handleggs, taa eða fingra
- einkenni vanvirks skjaldkirtils: þyngdaraukning, þreyta, hármisur, vöðvaslappleiki, kuldatilfinning
- einkenni ofvirks skjaldkirtils: hraður hjartsláttur, útstæð augu, þyngdartap, þroti framan á hálsi
- einkenni nýrna- eða þvagsjúkdóma: þorsti, húðþurrkur, þirringur, dökkt þvag, minnkuð þvaglát, erfiðleikar og sársauki við þvaglát, ýkt þvaglátapörf, blóð í þvagi, óeðlilegur litur á þvagi
- einkenni hás blóðsykurs: óhóflegur þorsti, aukin þvaglát, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi, þreyta
- einkenni svima: sundl eða tilfinning um að allt hringsnúist
- einkenni brisbólgu: verulegir verkir í efri hluta (miðju eða vinstri hluta) kviðar
- einkenni húðsjúkdóma: sársaukafullir rauðir hnútar, verkur í húð, húðroði, húðflögnun eða blöðrur
- einkenni vökvasöfnunar: hröð þyngdaraukning, bjúgur á höndum, ökkulum, fótum eða í andliti
- einkenni mígrenis: verulegur höfuðverkur sem oft fylgir ógleði, uppköst og viðkvæmni fyrir ljósi
- einkenni blóðsjúkdóma: hiti, marblettir koma auðveldlega eða óútskýrðar blæðingar, verulegar eða tíðar sýkingar, óútskýrður slappleiki
- einkenni blóðtappa í bláæð: þroti eða verkur á ákveðnum stað í líkamanum
- einkenni sjúkdóma í taugakerfi: máttleysi eða lömum útlíma eða andlits, málörðugleikar, verulegur höfuðverkur, ofsjónir, ofskynjanir eða ofheyrnir, breytingar á sjón, meðvitundarleysi, ringlun, skortur á áttun, skjálfti, náladofi, verkur eða dofi í fingrum og tám
- einkenni lungnasjúkdóma: öndunarerfiðleikar eða sársaukafull öndun, hósti, surg með eða án hita, bjúgur á fótum eða fótleggjum
- einkenni sjúkdóma í meltingarfærum: kviðverkir, ógleði, blóðug uppköst, svartar eða blóðugar hægðir, hægðatregða, brjóstsviði, bakflæði, þaninn kviður
- einkenni lifrarsjúkdóma: gul húð og augu, ógleði, lystarleysi, dökkleitt þvag
- einkenni sýkingar í lifur: endurkoma (endurvirkjun) lifrarbólgu B sýkingar
- einkenni augnsjúkdóma: sjóntruflanir þ.m.t. þokusýn, tvísýni eða ljósblossar, minnkuð sjónskerpa eða sjóntap, blóðhlaupin augu, aukin viðkvæmni augna fyrir ljósi, verkur, roði, kláði eða erting í augum, augnþurrkur, þroti eða kláði í augnlokum
- einkenni ójafnvægis í blóðsöltum: ógleði, mæði, óreglulegur hjartsláttur, skýjað þvag, þreyta og/eða óþægindi í liðum í tengslum við óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum (t.d. mikið magn kalíums, þvagsýru og fosfórs og lítið magn kalsíums)

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef einhver af ofangreindum aukaverkunum kemur fram.

**Sumar aukaverkanir eru mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum

10 einstaklingum)

- niðurgangur
- höfuðverkur
- orkuleysi
- vöðvaverkir
- kláði, útbrot
- ógleði
- hægðatregða
- uppköst
- hármisur
- verkir í útlimum, verkir í beinum og verkir í hrygg þegar meðferð með Tassigna er hætt
- hægari vöxtur hjá börnum og unglíngum
- sýking í efri hluta öndunarvegs, þ.m.t. særindi í hálsi og nefrennsli eða nefstífla, hnerri fækkun blóðfrumna (rauðar blóðfrumur, blóðflögur) eða minnkun blóðrauða (hemóglóbíns)
- aukin blóðþéttni lípasa (briststarfsemi)
- aukin blóðþéttni bilirúbíns (lifrarstarfsemi)
- aukin blóðþéttni alanín-aminótransferasa (lifrarensím)

**Sumar aukaverkanir eru algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lungnabólga
- kviðverkur, magaþægindi eftir máltíðir, vindgangur, þrúttinn eða þaninn kviður
- beinverkir, vöðvakrampi
- verkir (þar með talið verkir í hálsi)
- húðþurrkur, þrymlabólur, minnkað húðskyn
- þyngdartap eða þyngdaraukning
- svefnleysi, þunglyndi, kvíði
- nætursviti, óhófleg svitamyndun
- almenn vanlíðan
- blóðnasir
- einkenni þvagsýrugigtar: verkir og þroti í liðum
- vangeta til að ná eða viðhalda stinngu getnaðarlíms
- flensulík einkenni
- særindi í hálsi
- berkjubólga
- eyrnaverkur, hljóð í eyrum (t.d. hringing, suð) sem ekki er af utanaðkomandi ástæðum (einnig kallað eyrnasuð)
- gyllinæð
- miklar tíðablæðingar
- kláði við hársykkina
- þruska í munni eða leggöngum
- einkenni tárubólgu; útfærð úr auga ásamt kláða, roða og þrota
- augnerting, rauð augu
- einkenni háþrýstings: hár blóðþrýstingur, höfuðverkur, sundl andlitsroði
- einkenni teppusjúkdóms í útlægum slagæðum: verkur, óþægindi, máttleysi eða krampar í vöðvum í fótleggjum, sem getur verið vegna minnkaðs blóðflæðis, sár á fótleggjum eða handleggjum sem gróa hægt eða alls ekki og sjáanlegar breytingar á lit (blámi eða fölvi) eða hitastigi (kuldi) viðkomandi fótleggs eða handleggs (hugsanleg einkenni stíflu í slagæð í viðkomandi fótlegg, handlegg, tám eða fingrum)
- mæði
- sár í munni ásamt bólgu í tannholdi (kallast einnig munnbólga)
- aukin blóðþéttni amýlása (briststarfsemi)
- aukin blóðþéttni kreatíníns (nýrnastarfsemi)
- aukin blóðþéttni alkalísks fosfatasa eða kreatínfosfókínasa
- aukin blóðþéttni aspartat-aminótransferasa (lifrarensím)
- aukin blóðþéttni gamma-glútamýltransferasa (lifrarensím)

- einkenni hvítfrumnaþæðar eða daufkýrningaþæðar: þækkun hvíttra blóðfrumna
- fjölgun blóðflagna eða hvíttra blóðfrumna í blóðinu
- lítið magn magnesíums, kalíums, natríums, kalsíums eða fosfórs í blóði
- aukið magn kalíums, kalsíums eða fosfórs í blóði
- aukið magn fitu (þar með talið kólesteróls) í blóðinu
- aukin blóðþéttni þvagsýru

**Sumar aukaverkanir eru sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ofnæmi (ofnæmi fyrir Tassigna)
- munnþurrkur
- verkir í brjóstum
- verkur eða óþægindi í síðum líkamans
- aukin matarlyst
- brjóstastækkun hjá karlmönnum
- herpesveirusýking
- stífleiki í vöðvum og liðum, þroti í liðum
- skynjun breytingar á líkamshita (þ.m.t. hitatilfinning, kuldatilfinning)
- truflun á bragðskyni
- tíð þvaglát
- einkenni bólgu í magaslímhúðinni: kviðverkur, ógleði, uppköst, niðurgangur, þaninn kviður
- minnisleysi
- húðbelgir, húðþynning eða þykkun húðar, þykkun í ysta lagi húðarinnar, mislitun húðar
- einkenni sóra: rauðir/silfurlitaðir flekkir þar sem húðin hefur þykknað
- aukið ljósnæmi húðar
- slæm heyrn
- bólgga í liðum
- þvagleki
- bólgga í þörmunum (kallast einnig garnar- og ristilbólga)
- graftarkýli í endaparmi
- þroti í geirvörtum
- einkenni heilkennis fótaóeirðar (óviðráðanleg þörf fyrir að hreyfa líkamshluta, venjulega fótleggi, sem fylgir óþægindatilfinning)
- einkenni sýklasóttar: hiti, brjóstverkur, aukin hjartsláttartíðni, mæði eða hröð öndun
- húðsýking (ígerð undir húð)
- vörtur
- fjölgun sérstakrar gerðar hvíttra blóðfrumna í blóðinu (kallast rauðkýrningar)
- einkenni eitilfrumnaþæðar: þækkun hvíttra blóðfrumna
- mikið magn kalkkirtilhormóns í blóðinu (hormón sem stjórnar magni kalks og fosfórs)
- mikið magn laktatdehýdrógenasa í blóði (ensím)
- einkenni lágs blóðsykurs: ógleði, aukin svitamyndun, slappleiki, sundl, skjálfti, höfuðverkur
- vökvaskortur
- óeðlilegt magn fitu í blóði
- ósjálfráður skjálfti
- einbeitingarskortur
- óþægileg eða óeðlileg tilfinning við snertingu (kallast einnig tilfinningatruflun)
- þreyta
- dofi eða náladofi í fingrum og tám (kallast einnig útlægur taugakvilli)
- lömun í einhverjum vöðva í andliti
- rauðir flekkir í augnhvítunni af völdum sprunginnar æðar (kallast einnig blæðing í táru)
- blóðhlaupin augu (kallast einnig augnblæðing)
- augnering
- einkenni hjartaáfalls (kallast einnig hjartadrep): skyndilegur þrýstingsbrjóstverkur, þreyta, óreglulegur hjartsláttur
- einkenni hjartaóhljóða: þreyta, óþægindi fyrir brjósti, vægur svimi, brjóstverkur, hjartsláttarónot
- sveppasýking á fótum
- einkenni hjartabilunar; mæði, öndunarerfiðleikar í liggjandi stöðu, þroti á fótum eða fótleggjum
- verkur bak við bringubeinið (kallast einnig gollurshússbólga)

- einkenni háþrýstingskreppu: verulegur höfuðverkur, sundl, ógleði
- verkur og kraftleysi í fótlegg sem kemur fram við göngu (kallast einnig blóðþurrðarhelti)
- einkenni slagæðaþrenginga í útlimum: hugsanlega hár blóðþrýstingur, sársaukafullir krampar í annarri eða báðum mjöðmum, lærum eða kálfavöðvum eftir ákveðnar athafnir eins og göngu eða göngu upp stiga, dofi eða kraftleysi í fótlegg
- marblettamyndun (án ástæðu)
- fitusöfnun í slagæðum sem getur valdið stíflu (kallast einnig slagæðarhersli)
- einkenni lágs blóðþrýstings (kallast einnig lágþrýstingur): vægur svimi, sundl eða yfirlið
- einkenni lungnabjúgs: mæði
- einkenni fleiðruvökva: vökvasöfnun milli vefjalaga sem umlykja lungun og brjóstholið (sem, ef alvarlegt, getur skert getu hjartans til að dæla blóði), brjóstverkur, hósti, hiksti, hröð öndun
- einkenni millivefslungnasjúkdóms; hósti, öndunarerfiðleikar, sársaukafull öndun
- einkenni verks í fleiðru: brjóstverkur
- einkenni brjósthimnubólgu: hósti, sársaukafull öndun
- rám rödd
- einkenni lungnaháþrýstings: hár blóðþrýstingur í slagæðum í lungunum
- hvæsandi öndun
- viðkvæmar tennur
- einkenni bólgu (kallast einnig tannholdsbólga): blæðing í tannholdi, aumt eða þrútið tannhold
- aukin blóðþéttni þvagefnis (nýrnastarfsemi)
- breytingar á próteinum í blóði (lítið magn glóbúlíns eða villiprótein til staðar)
- aukin blóðþéttni ótengds bilirúbíns
- aukin blóðþéttni trópóníns

#### **Sumar aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- roði og/eða þroti og hugsanlega húðflögnun í lófum og iljum (svokallað handa-fótaheilkenni)
- vörtur í munni
- spenna eða stífleiki í brjóstum
- bólga í skjaldkirtli (kallast einnig skjaldkirtilsbólga)
- skapbreytingar eða depurð
- einkenni afleiddrar kalkvakaofseytingar: bein- og liðverkir, mikil þvaglát, kviðverkur, slappleiki, þreyta
- einkenni slagæðaþrengingar í heila: sjóntap að hluta eða að öllu leiti í báðum augum, tvísýni, svimi (tilfinning um að allt hringsnúist), dofi eða náladofi, skert samhæfing, sundl eða ringlun þroti í heila (hugsanlega höfuðverkur og/eða breytingar á geðrænu ástandi)
- einkenni sjóntaugarþrota: þokusjón, sjóntap
- einkenni vanstarfsemi hjarta (minnkað útfallsbrot): þreyta, óþægindi fyrir brjósti, vægur svimi, verkur, hjartsláttarónot
- lág eða há gildi insúlíns í blóðinu (hormón sem stjórnar blóðsykursmagni)
- minnkuð blóðþéttni insúlín C peptíðs (briststarfsemi)
- skyndidauði

#### **Aðrar aukaverkanir sem hafa komið fram með óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):**

- einkenni vanstarfsemi hjarta (vanstarfsemi slegla): mæði, áreynsla í hvíld, óreglulegur hjartsláttur, óþægindi fyrir brjósti, vægur svimi, verkur, hjartsláttarónot, mikil þvaglát, þroti á fótum, ökkulum og kvið.

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Tassigna

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 30°C.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
- Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagur eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Tassigna inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nilotinib.
- Hvert 50 mg hart hylki inniheldur 50 mg af nilotinibi (sem hýdróklóríðeinhýdrat).  
Önnur innihaldsefni eru:  
Innihald hylkis: Laktósaeinhýdrat, crospovidon tegund A, poloxamer 188, vatnsfrí kísilkvoða, magnesium sterat  
Hylkisskel: Gelatína, títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172)  
Merkiblek: Shellac (E904), svart járnnoxíð (E172), própýlen glýkól, ammóníumhýdroxíð
- Hvert 150 mg hart hylki inniheldur 150 mg af nilotinibi (sem hýdróklóríðeinhýdrat).  
Önnur innihaldsefni eru:  
Innihald hylkis: Laktósaeinhýdrat, crospovidon tegund A, poloxamer 188, vatnsfrí kísilkvoða, magnesium sterat  
Hylkisskel: Gelatína, títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172)  
Merkiblek: Shellac (E904), svart járnnoxíð (E172), n-butyl alkóhól, própýlen glýkól, úrvatnað alkóhól, isopropyl alkóhól, ammóníumhýdroxíð
- Hvert 200 mg hart hylki inniheldur 200 mg af nilotinibi (sem hýdróklóríðeinhýdrat).  
Önnur innihaldsefni eru:  
Innihald hylkis: Laktósaeinhýdrat, crospovidon tegund A, poloxamer 188, vatnsfrí kísilkvoða, magnesium sterat  
Hylkisskel: Gelatína, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172)  
Merkiblek: Shellac (E904), úrvatnað alkóhól, isopropyl alkóhól, butyl alkóhól, própýlen glýkól, sterk ammoníak lausn, natríumhýdroxíð, rautt járnnoxíð (E172)

### Lýsing á útliti Tassigna og pakkningastærðir

Tassigna 50 mg er í hörðum hylkjum. Hörðu hylkin eru rauð/fölgul. Svört áletrun er stimpluð á hvert hart hylki („NVR/ABL“).

Tassigna 150 mg er í hörðum hylkjum. Hörðu hylkin eru rauð. Svört áletrun er stimpluð á hvert hart hylki („NVR/BCR“).

Tassigna 200 mg er í hörðum hylkjum. Hörðu hylkin eru fölgul. Rauð áletrun er stimpluð á hvert hart hylki („NVR/TKI“).

Tassigna 50 mg hörð hylki eru fánleg í pakkningu sem inniheldur 120 hörð hylki (3 pakkningar sem hver inniheldur 40 hörð hylki).

Tassigna 150 mg hörð hylki eru fánleg í pakkningum sem innihalda 28 eða 40 hörð hylki og í fjölpakkningum sem innihalda 112 hörð hylki (samanstanda af 4 öskjum, sem hver inniheldur 28 hörð hylki), 120 hörð hylki (samanstanda af 3 öskjum, sem hver inniheldur 40 hörð hylki) eða 392 hörð hylki (samanstanda af 14 öskjum, sem hver inniheldur 28 hörð hylki).



Tasigna 200 mg hörð hylki eru fáanleg í umslagi sem inniheldur 28 hörð hylki og í öskju sem inniheldur 28 eða 40 hörð hylki. Tasigna er einnig fáanlegt í fjölpakkningum sem innihalda 112 hörð hylki (samanstanda af 4 umslögum, sem hvert inniheldur 28 hörð hylki), 112 hörð hylki (samanstanda af 4 öskjum, sem hver inniheldur 28 hörð hylki), 120 hörð hylki (samanstanda af 3 öskjum, sem hver inniheldur 40 hörð hylki) eða 392 hörð hylki (samanstanda af 14 öskjum, sem hver inniheldur 28 hörð hylki).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar hérlendis.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Þýskaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður****Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.