

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tasigna 50 mg harde capsules  
Tasigna 150 mg harde capsules  
Tasigna 200 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Tasigna 50 mg harde capsules

Eén harde capsule bevat 50 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).

#### *Hulpstof met bekend effect*

Eén harde capsule bevat 39,03 mg lactosemonohydraat.

### Tasigna 150 mg harde capsules

Eén harde capsule bevat 150 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).

#### *Hulpstof met bekend effect*

Eén harde capsule bevat 117,08 mg lactosemonohydraat.

### Tasigna 200 mg harde capsules

Eén harde capsule bevat 200 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).

#### *Hulpstof met bekend effect*

Eén harde capsule bevat 156,11 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

### Tasigna 50 mg harde capsules

Wit tot geel poeder in lichtgele ondoorzichtige harde gelatine capsules met een rode ondoorzichtige dop, maat 4 met zwarte radiale bedrukking “NVR/ABL” op de dop.

### Tasigna 150 mg harde capsules

Wit tot geel poeder in rode ondoorzichtige harde gelatine capsules, maat 1 met zwarte axiale bedrukking “NVR/BCR”.

### Tasigna 200 mg harde capsules

Wit tot geel poeder in lichtgele ondoorzichtige harde gelatine capsules, maat 0 met rode axiale bedrukking “NVR/TKI”.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Tasigna is geïndiceerd voor de behandeling van:

- volwassen en pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoompositieve chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase,
- volwassen patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve CML in de chronische fase of acceleratiefase die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen waaronder imatinib. Gegevens op het gebied van de werkzaamheid bij patiënten met CML in blastaire crisis zijn niet beschikbaar,
- pediatrische patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve CML in de chronische fase die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen, waaronder imatinib.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van CML-patiënten.

#### Dosering

De behandeling moet voortgezet worden zolang er klinisch voordeel waargenomen wordt of totdat onacceptabele toxiciteit zich voordoet.

Indien een dosis wordt vergeten, dient de patiënt geen aanvullende dosis, maar de gebruikelijke voorgeschreven volgende dosis te nemen.

#### Dosering voor volwassen patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve CML

De aanbevolen dosering is:

- 300 mg tweemaal daags voor nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase,
- 400 mg tweemaal daags voor patiënten met CML in de chronische fase of acceleratiefase die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen.

#### Dosering voor pediatrische patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve CML

De dosering bij pediatrische patiënten is gepersonaliseerd en gebaseerd op de lichaamsoppervlakte ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). De aanbevolen dosis van nilotinib is  $230 \text{ mg}/\text{m}^2$  tweemaal daags, afgerond naar de dichtstbijzijnde 50 mg dosis (tot een maximale enkelvoudige dosis van 400 mg) (zie Tabel 1). De verschillende sterktes van Tasigna harde capsules kunnen gecombineerd worden om de gewenste dosis te bereiken.

Er is geen ervaring met het behandelen van pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar over nieuw gediagnosticeerde patiënten jonger dan 10 jaar en er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot imatinib-resistente of -intolerante pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar.

**Tabel 1 Doseringschema voor nilotinib, 230 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags voor pediatrische patiënten**

Lichaamsoppervlakte	Dosering in mg (tweemaal daags)
Tot 0,32 m <sup>2</sup>	50 mg
0,33 – 0,54 m <sup>2</sup>	100 mg
0,55 – 0,76 m <sup>2</sup>	150 mg
0,77 – 0,97 m <sup>2</sup>	200 mg
0,98 – 1,19 m <sup>2</sup>	250 mg
1,20 – 1,41 m <sup>2</sup>	300 mg
1,42 – 1,63 m <sup>2</sup>	350 mg
≥1,64 m <sup>2</sup>	400 mg

Volwassen Philadelphia-chromosoompositieve CML-patiënten in de chronische fase die behandeld zijn met nilotinib als eerstelijnsbehandeling en die een aanhoudende diepe moleculaire respons (MR4.5) hebben bereikt

Stoppen met de behandeling kan overwogen worden bij geschikte volwassen Philadelphia-chromosoompositieve (Ph+) CML-patiënten in de chronische fase die gedurende ten minste 3 jaar behandeld zijn met nilotinib 300 mg tweemaal daags en in geval van een diepe moleculaire respons gedurende minimaal één jaar direct voorafgaand aan het stoppen van de behandeling. Het stoppen van de behandeling met nilotinib mag alleen geïnitieerd worden door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met CML (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij geschikte patiënten die stoppen met de behandeling met nilotinib moeten de BCR-ABL transcriptwaarde en het complete bloedbeeld met differentiatie maandelijks gecontroleerd worden gedurende één jaar, vervolgens iedere 6 weken gedurende het tweede jaar en daarna iedere 12 weken. BCR-ABL bepalingen moeten uitgevoerd worden met een kwantitatieve diagnostische test die gevalideerd is om moleculaire responswaarden op de internationale schaal (IS) te meten met een gevoeligheid van ten minste MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS).

Bij patiënten die de MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS), maar niet de MMR (MMR=BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) verliezen gedurende de behandelingsvrije fase moet de BCR-ABL transcriptwaarde iedere 2 weken worden gecontroleerd tot de BCR-ABL waarde weer tussen de MR4 en MR4.5 uitkomt. Patiënten die een BCR-ABL waarde tussen MMR en MR4 hebben gedurende ten minste 4 opeenvolgende bepalingen, kunnen terugkeren naar het oorspronkelijke controleschema.

Patiënten die een MMR verliezen moeten opnieuw met een behandeling starten binnen 4 weken vanaf het moment dat verlies van remissie vastgesteld is. Een behandeling met nilotinib moet opnieuw gestart worden met 300 mg tweemaal daags of met een lagere dosering van 400 mg eenmaal daags als de patiënt een doseringsverlaging had voorafgaand aan het stoppen van de behandeling. Bij patiënten die opnieuw starten met een behandeling met nilotinib moet de BCR-ABL transcriptwaarde maandelijks worden gecontroleerd tot opnieuw een MMR wordt vastgesteld en daarna iedere 12 weken (zie rubriek 4.4).

Volwassen Philadelphia-chromosoompositieve CML-patiënten in de chronische fase die een aanhoudende diepe moleculaire respons (MR4.5) hebben bereikt met nilotinib na eerdere imatinib-therapie

Stoppen met de behandeling kan overwogen worden bij geschikte volwassen Philadelphia-chromosoompositieve CML-patiënten in de chronische fase die gedurende ten minste 3 jaar behandeld zijn met nilotinib en indien er minimaal één jaar een diepe moleculaire respons is, direct voorafgaand aan het stoppen van de behandeling. Het stoppen van de behandeling met nilotinib mag alleen geïnitieerd worden door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met CML (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij geschikte patiënten die stoppen met de behandeling met nilotinib moeten de BCR-ABL transcriptwaarde en een compleet bloedbeeld met differentiatie maandelijks bepaald worden gedurende één jaar, vervolgens iedere 6 weken gedurende het tweede jaar en daarna iedere 12 weken. BCR-ABL bepalingen moeten uitgevoerd worden met een kwantitatieve diagnostische test die gevalideerd is om moleculaire responswaarden op de internationale schaal (IS) te meten met een gevoeligheid van ten minste MR4.5 ( $BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$  IS).

Patiënten met een bevestigd verlies van MR4 ( $MR4=BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$  IS) gedurende de behandelingsvrije fase (twee opeenvolgende bepalingen met een tussenpoos van ten minste 4 weken die verlies van MR4 laten zien) of een verlies van “major” moleculaire respons ( $MMR=BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$  IS) moeten opnieuw starten met een behandeling binnen 4 weken vanaf het moment dat het verlies van remissie vastgesteld is. Nilotinib moet opnieuw gestart worden met of 300 of 400 mg tweemaal daags. Bij patiënten die opnieuw starten met een behandeling met nilotinib moet de BCR-ABL transcriptwaarde maandelijks worden bepaald tot een herstel van de eerdere “major” moleculaire respons of MR4 wordt vastgesteld en daarna iedere 12 weken (zie rubriek 4.4).

### Dosisaanpassingen of -wijzigingen

Het kan nodig zijn Tasigna tijdelijk te staken en/of de dosis ervan te verlagen vanwege hematologische bijwerkingen (neutropenie, trombocytopenie), die geen verband houden met de onderliggende leukemie (zie Tabel 2).

**Tabel 2 Dosisaanpassingen voor neutropenie en trombocytopenie**

Volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase bij 300 mg tweemaal daags en imatinib-resistente of -intolerante CML in de chronische fase bij 400 mg tweemaal daags	ANC* <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l en/of bloedplaatjes aantal <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Behandeling met nilotinib moet worden onderbroken en het bloedbeeld gecontroleerd.</li><li>2. Behandeling moet worden hervat binnen 2 weken met de voorgaande dosis indien ANC &gt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l en/of plaatjes &gt;50 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>3. Indien bloedtellingen laag blijven, kan een dosisverlaging naar 400 mg eenmaal daags nodig zijn.</li></ol>
Volwassen patiënten met imatinib-resistente of -intolerante CML in de acceleratiefase bij 400 mg tweemaal daags	ANC* <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l en/of bloedplaatjes aantal <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Behandeling met nilotinib moet worden onderbroken en het bloedbeeld gecontroleerd.</li><li>2. Behandeling moet worden hervat binnen 2 weken met de voorgaande dosis indien ANC &gt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l en/of plaatjes &gt;20 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>3. Indien bloedtellingen laag blijven, kan een dosisverlaging naar 400 mg eenmaal daags nodig zijn.</li></ol>
Pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase bij 230 mg/m <sup>2</sup> tweemaal daags en imatinib-resistente of -intolerante CML in de chronische fase bij 230 mg/m <sup>2</sup> tweemaal daags	ANC* <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l en/of bloedplaatjes aantal <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Behandeling met nilotinib moet worden onderbroken en het bloedbeeld gecontroleerd.</li><li>2. Behandeling moet worden hervat binnen 2 weken met de voorgaande dosis indien ANC &gt;1,5 x 10<sup>9</sup>/l en/of plaatjes &gt;75 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>3. Indien bloedtellingen laag blijven, kan een dosisverlaging naar 230 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags nodig zijn.</li><li>4. Indien deze bijwerking zich voordoet na dosisreductie, dient het stopzetten van de behandeling overwogen te worden.</li></ol>

\*ANC = absoluut aantal neutrofielen

Indien zich klinisch significante matige of ernstige niet-hematologische toxiciteit ontwikkelt, moet de toediening worden onderbroken en moet de patiënt opgevolgd en adequaat behandeld worden. Indien de voorafgaande dosis 300 mg tweemaal daags was bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase, of 400 mg tweemaal daags bij volwassen patiënten met imatinib-resistente of -intolerante CML in de chronische of acceleratiefase, of 230 mg/m<sup>2</sup> bij pediatrische patiënten, kan deze worden hervat met 400 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten en 230 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags bij pediatrische patiënten zodra de toxiciteit is verdwenen. Indien de voorafgaande dosis 400 mg eenmaal daags was bij volwassen patiënten of 230 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags bij pediatriche patiënten, moet de behandeling gestopt worden. Indien klinisch van toepassing, moet het opnieuw verhogen van de dosis naar de startdosering van 300 mg tweemaal daags bij nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten met CML in de chronische fase, of naar 400 mg tweemaal daags bij volwassen patiënten met imatinib-resistente of -intolerante CML in de chronische of acceleratiefase, of naar 230 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags bij pediatriche patiënten overwogen worden.

Verhoogd serumlipase: bij ernstige tot levensbedreigende (graad 3-4) serumlipasestijgingen moet de dosis bij volwassen patiënten worden verlaagd naar 400 mg eenmaal daags of moet de dosis worden onderbroken. Bij pediatrische patiënten moet de behandeling onderbroken worden totdat de bijwerking verminderd is tot graad  $\leq 1$ . Vervolgens, als de voorafgaande dosis 230 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags was, kan de behandeling hervat worden met 230 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags. Indien de voorafgaande dosis 230 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags was dient de behandeling gestopt te worden. Serumlipasespiegels moeten maandelijks worden bepaald of indien klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

Verhoogde bilirubine en levertransaminases: bij ernstige tot levensbedreigende (graad 3-4) stijgingen van bilirubine en levertransaminases bij volwassen patiënten moet de dosis worden verlaagd naar 400 mg eenmaal daags of moet de dosis worden onderbroken. Voor graad  $\geq 2$  bilirubineverhogingen of graad  $\geq 3$  levertransaminaseverhogingen bij pediatrische patiënten moet de behandeling onderbroken worden totdat de spiegels verlaagd zijn tot graad  $\leq 1$ . Daarna, indien de voorafgaande dosis 230 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags was, kan de behandeling hervat worden met 230 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags. Als de voorafgaande dosis 230 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags was en het herstel tot graad  $\leq 1$  langer dan 28 dagen duurt, dient de behandeling gestopt te worden. Bilirubine en levertransaminases moeten maandelijks worden bepaald of indien klinisch geïndiceerd.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Ongeveer 12% van de personen in het fase III-onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase en ongeveer 30% van de personen in het fase II-onderzoek bij patiënten met imatinib-resistente of -intolerante CML in de chronische fase of acceleratiefase waren 65 jaar of ouder. Er zijn geen grote verschillen waargenomen met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten  $\geq 65$  jaar vergeleken met volwassenen van 18 tot 65 jaar.

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Aangezien nilotinib en haar metabolieten niet via de nieren worden uitgescheiden, is een afname in de totale lichaamsklaring niet te verwachten bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

#### *Leverfunctiestoornis*

Leverfunctiestoornissen hebben een bescheiden effect op de farmacokinetiek van nilotinib. Dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Patiënten met leverfunctiestoornissen moeten echter met voorzichtigheid worden behandeld (zie rubriek 4.4).

#### *Hartaandoeningen*

Bij de klinische onderzoeken werden patiënten met ongecontroleerde of significante hartaandoeningen (bijv. recent myocardinfarct, congestief hartfalen, instabiele angina pectoris of klinisch significante bradycardie) uitgesloten van deelname. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met relevante hartaandoeningen (zie rubriek 4.4).

Verhoogde totale serumcholesterolspiegels zijn beschreven bij behandeling met nilotinib (zie rubriek 4.4). Lipidenprofielen moeten bepaald worden voorafgaand aan de nilotinib therapie, 3 en 6 maanden na start van de behandeling, en ten minste jaarlijks tijdens chronische behandeling.

Verhoogde bloedglucosespiegels zijn beschreven bij behandeling met nilotinib (zie rubriek 4.4). Bloedglucosespiegels moeten bepaald worden voorafgaand aan de nilotinibtherapie en gecontroleerd worden tijdens behandeling.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Tasigna zijn vastgesteld bij pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar oud met Philadelphia-chromosoompositieve CML in de chronische fase (zie rubrieken 4.8, 5.1, en 5.2). Er is geen ervaring bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar, of bij pediatrische patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve CML in de geaccelereerde fase of in blastaire crisis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over nieuw gediagnostiseerde patiënten jonger dan 10 jaar, en er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot imatinib-resistente of -intolerante pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar.

### Wijze van toediening

Tasigna moet tweemaal daags worden ingenomen, met een tussenpoos van ongeveer 12 uur, en mag niet met voedsel worden ingenomen. De harde capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water. 2 uur vóór inname van de dosis en ten minste 1 uur nadat de dosis is ingenomen mag geen voedsel worden genuttigd.

Voor patiënten die niet in staat zijn om harde capsules door te slikken, kan de inhoud van elke harde capsule gedispergeerd worden in één theelepel appelmoes die onmiddellijk moet worden ingenomen. Er mag niet meer dan één theelepel appelmoes en geen ander voedsel dan appelmoes worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Myelosuppressie

Behandeling met nilotinib is geassocieerd met (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria graad 3 en 4) trombocytopenie, neutropenie en anemie. Deze bijwerkingen treden vaker op bij patiënten met CML die resistent of intolerant zijn voor imatinib, in het bijzonder bij patiënten met CML in de acceleratiefase. Een compleet bloedbeeld moet elke twee weken worden bepaald gedurende de eerste 2 maanden en vervolgens iedere maand of op klinische indicatie. Myelosuppressie was in het algemeen omkeerbaar en doorgaans goed behandelbaar door tijdelijk staken van Tasigna of door dosisverlaging (zie rubriek 4.2).

#### QT-intervalverlenging

Er is aangetoond dat nilotinib op een concentratieafhankelijke wijze de cardiale ventriculaire repolarisatie verlengt, zoals gemeten aan de hand van het QT-interval op het oppervlakte ECG, bij zowel volwassen als pediatrische patiënten.

In het fase III-onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase, die 300 mg nilotinib tweemaal daags kregen, was de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de gemiddelde duur van het QTcF interval bij “steady state” 6 msec. Geen van de patiënten had een QTcF >480 msec. Er werden geen torsade de pointes waargenomen.

In het fase II-onderzoek bij patiënten met imatinib-resistente en -intolerante CML in de chronische of acceleratiefase, die 400 mg nilotinib tweemaal daags kregen, was de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de gemiddelde duur van het QTcF interval bij “steady state” respectievelijk 5 en 8 msec. QTcF van >500 msec werd waargenomen bij <1% van deze patiënten. In klinische onderzoeken werden geen torsade de pointes waargenomen.



Bij een onderzoek met gezonde vrijwilligers met blootstellingen die vergelijkbaar waren met de blootstellingen zoals waargenomen bij patiënten, was de gemiddelde duur van QTcF intervalverandering ten opzichte van de uitgangswaarde 7 msec (CI ± 4 msec), gecorrigeerd voor het gemiddelde placebo effect. Niemand had een QTcF >450 msec. Bovendien werden geen klinisch relevante aritmieën waargenomen tijdens de uitvoering van het onderzoek. Vooral van belang is dat er geen episodes van torsade de pointes (van voorbijgaande of aanhoudende aard) zijn waargenomen.

Significante verlenging van het QT-interval kan optreden wanneer nilotinib niet op de juiste wijze wordt ingenomen met krachtige CYP3A4 remmers en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het potentieel hebben om het QT-interval te verlengen en/of voedsel (zie rubriek 4.5). De aanwezigheid van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie kan dit effect verder versterken. Verlenging van het QT-interval kan patiënten blootstellen aan het risico op een fatale afloop.

Tasigna moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een verlenging van het QTc-interval hebben of die een significant risico hebben op de ontwikkeling ervan, zoals degenen:

- met congenitaal lange QT-verlenging
- met ongecontroleerde of significante hartaandoening, waaronder recent myocardinfarct, congestief hartfalen, instabiele angina pectoris of klinisch significante bradycardie.
- die antiarrhythmica krijgen of andere geneesmiddelen die leiden tot QT-verlenging.

Zorgvuldige controle van effecten op het QTc interval is wenselijk en een ECG uitgangswaarde is aanbevolen voordat de behandeling met nilotinib wordt gestart en indien klinisch geïndiceerd. Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie moeten worden gecorrigeerd voordat Tasigna wordt toegediend, en moeten periodiek worden gecontroleerd tijdens de therapie.

#### Plotselinge dood

Gevallen van plotselinge dood zijn soms (0,1 tot 1%) gemeld bij patiënten met imatinib-resistente of -intolerante CML in de chronische fase of acceleratiefase, met een medisch verleden van hartaandoeningen of met significante cardiale risicofactoren. Comorbiditeiten naast de onderliggende maligniteit kwamen ook frequent voor net als gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen. Afwijkingen van de ventriculaire repolarisatie waren mogelijk bijdragende factoren. Er werden geen gevallen van plotselinge dood gemeld in het fase III-onderzoek bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase.

#### Vochtretentie en oedeem

Ernstige vormen van geneesmiddelgerelateerde vochtretentie, zoals pleurale effusie, pulmonair oedeem en pericardiale effusie, werden soms (0,1% tot 1%) gezien in een fase III-studie bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten. Vergelijkbare voorvallen werden gezien in postmarketing-meldingen. Een onverwachte snelle gewichtstoename moet zorgvuldig worden onderzocht. Als tijdens de behandeling met nilotinib tekenen van ernstige vochtretentie optreden, dan moet de etiologie beoordeeld worden en moeten patiënten overeenkomstig behandeld worden (zie rubriek 4.2 voor instructies om niet-hematologische bijwerkingen te behandelen).

## Cardiovasculaire bijwerkingen

Cardiovasculaire bijwerkingen werden gemeld in een gerandomiseerde fase III-studie bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten en gezien in postmarketing-meldingen. In deze klinische studie, met een mediane therapieduur van 60,5 maanden, omvatten de graad 3-4 cardiovasculaire bijwerkingen perifere arteriële occlusieve ziekte (1,4% en 1,1% bij respectievelijk tweemaal daags 300 mg en 400 mg nilotinib), ischemische hartziekte (2,2% en 6,1% bij respectievelijk tweemaal daags 300 mg en 400 mg nilotinib) en ischemische cerebrovasculaire voorvallen (1,1% en 2,2% bij respectievelijk tweemaal daags 300 mg en 400 mg nilotinib). Patiënten moet worden geadviseerd om direct medische hulp te zoeken als ze acute tekenen of klachten van cardiovasculaire bijwerkingen ervaren. De cardiovasculaire status van patiënten moet beoordeeld worden en cardiovasculaire risicofactoren moeten gecontroleerd en actief behandeld worden tijdens nilotinib therapie volgens standaard richtlijnen. Er moet een geschikte therapie worden voorgeschreven om cardiovasculaire risicofactoren te behandelen (zie rubriek 4.2 voor instructies om niet-hematologische bijwerkingen te behandelen).

## Hepatitis B-reactivering

Reactivering van hepatitis B bij patiënten die chronisch drager van dit virus zijn, is voorgekomen nadat deze patiënten BCR-ABL-tyrosinekinaseremmers hadden gekregen. In sommige gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop.

Voorafgaand aan een behandeling met nilotinib, dienen patiënten te worden getest op een HBV-infectie. Specialisten op het gebied van leveraandoeningen en de behandeling van hepatitis B dienen te worden geraadpleegd, voordat er wordt begonnen met een behandeling bij patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (inclusief degenen met een actieve aandoening) en bij patiënten die positief testen op een HBV-infectie gedurende de behandeling. HBV-dragers voor wie een behandeling met nilotinib noodzakelijk is, dienen nauwkeurig te worden gevolgd op tekenen en symptomen van een actieve HBV-infectie gedurende de behandeling en tot enkele maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.8).

## Speciale controle van volwassen Ph+ CML-patiënten in de chronische fase die een aanhoudende diepe moleculaire respons hebben bereikt

### *Geschiktheid voor het stoppen van de behandeling*

Bij geschikte patiënten bij wie expressie van de typische BCR-ABL transcripten e13a2/b2a2 of e14a2/b3a2 is vastgesteld, kan stoppen van de behandeling overwogen worden. Patiënten moeten deze specifieke BCR-ABL transcripten hebben om kwantificering van BCR-ABL, beoordeling van de diepte van de moleculaire respons en vaststelling van een mogelijk verlies van moleculaire remissie na stoppen van de behandeling met nilotinib mogelijk te maken.

### *Controle van patiënten die met de behandeling zijn gestopt*

Bij patiënten die in aanmerking komen voor het stoppen met de behandeling moeten vaak BCR-ABL bepalingen worden uitgevoerd met een kwantitatieve diagnostische test die gevalideerd is om moleculaire responswaarden te meten met een gevoeligheid van ten minste MR4.5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032\%$  IS). BCR-ABL transcriptwaarden moeten beoordeeld worden voorafgaand aan en tijdens het stoppen van de behandeling (zie rubrieken 4.2 en 5.1)

Verlies van “major” moleculaire respons (MMR=BCR-ABL/ABL  $\leq$ 0,1% IS) bij CML-patiënten die nilotinib kregen als eerste- of tweedelijnsbehandeling of bevestigd verlies van MR4 (twee opeenvolgende bepalingen met een tussenpoos van ten minste 4 weken die verlies van MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL  $\leq$ 0,01% IS) laten zien) bij CML-patiënten die nilotinib kregen als tweedelijnsbehandeling, is de aanleiding om opnieuw te starten met de behandeling binnen 4 weken vanaf het moment dat het verlies van remissie geconstateerd is. Moleculair recidief kan optreden gedurende de behandelingsvrije fase en resultaten uit langetermijngegevens zijn nog niet beschikbaar. Het is daarom cruciaal om frequent BCR-ABL waarden en een compleet bloedbeeld met differentiatie te bepalen om mogelijk verlies van remissie te detecteren (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die drie maanden na herstart van de behandeling geen MMR bereiken moet de BCR-ABL mutatiestatus van het kinasedomein worden getest.

### Laboratoriumtesten en controles

#### *Bloedlipiden*

In een fase III-studie bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten werd bij 1,1% van de patiënten die behandeld werden met 400 mg nilotinib tweemaal daags een ernstige tot levensbedreigende (graad 3-4) verhoging gezien van totaal cholesterol. In de tweemaal daags 300 mg dosisgroep werden geen ernstige tot levensbedreigende (graad 3-4) cholesterolverhogingen gezien (zie rubriek 4.8). Controle van de lipidenprofielen voorafgaand aan behandeling met nilotinib, 3 en 6 maanden na start van de behandeling, en ten minste jaarlijks gedurende chronische behandeling, wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2). Als een HMG-CoA-reductaseremmer (een cholesterolverlagend middel) nodig is, raadpleeg dan rubriek 4.5 vóór het starten van een behandeling aangezien bepaalde HMG-CoA-reductaseremmers ook gemetaboliseerd worden via de CYP3A4-route.

#### *Bloedglucose*

In een fase III-studie bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten werd bij 6,9% en 7,2% van de patiënten die behandeld werden met 400 mg nilotinib tweemaal daags en 300 mg nilotinib tweemaal daags een ernstige tot levensbedreigende (graad 3-4) glucoseverhoging in het bloed gezien. Controle van het bloedglucoseprofiel voorafgaand aan behandeling met Tasigna en gedurende de behandeling, indien klinisch geïndiceerd, wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2). Indien de testresultaten een behandeling rechtvaardigen, moeten artsen hun lokale standaardpraktijken en richtlijnen voor behandeling volgen.

### Interacties met andere geneesmiddelen

De toediening van Tasigna met stoffen die sterke CYP3A4 remmers zijn (zoals, maar niet beperkt tot, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromycine, telithromycine, ritonavir) moet worden vermeden. Mocht behandeling met één van deze middelen nodig zijn, dan wordt aanbevolen om de behandeling met nilotinib, indien mogelijk, te onderbreken (zie rubriek 4.5). Indien tijdelijke onderbreking van de behandeling niet mogelijk is, is strenge controle van het individu op verlenging van het QT-interval aangewezen (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.2).

Gelijktijdig gebruik van nilotinib met geneesmiddelen die krachtige inductoren van CYP3A4 zijn (bijv. fenytoïne, rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid) kan de blootstelling aan nilotinib waarschijnlijk klinisch relevant verlagen. Daarom moet bij gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen met minder potentie voor CYP3A4 inductie worden gekozen, bij patiënten die nilotinib krijgen (zie rubriek 4.5).

### Effect van voedsel

Voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid van nilotinib. Tasigna mag niet samen met voedsel worden ingenomen (zie rubrieken 4.2 en 4.5) en moet 2 uur na een maaltijd worden ingenomen. Gedurende ten minste 1 uur nadat de dosis is ingenomen mag geen voedsel worden genuttigd. Grapefruit-/pompelmoessap en ander voedsel waarvan bekend is dat het CYP3A4 remt, moeten worden vermeden. Voor patiënten die niet in staat zijn om harde capsules door te slikken, kan de inhoud van elke harde capsule gedispergeerd worden in één theelepel appelmoes die onmiddellijk moet worden ingenomen. Er mag niet meer dan één theelepel appelmoes en geen ander voedsel dan appelmoes worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

### Leverfunctiestoornissen

Leverfunctiestoornissen hebben een bescheiden effect op de farmacokinetiek van nilotinib. Toediening van een enkelvoudige dosis van 200 mg nilotinib resulteerde in AUC-toenames met 35%, 35% en 19% bij personen met respectievelijk milde, gematigde en ernstige leverfunctiestoornissen, vergeleken met een controlegroep van personen met een normale leverfunctie. De voorspelde “steady-state”  $C_{max}$  van nilotinib nam toe met respectievelijk 29%, 18% en 22%. Bij de klinische onderzoeken werden patiënten met alaninetransaminase (ALAT) en/of aspartaattransaminase (ASAT)  $>2,5$  (of  $>5$ , indien gerelateerd aan ziekte) keer de bovengrens van de normaalwaarde en/of totale bilirubine  $>1,5$  keer de bovengrens van de normaalwaarde, uitgesloten van deelname. Het metabolisme van nilotinib is voornamelijk hepatisch. Patiënten met leverfunctiestoornissen zouden daarom een verhoogde blootstelling aan nilotinib kunnen hebben en moeten met voorzichtigheid worden behandeld (zie rubriek 4.2).

### Serumlipase

Stijgingen in serumlipase zijn waargenomen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis. Wanneer lipasestijgingen samengaan met buikklachten, moet de nilotinib behandeling worden onderbroken en moeten adequate diagnostische maatregelen worden overwogen om pancreatitis uit te sluiten.

### Totale gastrectomie

De biologische beschikbaarheid van nilotinib zou verminderd kunnen zijn bij patiënten met een totale gastrectomie (zie rubriek 5.2). Er dient te worden overwogen deze patiënten vaker te controleren.

### Tumorlyssyndroom

Vanwege het mogelijk voorkomen van tumorlyssyndroom (TLS) worden correctie van klinisch significante dehydratie en behandeling van hoge urinezuurwaarden aanbevolen vóór behandeling met nilotinib gestart wordt (zie rubriek 4.8).

### Lactose

Tasigna harde capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## Pediatrische patiënten

Afwijkende laboratoriumwaarden die wijzen op milde tot matige tijdelijke verhogingen van aminotransferases en totale bilirubine zijn waargenomen bij kinderen, vaker dan in volwassenen, wat wijst op een groter risico op hepatotoxiciteit bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.8). De leverfunctie (bilirubine- en levertransaminasewaardes) dient maandelijks of indien klinisch geïndiceerd gecontroleerd te worden. Verhogingen van bilirubine en levertransaminases dienen te worden behandeld door de behandeling met nilotinib tijdelijk te onderbreken, dosisreductie, en/of stoppen van nilotinib (zie rubriek 4.2). In een studie bij pediatrische CML-patiënten is groeivertraging vastgesteld bij patiënten behandeld met nilotinib (zie rubriek 4.8). Er wordt aanbevolen om de groei van pediatrische patiënten die met nilotinib worden behandeld nauwlettend te monitoren.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Tasigna kan worden gegeven in combinatie met hematopoëtische groeifactoren zoals erythropoëtine of granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF), indien klinisch geïndiceerd. Het kan worden gegeven met hydroxyureum of anagrelide, indien klinisch geïndiceerd.

Nilotinib wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd waarbij verwacht wordt dat CYP3A4 de belangrijkste factor is in het oxidatieve metabolisme. Nilotinib is ook een substraat voor de “multi-drug” effluxpomp, P-glycoproteïne (P-gp). Daarom kunnen de absorptie en de daaropvolgende eliminatie van systemisch geabsorbeerd nilotinib worden beïnvloed door actieve stoffen die invloed hebben op CYP3A4 en/of P-gp.

#### Actieve stoffen die de serumconcentraties van nilotinib kunnen verhogen

Gelijktijdige toediening van nilotinib met imatinib (een substraat en moderator van P-gp en CYP3A4), had een gering remmend effect op CYP3A4 en/of P-gp. De AUC van imatinib was toegenomen met 18% tot 39% en de AUC van nilotinib was toegenomen met 18% tot 40%. Het is onwaarschijnlijk dat deze veranderingen van klinisch belang zijn.

De blootstelling aan nilotinib bij gezonde vrijwilligers was verdrievoudigd bij gelijktijdige toediening van de krachtige CYP3A4 remmer ketoconazol. Gelijktijdige behandeling met krachtige CYP3A4 remmers, zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromycine en telithromycine moet daarom worden vermeden (zie rubriek 4.4). Verhoogde blootstelling aan nilotinib zou ook kunnen worden verwacht met matige CYP3A4 remmers. Het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen zonder of met weinig CYP3A4 remming moet worden overwogen.

#### Actieve stoffen die de serumconcentraties van nilotinib kunnen verlagen

Rifampicine, een krachtige CYP3A4 inductor, verlaagt de  $C_{max}$  van nilotinib met 64% en de AUC van nilotinib met 80%. Rifampicine en nilotinib mogen niet gelijktijdig worden gebruikt.

De gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid) kan de blootstelling aan nilotinib waarschijnlijk eveneens in klinisch relevante mate verlagen. Bij patiënten bij wie CYP3A4 inductoren zijn geïndiceerd, moeten andere middelen met een lager inductiepotentieel voor het enzym worden gekozen.

Nilotinib heeft een pH-afhankelijke oplosbaarheid met een lagere oplosbaarheid bij hogere pH. Bij gezonde personen behandeld met 40 mg esomeprazol eenmaal daags gedurende 5 dagen was de pH in de maag duidelijk gestegen, maar de absorptie van nilotinib was slechts matig verlaagd (27% afname in  $C_{max}$  en 34% afname in  $AUC_{0-\infty}$ ). Nilotinib kan indien nodig gelijktijdig gebruikt worden met esomeprazol of andere protonpompremmers.

Bij een onderzoek met gezonde vrijwilligers werd er geen significante verandering in de farmacokinetiek van nilotinib waargenomen wanneer een enkelvoudige dosis van 400 mg nilotinib 10 uur na en 2 uur voor famotidine werd toegediend. Zodoende mag, indien het gelijktijdig gebruik van een H<sub>2</sub>-receptorantagonist noodzakelijk wordt geacht, ongeveer 10 uur voor en ongeveer 2 uur na de dosis Tasigna een H<sub>2</sub>-receptorantagonist worden toegediend.

In dezelfde bovenstaande studie was er ook geen verandering in de farmacokinetiek van nilotinib na de toediening van een antacidum (aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide/simeticum) 2 uur voor of na een enkelvoudige dosis van 400 mg nilotinib. Zodoende mag, indien noodzakelijk, ongeveer 2 uur voor en ongeveer 2 uur na de dosis Tasigna een antacidum worden toegediend.

#### Actieve stoffen waarvan de systemische concentraties kunnen veranderen door nilotinib

*In vitro* is nilotinib een relatief sterke remmer van CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 en UGT1A1, met de laagste  $K_i$  waarde voor CYP2C9 ( $K_i=0,13$  microM).

In een geneesmiddeleninteractiestudie met gezonde vrijwilligers gaf een eenmalige dosis van 25 mg warfarine, een gevoelig CYP2C9 substraat, en een eenmalige dosis van 800 mg nilotinib, geen veranderingen in de farmacokinetische parameters van warfarine of de farmacodynamiek van warfarine welke is bepaald middels protrombinetijd (PT) en 'international normalised ratio' (INR). Er zijn geen steady state gegevens. Dit onderzoek suggereert dat een klinisch relevante geneesmiddeleninteractie tussen nilotinib en warfarine minder waarschijnlijk is tot een dosis van 25 mg warfarine. Aangezien steady state gegevens ontbreken, wordt de controle van farmacodynamische markers van warfarine (INR of PT) na de start van nilotinib therapie (ten minste gedurende de eerste 2 weken) aanbevolen.

Bij CML-patiënten verhoogde nilotinib, in een dosering van 400 mg tweemaal daags gedurende 12 dagen, de systemische blootstelling (AUC and  $C_{max}$ ) van oraal midazolam (een substraat van CYP3A4) met respectievelijk een factor 2,6 en een factor 2,0. Nilotinib is een matige CYP3A4-remmer. Als gevolg daarvan kan de systemische blootstelling van andere geneesmiddelen die voornamelijk via CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. bepaalde HMG-CoA-reductaseremmers), verhoogd worden als deze gelijktijdig met nilotinib worden toegediend. Geschikte controle en dosisaanpassing van geneesmiddelen, die substraten zijn van CYP3A4 en die een nauwe therapeutische index hebben (inclusief, maar niet uitsluitend alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, sirolimus en tacrolimus), kan nodig zijn als ze gelijktijdig met nilotinib worden toegediend.

De combinatie van nilotinib met statines die voornamelijk door CYP3A4 geëlimineerd worden kan het risico op statine-geïnduceerde myopathie, waaronder rabdomyolyse, verhogen.

#### Antiarrhythmica en andere actieve stoffen die het QT-interval kunnen verlengen

Nilotinib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die verlenging van het QT-interval hebben of kunnen ontwikkelen, zoals patiënten die worden behandeld met antiarrhythmica zoals amiodaron, disopyramide, procaïnamide, kinidine en sotalol of andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot QT-interval verlenging, zoals chloroquine, halofantrine, claritromycine, haloperidol, methadon en moxifloxacin (zie rubriek 4.4).

## Interacties met voedsel

De absorptie en biologische beschikbaarheid van nilotinib nemen toe wanneer het wordt ingenomen met voedsel, met een hogere serumconcentratie als gevolg (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2). Grapefruit-/pompelmoessap en ander voedsel waarvan bekend is dat het CYP3A4 remt, moet worden vermeden.

## Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met nilotinib en gedurende twee weken na het beëindigen van de behandeling.

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nilotinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Tasigna dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met nilotinib vereist. Als het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus.

Als een vrouw die behandeld wordt met nilotinib overweegt om zwanger te worden, dan kan overwogen worden te stoppen met de behandeling op basis van de selectiecriteria voor het stoppen met de behandeling zoals beschreven in de rubrieken 4.2 en 4.4. Er is een beperkt aantal gegevens over zwangerschappen bij patiënten terwijl er sprake is van een behandelingsvrije remissie (*treatment-free remission*, TFR). Als een zwangerschap gepland is tijdens de TFR-fase dan moet de patiënt geïnformeerd worden over de mogelijkheid te moeten herstarten met de behandeling met nilotinib gedurende de zwangerschap (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### Borstvoeding

Het is niet bekend of nilotinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat nilotinib in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Omdat een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet kan worden uitgesloten, mogen vrouwen geen borstvoeding geven gedurende de behandeling met Tasigna en gedurende twee weken na de laatste dosis.

### Vruchtbaarheid

Dierstudies lieten geen effect op de vruchtbaarheid zien bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Tasigna heeft geen of verwaarloosbare invloed op het vermogen om te rijden en of machines te bedienen. Het is echter aanbevolen dat patiënten die duizeligheid, vermoeidheid, visuele stoornissen of andere bijwerkingen ervaren, die mogelijk invloed hebben op het vermogen om veilig te rijden of machines te bedienen, deze activiteiten staken zolang de bijwerkingen aanwezig zijn (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de samengevoegde gegevens van 3.422 patiënten behandeld met Tasigna in 13 klinische onderzoeken betreffende de goedgekeurde indicaties: volwassenen en pediatrie patiënten met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoompositieve chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase (5 klinische onderzoeken met 2.414 patiënten), volwassen patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve CML in de chronische fase of acceleratiefase die resistent of intolerant waren voor eerder toegediende geneesmiddelen waaronder imatinib (6 klinische onderzoeken met 939 patiënten) en pediatrie patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve CML in de chronische fase die resistent of intolerant waren voor eerder toegediende geneesmiddelen, waaronder imatinib (2 klinische onderzoeken met 69 patiënten). Deze samengevoegde gegevens vertegenwoordigen een blootstelling van 9.039,34 patiëntjaren.

Het veiligheidsprofiel van nilotinib is vergelijkbaar voor alle indicaties.

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie  $\geq 15\%$ ) uit de samengevoegde veiligheidsgegevens waren: rash (26,4%), bovenste-luchtweginfectie (inclusief faryngitis, nasofaryngitis, rinitis) (24,8%), hoofdpijn (21,9%), hyperbilirubinemie (inclusief verhoogd bloedbilirubine) (18,6%), artralgie (15,8%), vermoeidheid (15,4%), nausea (16,8%), pruritus (16,7%) en trombocytopenie (16,4%).

### Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en postmarketing-meldingen (Tabel 3) worden weergegeven per MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 3 Bijwerkingen**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Bovenste-luchtweginfectie (inclusief faryngitis, nasofaryngitis, rinitis)
Vaak:	Folliculitis, bronchitis, candidiasis (inclusief orale candidiasis), pneumonie, gastro-enteritis, urineweginfectie
Soms:	Herpesvirusinfectie, anaal abces, candidiasis (candida-infectie), furunkel, sepsis, subcutaan abces, tinea pedis
Zelden:	Hepatitis B-reactivering
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	
Soms:	Huidpapilloom
Zelden:	Oraal papilloom, paraproteïnemie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Anemie, trombocytopenie
Vaak:	Leukopenie, leukocytose, neutropenie, trombocytemie
Soms:	Eosinofilie, febriële neutropenie, lymfopenie, pancytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms:	Overgevoeligheid
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Groeivertraging
Vaak:	Hypothyreoïdie
Soms:	Hyperthyreoïdie
Zelden:	Secundaire hyperparathyreoïdie, thyreoïditis



<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak:	Verstoorde elektrolytenbalans (inclusief hypomagnesiëmie, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypocalciëmie, hypercalciëmie, hyperfosfatemie), diabetes mellitus, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, verminderde eetlust, jicht, hyperurikemie, hypofosfatemie (inclusief verlaagd bloedfosfaat)
Soms:	Dehydratie, toegenomen eetlust, dyslipidemie, hypoglykemie
Zelden:	Eetluststoornis, tumorlysisyndroom
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak:	Depressie, slapeloosheid, angst
Soms:	Amnesie, verwarde toestand, desoriëntatie
Zelden:	Dysforie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Hoofdpijn
Vaak:	Duizeligheid, hypo-esthesie, paresthesie, migraine
Soms:	Cerebrovasculair accident, intracraniale/-cerebrale bloeding, ischemische beroerte, "transient ischaemic attack", herseninfarct, bewustzijnsverlies (inclusief syncope), tremor, aandachtsstoornis, hyperesthesie, dysesthesie, lethargie, perifere neuropathie, restless legs-syndroom, aangezichtsverlamming
Zelden:	Basilarisstenose, hersenoedeem, neuritis optica
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak:	Conjunctivitis, droge ogen (inclusief xeroftalmie), oogirritatie, hyperemie (scleraal, conjunctivaal, oculair), gezichtsvermogen wazig
Soms:	Visusstoornis, conjunctivale bloeding, vermindering in gezichtsscherpte, ooglidoeedeem, blefaritis, fotopsie, allergische conjunctivitis, diplopie, oogbloeding, pijn in het oog, oogpruritus, oogzwellings, oogoppervlakaandoening, periorbitaal oedeem, fotofobie
Zelden:	Chorioretinopathie, papiloedeem
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Vaak:	Vertigo, oorpijn, oorsuizen
Soms:	Gehoorstooris (hypoacusis)
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak:	Angina pectoris, aritmie (inclusief atrioventriculair blok, cardiaal fladderen, ventriculaire extrasystolen, tachycardie, boezemfibrilleren, bradycardie), palpities, verlengd QT-interval op electrocardiogram, coronaire vaatziekten
Soms:	Myocardinfarct, hartgeruis, pericardiale effusie, hartfalen, diastolische disfunctie, linkerbundeltakblok, pericarditis
Zelden:	Cyanose, verlaagde ejectiefractie
Niet bekend:	Ventriculaire disfunctie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak:	Hypertensie, flushing, perifere arteriële occlusieve ziekte
Soms:	Hypertensieve crisis, claudicatio intermittens, stenose van perifere arterie, hematoom, arteriosclerose, hypotensie, trombose
Zelden:	Shock hemorragisch
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Hoest
Vaak:	Dyspneu, inspanningsdyspneu, bloedneus, orofaryngeale pijn
Soms:	Pulmonaal oedeem, pleurale effusie, interstitiële longziekte, pleurapijn, pleuritis, irritatie van de keel, dysfonie, pulmonale hypertensie, piepen
Zelden:	Faryngolaryngeale pijn



<b>Onderzoeken</b>	
Zeer vaak:	Verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd lipase
Vaak:	Verlaagd hemoglobine, verhoogd bloedamylase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd bloedalkalinefosfatase, verhoogd gamma-glutamyltransferase, verhoogd bloedcreatininefosfokinase, afgenomen gewicht, toegenomen gewicht, verhoogd creatinine, verhoogd totaal cholesterol
Soms:	Verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogd bloedureum, verhoogd bloedbilirubine niet-geconjugeerd, verhoogd bloedparathyreoïdhormoon, verhoogde bloedtriglyceriden, verlaagde globulinen, verhoogd cholesterol-lipoproteïne (zowel 'low density' als 'high density'), verhoogd troponine
Zelden:	Verlaagd bloedglucose, verlaagd bloedinsuline, verhoogd bloedinsuline verlaagd insuline C-peptide

N.B.: Niet alle bijwerkingen werden waargenomen in de onderzoeken met pediatrische patienten.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Plotselinge dood

Soms optredende gevallen (0,1 tot 1%) van plotselinge dood zijn gemeld in klinisch onderzoek met Tasigna en/of in "compassionate use" programma's bij patiënten met imatinib-resistente of -intolerante CML in de chronische fase of acceleratiefase met een medisch verleden van hartaandoeningen of significante cardiale risicofactoren (zie rubriek 4.4).

#### Hepatitis B-reactivering

Hepatitis B-reactivering is gemeld in verband met zogenaamde BCR-ABL-TKI's (BCR-ABL-tyrosinekinaseremmers). In een aantal gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

### Pediatrische patiënten

De veiligheid van nilotinib bij pediatrische patiënten (van 2 tot 18 jaar oud) met Philadelphia-chromosoompositieve CML in de chronische fase (n=58) is onderzocht in één hoofdstudie gedurende 60 maanden (zie rubriek 5.1). Bij pediatrische patiënten zijn de frequentie, het type en de ernst van de waargenomen bijwerkingen over het algemeen in overeenstemming met deze bij volwassen patiënten, met uitzondering van hyperbilirubinemie/toegenomen bilirubine in het bloed (graad 3/4: 10,3%) en verhoogde transaminases (ASAT graad 3/4: 1,7%, ALAT graad 3/4: 12,1%), die vaker werden gemeld dan bij volwassen patiënten. Bilirubine en hepatische transaminasewaarden moeten gecontroleerd worden gedurende de behandeling (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Groeivertraging bij pediatrische patiënten

In een studie uitgevoerd bij pediatrische CML-patiënten, met een mediane blootstelling van 51,9 maanden bij nieuw gediagnosticeerde patiënten en 59,9 maanden bij imatinib/dasatinib-resistente of imatinib-intolerante Ph+ CML-CP-patiënten, werd groeivertraging (overschrijding van ten minste twee percentielen ten opzichte van de uitgangswaarde) waargenomen bij acht patiënten. Vijf (8,6%) doorkruisten twee percentielen ten opzichte van de uitgangswaarde en drie (5,2%) doorkruisten drie percentielen ten opzichte van de uitgangswaarde. Groeivertraging-gerelateerde gevallen zijn gemeld bij 3 patiënten (5,2%). Er wordt aanbevolen om de groei van pediatrische patiënten die met nilotinib worden behandeld nauwlettend te monitoren (zie rubriek 4.4).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Geïsoleerde gevallen van opzettelijke overdosering met nilotinib zijn gemeld, waarbij een ongespecificeerd aantal Tassigna harde capsules werd ingenomen in combinatie met alcohol en andere geneesmiddelen. De voorvallen omvatten neutropenie, braken en slaperigheid. Er werden geen ECG-veranderingen of hepatotoxiciteit gemeld. De uitkomsten werden gerapporteerd als hersteld.

In het geval van overdosering moet de patiënt worden geobserveerd en zo nodig ondersteunend behandeld worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, BCR-ABL-tyrosinekinaseremmers, ATC-code: L01EA03.

#### Werkingsmechanisme

Nilotinib is een potente remmer van de ABL tyrosinekinase activiteit van het BCR-ABL oncoproteïne, zowel in cellijnen als in primaire Philadelphia-chromosoompositieve leukemiecellen. De stof bindt met hoge affiniteit aan de ATP-bindingsplaats op een zodanige manier dat het een potente remmer van wildtype BCR-ABL is en activiteit tegen 32/33 imatinib-resistente mutantvormen van BCR-ABL behoudt. Als gevolg van deze biochemische activiteit remt nilotinib op selectieve wijze de proliferatie en induceert apoptose in cellijnen en in primaire Philadelphia-chromosoompositieve leukemiecellen van CML-patiënten. In CML muizenmodellen vermindert nilotinib als enkelvoudige stof de tumorlast en verlengt de overleving na orale toediening.

#### Farmacodynamische effecten

Nilotinib heeft weinig of geen effect tegen het merendeel van de andere onderzochte proteïnekinases, zoals Src, met uitzondering van de PDGF, KIT en Efrine receptorkinases, die worden geremd bij concentraties binnen het bereik dat wordt bereikt na orale toediening van therapeutische doses die worden aanbevolen voor de behandeling van CML (zie Tabel 4).

**Tabel 4 Kinaseprofiel van nilotinib (fosforylering IC<sub>50</sub> nM)**

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Klinische onderzoeken bij nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase*

Een open-label, multicenter, gerandomiseerd fase III-onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid van nilotinib vergeleken met imatinib te bepalen bij 846 volwassen patiënten met cytogenetisch bevestigde, nieuw gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoompositieve CML in de chronische fase. De patiënten werden minder dan 6 maanden voor de inclusie gediagnosticeerd en waren nog niet eerder behandeld met uitzondering van hydroxyureum en/of anagrelide. De patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerd naar nilotinib 300 mg tweemaal daags (n=282), nilotinib 400 mg tweemaal daags (n=281) en imatinib 400 mg eenmaal daags (n=283). De randomisatie werd gestratificeerd naar de Sokal-risicoscore op het moment van diagnose.

De uitgangswaardekenmerken waren in evenwicht tussen de drie behandelingsarmen. De mediane leeftijd was 47 jaar in beide nilotinib-armen en 46 jaar in de imatinib-arm, waarbij 12,8%, 10,0% en 12,4% van de patiënten  $\geq 65$  jaar waren in respectievelijk de nilotinib 300 mg tweemaal daags, nilotinib 400 mg tweemaal daags en imatinib 400 mg eenmaal daags behandelingsarmen. Er waren iets meer mannelijke dan vrouwelijke patiënten (56,0%, 62,3% en 55,8% in respectievelijk de nilotinib 300 mg tweemaal daags, 400 mg tweemaal daags en imatinib 400 mg eenmaal daags arm). Meer dan 60% van alle patiënten was Kaukasisch en 25% van alle patiënten was Aziatisch.

Het tijdstip voor de primaire data-analyse was wanneer alle 846 patiënten gedurende 12 maanden behandeld waren (of eerder gestopt). Verdere analyses geven het moment weer waarop patiënten gedurende 24, 36, 48, 60 en 72 maanden behandeld waren (of eerder gestopt). De mediane behandelingsduur was ongeveer 70 maanden bij de nilotinib-behandelingsarmen en 64 maanden in de imatinib-arm. De mediane werkelijke dosisintensiteit was 593 mg/dag voor nilotinib 300 mg tweemaal daags, 772 mg/dag voor nilotinib 400 mg tweemaal daags en 400 mg/dag voor imatinib 400 mg eenmaal daags. Dit is een lopend onderzoek.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was “major” moleculaire respons (MMR) na 12 maanden. MMR was gedefinieerd als  $\leq 0,1\%$  BCR-ABL/ABL% op de Internationale Schaal (IS) gemeten middels RQ-PCR, wat overeenkomt met een  $\geq 3$  log reductie van het BCR-ABL transcript ten opzichte van de gestandaardiseerde basislijn. Het percentage MMR na 12 maanden was statistisch significant hoger voor nilotinib 300 mg tweemaal daags vergeleken met imatinib 400 mg eenmaal daags (44,3% versus 22,3%,  $p < 0,0001$ ). Het percentage MMR na 12 maanden was ook statistisch significant hoger voor nilotinib 400 mg tweemaal daags vergeleken met imatinib 400 mg eenmaal daags (42,7% versus 22,3%,  $p < 0,0001$ ).

De percentages MMR na 3, 6, 9 en 12 maanden waren respectievelijk 8,9%, 33,0%, 43,3% en 44,3% voor nilotinib 300 mg tweemaal daags, 5,0%, 29,5%, 38,1% en 42,7% voor nilotinib 400 mg tweemaal daags en 0,7%, 12,0%, 18,0% en 22,3% voor imatinib 400 mg eenmaal daags.

Het MMR-percentages na 12, 24, 36, 48, 60 en 72 maanden is weergegeven in Tabel 5.

**Tabel 5 Percentage MMR**

	Nilotinib 300 mg tweemaal daags n=282 (%)	Nilotinib 400 mg tweemaal daags n=281 (%)	Imatinib 400 mg eenmaal daags n=283 (%)
<b>MMR na 12 maanden</b>			
Respons (95% BI)	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 na 24 maanden</b>			
Respons (95% BI)	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 na 36 maanden<sup>2</sup></b>			
Respons (95% BI)	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 na 48 maanden<sup>3</sup></b>			
Respons (95% BI)	59,9 <sup>1</sup> (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
<b>MMR na 60 maanden<sup>4</sup></b>			
Respons (95% BI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
<b>MMR na 72 maanden<sup>5</sup></b>			
Respons (95% BI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

<sup>1</sup> Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test p-waarde voor responscijfer (vs. imatinib 400 mg) <0,0001

<sup>2</sup> Alleen patiënten met een MMR op een bepaald tijdstip zijn meegenomen als responders voor dat tijdstip. Een totaal van 199 (35,2%) van alle patiënten waren niet evalueerbaar voor MMR na 36 maanden (87 in de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags en 112 in de imatinib-groep) vanwege afwezige/niet-evalueerbare PCR-bepalingen (n=17), atypische transcripten bij aanvang (n=7), of staken voor het tijdstip van 36 maanden (n=175).

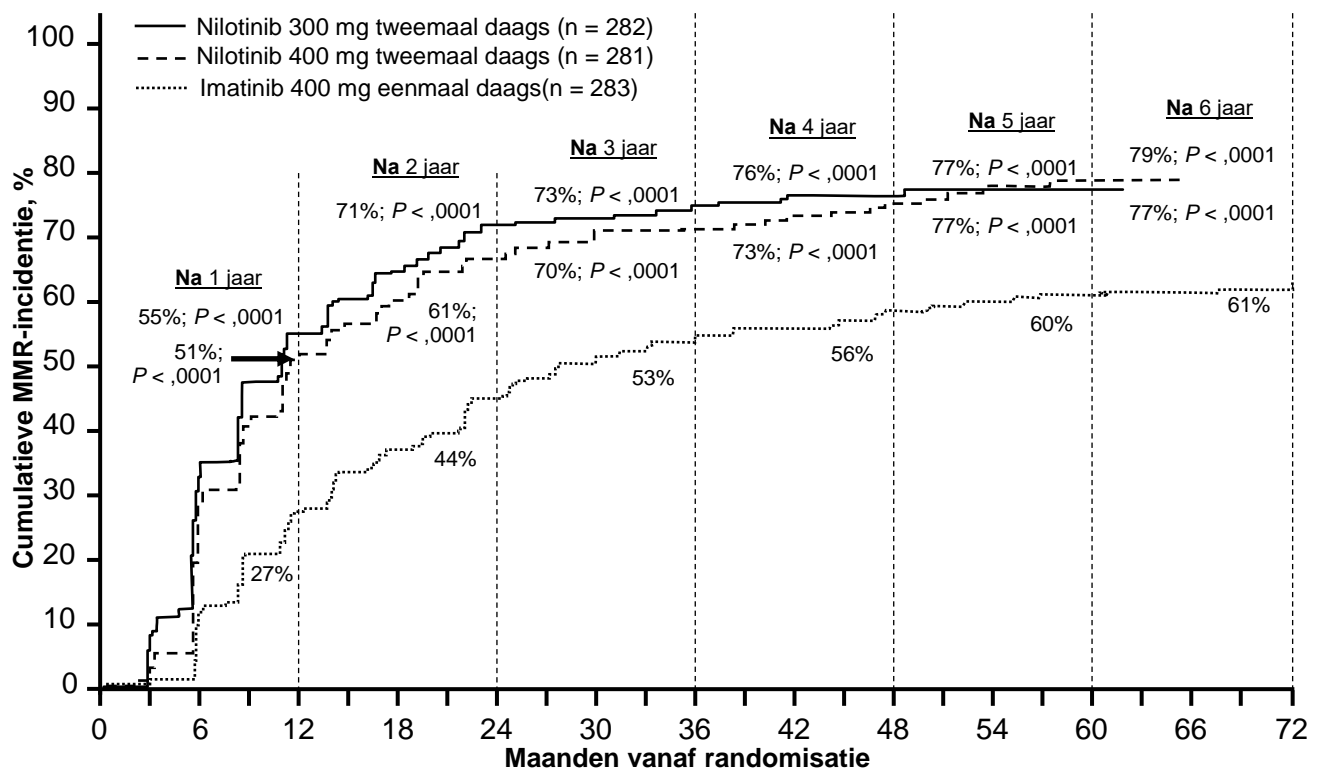
<sup>3</sup> Alleen patiënten met een MMR op een bepaald tijdstip zijn meegenomen als responders voor dat tijdstip. Een totaal van 305 (36,1%) van alle patiënten waren niet evalueerbaar voor MMR na 48 maanden (98 in de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 88 in de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 119 in de imatinib-groep) vanwege afwezige/niet-evalueerbare PCR-bepalingen (n=18), atypische transcripten bij aanvang (n=8), of staken voor het tijdstip van 48 maanden (n=279).

<sup>4</sup> Alleen patiënten met een MMR op een bepaald tijdstip zijn meegenomen als responders voor dat tijdstip. Een totaal van 322 (38,1%) van alle patiënten waren niet evalueerbaar voor MMR na 60 maanden (99 in de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 93 in de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 130 in de imatinib-groep) vanwege afwezige/niet-evalueerbare PCR-bepalingen (n=9), atypische transcripten bij aanvang (n=8), of staken voor het tijdstip van 60 maanden (n=305).

<sup>5</sup> Alleen patiënten met een MMR op een bepaald tijdstip zijn meegenomen als responders voor dat tijdstip. Een totaal van 395 (46,7%) van alle patiënten waren niet evalueerbaar voor MMR na 72 maanden (130 in de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 110 in de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 155 in de imatinib-groep) vanwege afwezige/niet-evalueerbare PCR-bepalingen (n=25), atypische transcripten bij aanvang (n=8), of staken voor het tijdstip van 72 maanden (n=362).

MMR-percentages op verschillende tijdstippen (inclusief patiënten die een MMR bereikten op of voor deze tijdstippen als responders) zijn weergegeven in de cumulatieve incidentie van MMR (zie Figuur 1).

**Figuur 1 Cumulatieve incidentie van MMR**



Voor alle Sokal-risicogroepen bleven de MMR-percentages op alle tijdstippen constant hoger in de twee nilotinib-groepen dan in de imatinib-groep.

In een retrospectieve analyse bereikte 91% (234/258) van de patiënten met nilotinib 300 mg tweemaal daags na 3 maanden behandeling BCR-ABL waarden  $\leq 10\%$  vergeleken met 67% (176/264) van de patiënten met imatinib 400 mg eenmaal daags. Patiënten met BCR-ABL waarden  $\leq 10\%$  na 3 maanden behandeling hebben een betere totale overleving na 72 maanden vergeleken met diegenen die dit moleculaire responsniveau niet bereikten (respectievelijk 94,5% vs. 77,1% [p=0,0005]).

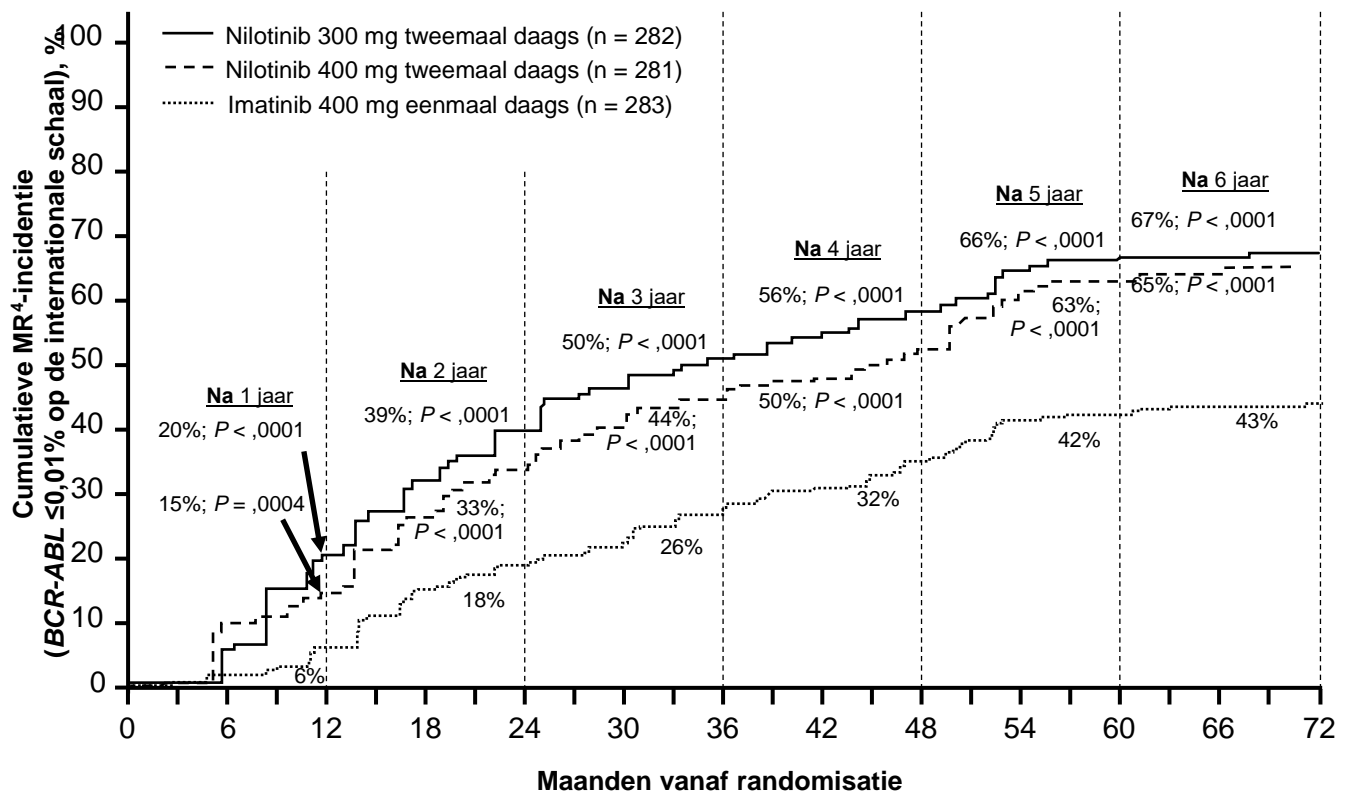
Gebaseerd op de Kaplan-Meier-analyse van de tijd tot de eerste MMR was de kans op het bereiken van een MMR op verschillende tijdstippen hoger voor zowel nilotinib 300 mg als 400 mg tweemaal daags vergeleken met imatinib 400 mg eenmaal daags (HR=2,17 en gestratificeerde log-rank p<0,0001 tussen nilotinib 300 mg tweemaal daags en imatinib 400 mg eenmaal daags, HR=1,88 en gestratificeerde log-rank p<0,0001 tussen nilotinib 400 mg tweemaal daags en imatinib 400 mg eenmaal daags).

Het deel van de patiënten dat een moleculaire respons had van  $\leq 0,01\%$  en  $\leq 0,0032\%$  op IS op verschillende tijdstippen is weergegeven in Tabel 6 en het deel van de patiënten dat een moleculaire respons had van  $\leq 0,01\%$  en  $\leq 0,0032\%$  op IS is bij verschillende tijdstippen weergegeven in Figuren 2 en 3. Moleculaire responsen van  $\leq 0,01\%$  en  $\leq 0,0032\%$  op IS komen respectievelijk overeen met een  $\geq 4$  log reductie en een  $\geq 4,5$  log reductie van BCR-ABL-transcripten ten opzichte van een gestandaardiseerde uitgangswaarde.

**Tabel 6** Deel van de patiënten dat een moleculaire respons had van  $\leq 0,01\%$  (4 log reductie) en  $\leq 0,0032\%$  (4,5 log reductie)

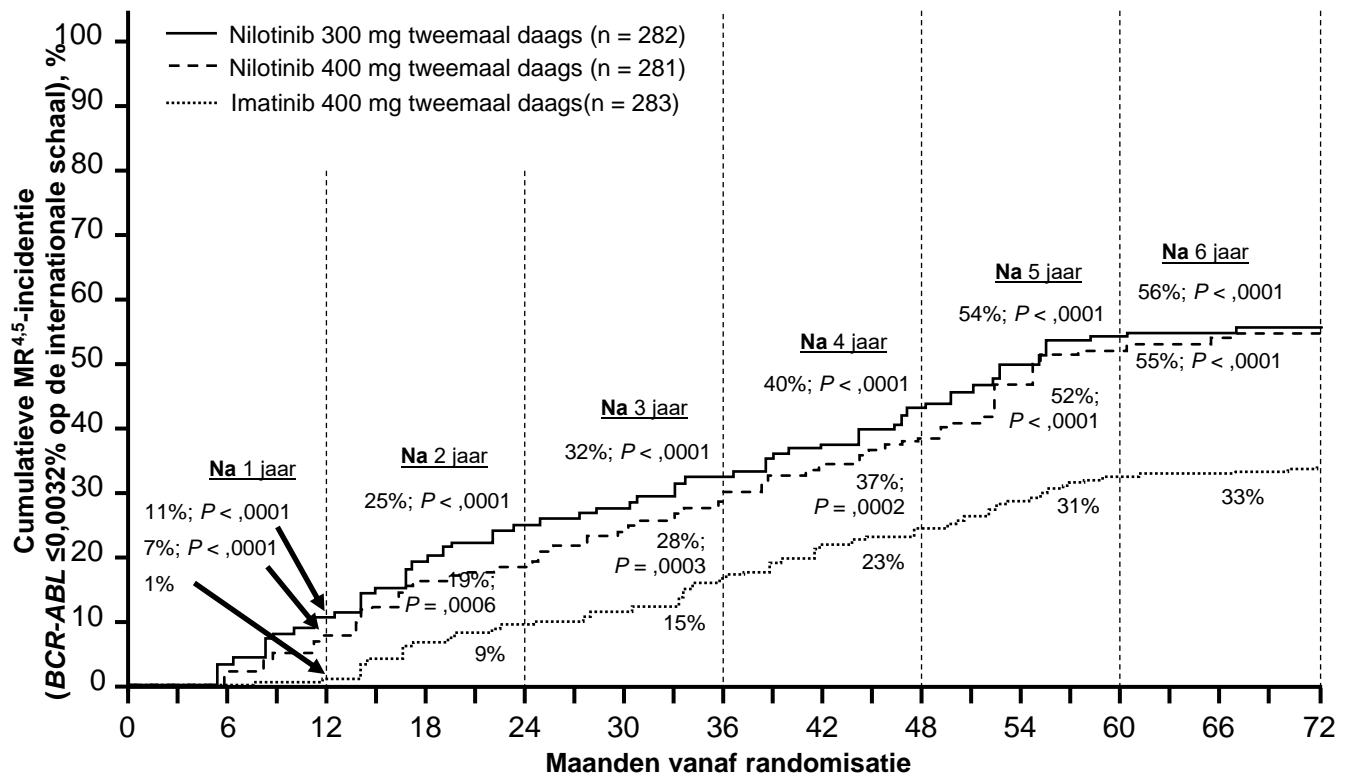
	Nilotinib 300 mg tweemaal daags n=282 (%)		Nilotinib 400 mg tweemaal daags n=281 (%)		Imatinib 400 mg eenmaal daags n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
Na 12 maanden	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
Na 24 maanden	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
Na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

**Figuur 2** Cumulatieve incidentie van moleculaire respons van  $\leq 0,01\%$  (4-log reductie)





**Figuur 3** Cumulatieve incidentie van moleculaire respons van  $\leq 0,0032\%$  (4,5-log reductie)



Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen van de duur van de eerste MMR, was het deel van de patiënten dat een respons behield gedurende 72 maanden binnen de groep patiënten die een MMR bereikten 92,5% (95% BI: 88,6-96,4%) in de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 92,2% (95% BI: 88,5-95,9%) in de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 88,0% (95% BI: 83,0-93,1%) in de groep op imatinib 400 mg eenmaal daags.

Complete cytogenetische respons (CCyR) was gedefinieerd als 0% Ph+ metafasen in het beenmerg gebaseerd op een minimale beoordeling van 20 metafasen. Het beste CCyR-percentage op 12 maanden (inclusief patiënten die CCyR bereikten op of voor het 12-maands tijdstip als responders) was statistisch hoger voor zowel nilotinib 300 mg als 400 mg tweemaal daags vergeleken met imatinib 400 mg eenmaal daags, zie Tabel 7.

Het percentage CCyR op 24 maanden (inclusief patiënten die CCyR bereikten op of voor het tijdstip van 24 maanden als responders) was statistisch hoger voor zowel de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags als de groep op 400 mg tweemaal daags vergeleken met de groep op imatinib 400 mg eenmaal daags.

**Tabel 7 Beste CCyR percentage**

	Nilotinib 300 mg tweemaal daags n=282 (%)	Nilotinib 400 mg tweemaal daags n=281 (%)	Imatinib 400 mg eenmaal daags n=283 (%)
<b>Na 12 maanden</b>			
Respons (95% BI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Geen respons	19,9	22,1	35,0
CMH test p-waarde voor responscijfer (versus imatinib 400 mg eenmaal daags)	<0,0001	0,0005	
<b>Na 24 maanden</b>			
Respons (95% BI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Geen respons	13,1	15,3	23,0
CMH test p-waarde voor responscijfer (versus imatinib 400 mg eenmaal daags)	0,0018	0,0160	

Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen was het deel van de patiënten dat een respons behield gedurende 72 maanden binnen de groep patiënten die een CCyR bereikten 99,1% (95% BI: 97,9-100%) in de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 98,7% (95% BI: 97,1-100%) in de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 97,0% (95% BI: 94,7-99,4%) in de groep op imatinib 400 mg eenmaal daags.

Progressie naar de acceleratiefase (AP) of blastaire crisis (BC) tijdens behandeling is gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie naar de acceleratiefase of blastaire crisis of naar CML-gerelateerd overlijden. Progressie naar de acceleratiefase of blastaire crisis tijdens behandeling werd gezien bij een totaal van 17 patiënten: 2 patiënten op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 3 patiënten op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 12 patiënten op imatinib 400 mg eenmaal daags. De geschatte percentages van patiënten die vrij zijn van progressie naar de acceleratiefase of blastaire crisis na 72 maanden waren respectievelijk 99,3%, 98,7% en 95,2% (HR=0,1599 en gestratificeerde log-rank p=0,0059 tussen nilotinib 300 mg tweemaal daags en imatinib eenmaal daags, HR=0,2457 en gestratificeerde log-rank p=0,0185 tussen nilotinib 400 mg tweemaal daags en imatinib eenmaal daags). Er werden geen nieuwe gevallen van progressie naar AP/BC gemeld gedurende behandeling sinds de 2-jaars analyse.

Inclusief klonale evolutie als een criterium voor progressie, trad bij een totaal van 25 patiënten progressie op naar de acceleratiefase of blastaire crisis tijdens behandeling op de “cut-off” datum (3 van de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 5 van de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 17 van de groep op imatinib 400 mg eenmaal daags). De geschatte percentages van patiënten die vrij zijn van progressie naar de acceleratiefase of blastaire crisis, inclusief klonale evolutie, na 72 maanden waren respectievelijk 98,7%, 97,9% en 93,2% (HR=0,1626 en gestratificeerde log-rank p=0,0009 tussen nilotinib 300 mg tweemaal daags en imatinib eenmaal daags, HR = 0,2848 en gestratificeerde log-rank p=0,0085 tussen nilotinib 400 mg tweemaal daags en imatinib eenmaal daags).

In totaal overleden 55 patiënten tijdens de behandeling of gedurende de follow-up na de beëindiging van de behandeling (21 van de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 11 van de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 23 van de groep op imatinib 400 mg eenmaal daags). Zesentwintig (26) van deze 55 sterfgevallen waren gerelateerd aan CML (6 van de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 4 van de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 16 van de groep op imatinib 400 mg eenmaal daags). De geschatte percentages van patiënten in leven na 72 maanden waren respectievelijk 91,6%, 95,8% en 91,4% (HR=0,8934 en gestratificeerde log-rank p=0,7085 tussen nilotinib 300 mg tweemaal daags en imatinib, HR=0,4632 en gestratificeerde log-rank p=0,0314 tussen nilotinib 400 mg tweemaal daags en imatinib). Wanneer alleen de sterfgevallen gerelateerd aan CML in beschouwing werden genomen, waren de geschatte percentages van algehele overleving na 72 maanden respectievelijk 97,7%, 98,5% en 93,9% (HR=0,3694 en gestratificeerde log-rank p=0,0302 tussen nilotinib 300 mg tweemaal daags en imatinib, HR=0,2433 en gestratificeerde log-rank p=0,0061 tussen nilotinib 400 mg tweemaal daags en imatinib).

***Klinisch onderzoek bij imatinib-resistente of -intolerante CML in de chronische fase of acceleratiefase***

Een open-label, ongecontroleerd, multicenter fase II-onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid van nilotinib te bepalen bij volwassen CML patiënten die resistent of intolerant waren voor imatinib, met afzonderlijke behandelingsarmen voor de chronische en de acceleratiefase. De werkzaamheid was gebaseerd op 321 CP patiënten en 137 AP-patiënten die waren geïncludeerd. De mediane behandelingsduur was 561 dagen voor CP patiënten en 264 dagen voor AP-patiënten (zie Tabel 8). Tassigna werd toegediend op continue basis (tweemaal daags 2 uur na een maaltijd en zonder voedsel gedurende ten minste één uur na toediening) tenzij er bewijs was van inadequate respons of progressie van de ziekte. De dosering was 400 mg tweemaal daags en dosisverhogingen naar 600 mg tweemaal daags waren toegestaan.

**Tabel 8 Duur van blootstelling aan nilotinib**

	Chronische fase n=321	Acceleratiefase n=137
Mediane behandelingsduur in dagen (25ste-75ste percentiel)	561 (196-852)	264 (115-595)

Onder resistentie voor imatinib viel het falen om een complete hematologische respons (na 3 maanden), cytogenetische respons (na 6 maanden) of “major” cytogenetische respons (na 12 maanden) of ziekteprogressie na een eerder bereikte cytogenetische of hematologische respons, te behalen. Onder imatinib-intolerantie vielen patiënten die stopten met imatinib vanwege toxiciteit en die geen “major” cytogenetische respons hadden op het moment van inclusie in het onderzoek.

In totaal was 73% van de patiënten resistent voor imatinib, terwijl 27% intolerant was voor imatinib. De meerderheid van de patiënten had een lange voorgeschiedenis van CML waaronder uitgebreide voorgaande behandeling met andere antineoplastische middelen, zoals imatinib, hydroxyureum of interferon en sommigen hadden zelfs een mislukte orgaantransplantatie (Tabel 9). De mediane hoogste voorafgaande imatinibdosering was 600 mg/dag. De hoogste voorafgaande imatinibdosering was  $\geq 600$  mg/dag bij 74% van alle patiënten, waarvan 40% imatinibdoses  $\geq 800$  mg/dag kregen.

**Tabel 9 CML ziektegeschiedenis**

	Chronische fase (n=321)	Acceleratiefase (n=137)*
Mediane tijd sinds diagnose in maanden (bereik)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib Resistent	226 (70%)	109 (80%)
Intolerant zonder MCyR	95 (30%)	27 (20%)
Mediane tijd van imatinibbehandeling in dagen (25 <sup>ste</sup> -75 <sup>ste</sup> percentiel)	975 (519-1.488)	857 (424-1.497)
Voorafgaand hydroxyureum	83%	91%
Voorafgaand interferon	58%	50%
Voorafgaand beenmergtransplantatie	7%	8%

\* Voor één patiënt ontbreekt informatie over de imatinib-resistente/intolerante status.

Het primaire eindpunt bij de CP patiënten was “major” cytogenetische respons (MCyR), gedefinieerd als eliminatie (CCyR, complete cytogenetische respons) of significante reductie tot <35% Ph+ metafasen (partiële cytogenetische respons) van Ph+ hematopoietische cellen. Complete hematologische respons (CHR) bij CP patiënten was beoordeeld als een secundair eindpunt. Het primaire eindpunt bij de AP-patiënten was algemeen bevestigde hematologische respons (HR), gedefinieerd als een complete hematologische respons, geen bewijs van leukemie of terugkeer naar de chronische fase.

#### *Chronische fase*

De MCyR werd bereikt in 51% van de 321 CP patiënten. De meeste responders bereikten hun MCyR snel binnen 3 maanden (mediaan 2,8 maanden) na de start van de nilotinib behandeling en deze respons werd behouden. De mediane tijd tot het bereiken van CCyR was net langer dan 3 maanden (mediaan 3,4 maanden). Van de patiënten die MCyR bereikten, behield 77% (95% BI: 70% - 84%) respons na 24 maanden. De mediane duur van MCyR werd niet bereikt. Van de patiënten die CCyR bereikten, behield 85% (95% BI: 78% - 93%) respons na 24 maanden. De mediane duur van CCyR werd niet bereikt. Patiënten die aan het begin al een CHR hadden, bereikten sneller een MCyR (1,9 versus 2,8 maanden). Van de CP patiënten die geen CHR hadden aan het begin, bereikte 70% een CHR. De mediane tijd tot CHR was 1 maand; de mediane duur van de CHR was 32,8 maanden. Bij CML-CP patiënten was de geschatte 24-maands algehele overleving 87%.

#### *Acceleratiefase*

Het totale percentage van bevestigde HR bij 137 AP-patiënten was 50%. De meeste responders bereikten vroeg een HR met nilotinib behandeling (mediaan 1,0 maanden) en deze was blijvend (mediane duur van bevestigde HR was 24,2 maanden). Van de patiënten die HR bereikten, behield 53% (95% BI: 39% - 67%) respons na 24 maanden. Het percentage MCyR was 30% met een mediane tijd tot respons van 2,8 maanden. Van de patiënten die MCyR bereikten, behield 63% (95% BI: 45% - 80%) respons na 24 maanden. De mediane duur van MCyR was 32,7 maanden. Bij CML-AP patiënten was de geschatte 24-maands algehele overleving 70%.

De responscijfers voor de twee behandelingsarmen zijn weergegeven in Tabel 10.

**Tabel 10 Respons in CML**

(Beste respons cijfers)	Chronische fase			Acceleratiefase		
	Intolerant (n=95)	Resistent (n=226)	Totaal (n=321)	Intolerant (n=27)	Resistent (n=109)	Totaal* (n=137)
Hematologische Respons (%)						
Totaal (95% BI)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Compleet	87 (74-94)	65 (56-72)	70 <sup>1</sup> (63-76)	37	28	30
NEL	-	-	-	7	10	9
Terugkeer naar CP	-	-	-	4	13	11
Cytogenetische Respons (%)						
“Major” (95% BI)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Compleet	41	35	37	22	19	20
Partieel	16	14	15	11	10	10

NEL = no evidence of leukaemia/marrow response (geen bewijs van leukemie/merg respons)

<sup>1</sup> 114 CP patiënten hadden een CHR aan het begin en konden daarom niet worden beoordeeld voor complete hematologische respons

\* Voor één patiënt ontbreekt informatie over imatinib-resistente/intolerante status.

Gegevens op het gebied van de werkzaamheid bij patiënten met CML-BC zijn nog niet beschikbaar. Separate behandelingsarmen werden ook geïncorporeerd in het fase II-onderzoek om Tasigna te onderzoeken in een groep van CP- en AP-patiënten die uitgebreid werden behandeld met meervoudige therapieën waaronder een tyrosinekinaseremmer als aanvulling op imatinib. Van deze patiënten waren er 30/36 (83%) behandelingsresistent, niet intolerant. Bij 22 CP patiënten bij wie werd gekeken naar de werkzaamheid, induceerde nilotinib in 32% van de gevallen een MCyR en een CHR in 50% van de gevallen. Bij 11 AP-patiënten, bij wie werd gekeken naar de werkzaamheid, induceerde de behandeling een totaal HR in 36% van de gevallen.

Na falen van imatinib werden 24 verschillende BCR-ABL mutaties waargenomen bij 42% van de patiënten met CML in de chronische fase en 54% van de patiënten met CML in de acceleratiefase bij wie werd gekeken naar mutaties. Tasigna liet werkzaamheid zien bij patiënten die een verscheidenheid van BCR-ABL mutaties hadden, die gepaard gingen met imatinib-resistentie, met uitzondering van T315I.

*Stoppen van de behandeling bij volwassen Ph+ CML-patiënten in de chronische fase die behandeld zijn met nilotinib als eerstelijnsbehandeling en die een aanhoudende diepe moleculaire respons hebben bereikt*

In een “single-arm” open-label studie werden 215 volwassen patiënten geïncorporeerd met Ph+ CML in de chronische fase die gedurende  $\geq 2$  jaar behandeld waren met nilotinib in eerste lijn en een MR4.5 hadden bereikt, gemeten met de “MolecularMD MRDx” BCR-ABL test. In de studie werden ze vervolgens gedurende 52 additionele weken behandeld met nilotinib (consolidatiefase met nilotinib). 190 van de 215 patiënten (88,4%) kwamen in de behandelingsvrije remissiefase (*treatment-free remission*, TFR) nadat ze een aanhoudende diepe moleculaire respons hadden bereikt gedurende de consolidatiefase, gedefinieerd door de volgende criteria:

- de afgelopen 4 driemaandelijke beoordelingen (bepaling iedere 12 weken) waren ten minste MR4.0 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01\%$  IS) en bleven behouden gedurende één jaar
- de laatste beoordeling betrof een MR4.5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032\%$  IS)
- niet meer dan twee beoordelingen lagen tussen MR4.0 en MR4.5 (0,0032% IS < BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01\%$  IS).

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een MMR 48 weken na het begin van de TFR-fase (waarbij iedere patiënt die opnieuw moest starten met behandeling als non-responder werd beschouwd).

**Tabel 11 Behandelingsvrije remissie na eerstelijns nilotinibbehandeling**

Patiënten in de TFR-fase	190	
aantal weken na starten TFR-fase	48 weken	264 weken
aantal patiënten die MMR behielden of beter	98 (51,6%, [95% BI: 44,2-58,9])	79 <sup>[2]</sup> (41,6%, [95% BI: 34,5-48,9])
Patiënten gestopt met de TFR-fase	93 <sup>[1]</sup>	109
vanwege verlies van MMR	88 (46,3%)	94 (49,5%)
vanwege andere redenen	5	15
Patiënten bij wie de behandeling is herstart na verlies van MMR	86	91
bereikten opnieuw MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
bereikten opnieuw MR4.5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

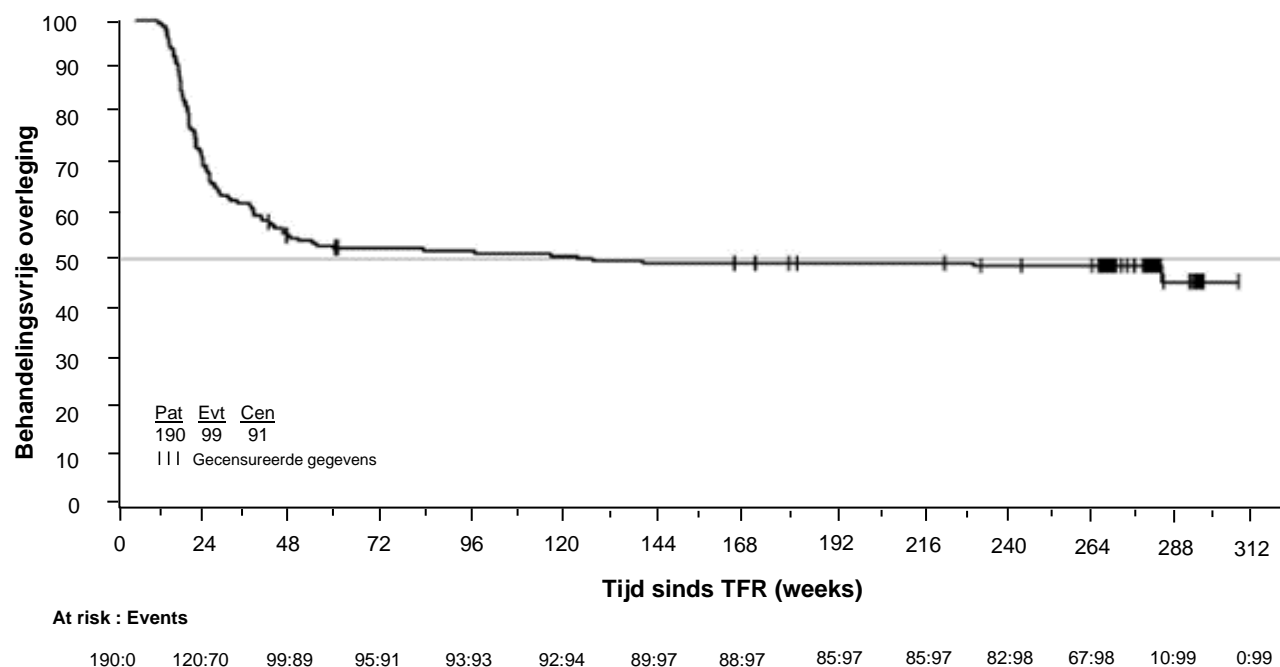
[1] Eén patiënt heeft MMR niet verloren na 48 weken, maar stopte met de TFR-fase.

[2] Voor 2 patiënten was de PCR-test niet beschikbaar op week 264; hierdoor werd hun respons niet meegenomen bij de data cut-off analyse na 264 weken.

De tijd waarna 50% van alle behandelde patiënten MMR en MR4.5 weer hadden bereikt was respectievelijk 7 en 12,9 weken. Het cumulatieve percentage patiënten die MMR bereikten 24 weken na het opnieuw starten van de behandeling was 97,8% (89/91 patiënten); voor patiënten die MR4.5 bereikten na 48 weken bedroeg dit 91,2% (83/91 patiënten).

De Kaplan–Meier schatting van de mediane behandelingsvrije overleving (*Treatment Free Survival*, TFS) was 120,1 weken (95% BI: 36,9, niet meetbaar [*not estimable*, NE]) (figuur 4), 91 van de 190 patiënten (47,9%) hadden geen “TFS-event”.

**Figuur 4 Kaplan-Meier-schatting van de behandelingsvrije overleving na start van de TFR (“full analysis set”)**



Stoppen van de behandeling bij volwassen CML-patiënten in de chronische fase die een aanhoudende diepe moleculaire respons hebben bereikt op nilotinib-behandeling na voorafgaande imatinib-therapie

In een “single-arm” open-label studie werden 163 volwassen patiënten geïncludeerd met Ph+ CML in de chronische fase die  $\geq 3$  jaar tyrosinekinaseremmers (TKI's) gebruikten (imatinib als initiële TKI-behandeling gedurende meer dan 4 weken zonder gedocumenteerde MR4.5 op het moment van overschakelen op nilotinib, daarna overgeschakeld op nilotinib en gedurende ten minste 2 jaar behandeld), en een MR4.5 bereikten gemeten met de “MolecularMD MRDx” BCR-ABL test. In de studie werden ze vervolgens gedurende nog eens 52 weken behandeld met nilotinib (consolidatiefase met nilotinib). 126 van de 163 patiënten (77,3%) kwamen in de TFR-fase nadat ze een aanhoudende diepe moleculaire respons hadden bereikt gedurende de consolidatiefase, zoals gedefinieerd door de volgende criteria:

- de afgelopen 4 driemaandelijke beoordelingen (bepaling iedere 12 weken) lieten geen bevestigd verlies van MR4.5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0.01\%$  IS) zien gedurende één jaar.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten zonder bevestigd verlies van MR4.0 of verlies van MMR binnen 48 weken na het stoppen van de behandeling.

**Tabel 12 Behandelvrije remissie na nilotinibbehandeling voorafgaand aan imatinibtherapie**

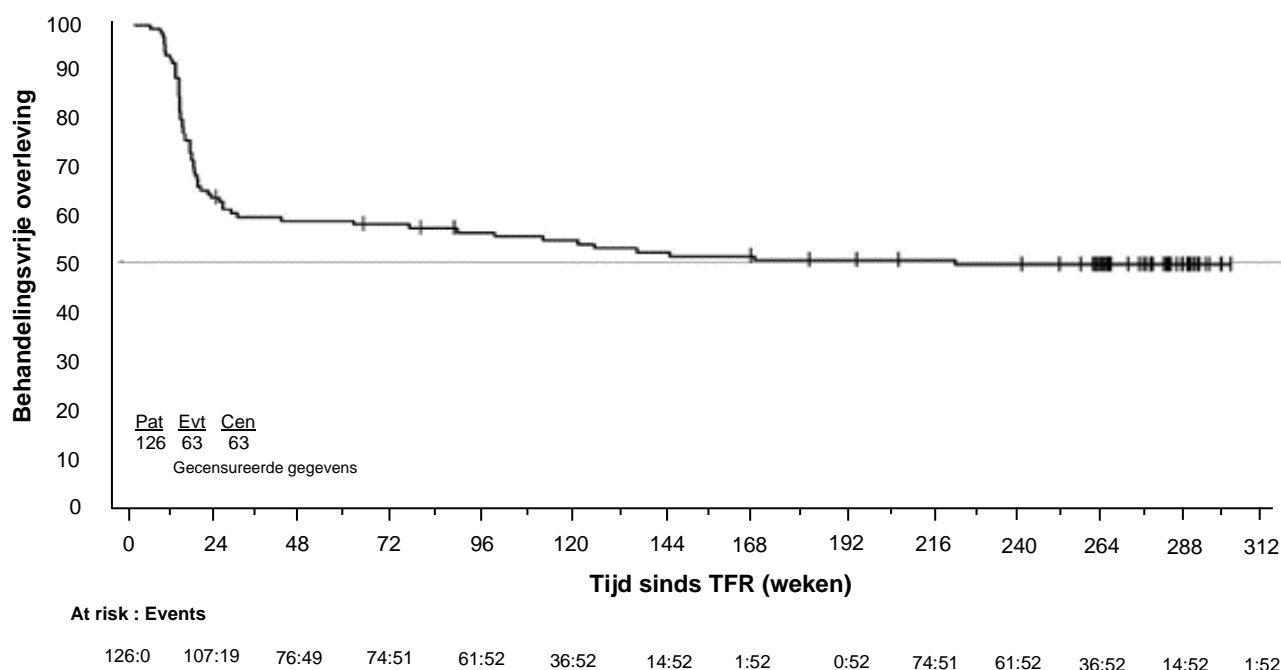
Patiënten in de TFR-fase	126	
aantal weken na starten TFR-fase	48 weken	264 weken
patiënten die in MMR blijven, geen bevestigd verlies van MR4.0 en geen herstart met nilotinib	73 (57,9%, [95% BI: 48,8- 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% BI: 34,1-52,0])
Patiënten met onderbroken TFR-fase	53	74 <sup>[1]</sup>
vanwege een bevestigd verlies van MR4.0 of MMR	53 (42,1%)	61 (82,4%)
vanwege andere redenen	0	13
Patiënten bij wie de behandeling opnieuw is gestart na verlies van MMR of bevestigd verlies van MR4.0	51	59
opnieuw bereiken MR4.0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
opnieuw bereiken MR4.5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] twee patiënten hadden een MMR (PCR-meting) bij 264 weken, maar hun behandeling werd later onderbroken en ze hebben geen volgende PCR-meting gehad.

De mediane duur van de behandeling met nilotinib om opnieuw een MR4.0 dan wel MR4.5 te bereiken was respectievelijk 11,1 weken (95% BI: 8,1-12,1) en 13,1 weken (95% BI: 12,0-15,9), geschat volgens Kaplan-Meier. Het cumulatieve percentage van opnieuw bereikte MR4 en MR4.5 na 48 weken therapie was respectievelijk 94,9% (56/59 patiënten) en 91,5% (54/59 patiënten).

Het mediane TFS Kaplan-Meier-bereik is 224 weken (95% BI: 39,9-NE) (figuur 5); 63 van de 126 patiënten (50,0%) hadden geen “TFS-event”.

**Figuur 5 Kaplan-Meier-schatting van de behandelingsvrije overleving na start van de TFR (“full analysis set”)**



### Pediatrische patiënten

In de pediatrie hoofdstudie, uitgevoerd met nilotinib, met een totaal van 58 patiënten van 2 tot <18 jaar oud (25 patiënten hadden nieuw gediagnosticeerde Ph+ CML in de chronische fase en 33 patiënten imatinib/dasatinib-resistente of imatinib-intolerante Ph+ CML in de chronische fase) kregen een nilotinib-behandeling in een dosering van 230 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags, afgerond tot de dichtstbijzijnde 50 mg dosering (tot een maximale enkele dosering van 400 mg). De belangrijkste studiegegevens zijn weergegeven in Tabel 13.

**Tabel 13 Samenvattende gegevens voor de pediatrie hoofdstudie uitgevoerd met nilotinib**

	Nieuw gediagnosticeerde Ph+ CML-CP (n=25)	Resistente of intolerante Ph+ CML-CP (n=33)
Mediane behandelingsduur in maanden (bereik)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Mediane (bereik) daadwerkelijke dosisintensiteit (mg/m <sup>2</sup> /dag)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Relatieve dosisintensiteit (%) vergeleken met de geplande dosering van 230 mg/m <sup>2</sup> tweemaal daags		
Mediaan (bereik)	82,0 (32-102)	95,0 (43-107)
Aantal patiënten met >90%	12 (48,0%)	19 (57,6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) bij 12 cycli, (95% BI)	60%, (38,7; 78,9)	48,5%, (30,8; 66,5)
MMR na cyclus 12, (95% BI)	64,0%, (42,5; 82,0)	57,6%, (39,2; 74,5)
MMR na cyclus 66, (95% BI)	76,0%, (54,9; 90,6)	60,6%, (42,1; 77,1)



Mediane tijd tot MMR in maanden (95% BI)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Aantal patiënten (%) dat MR4.0 bereikt (BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,01% IS) bij cyclus 66	14 (56,0%)	9 (27,3%)
Aantal patiënten (%) dat MR4.5 bereikt (BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,0032% IS) na cyclus 66	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Bevestigd verlies van MMR bij patiënten met bereikte MMR	3 van de 19	Geen van de 20
Opkomende mutatie gedurende behandeling	Geen	Geen
Ziekteprogressie gedurende behandeling	1 patiënt voldeed tijdelijk aan de technische definitie van progressie naar AP/BC*	1 patiënt had progressie naar AP/BC na 10,1 maanden behandeling
Totale overleving (OS)		
Aantal gevallen	0	0
Overleden tijdens behandeling	3 (12%)	1 (3%)
Overleden tijdens follow-up	Niet meetbaar	Niet meetbaar

\*één patiënt voldeed tijdelijk aan de technische definitie van progressie naar AP/BC (vanwege toegenomen aantal basofielen), één maand na de start met nilotinib (met een tijdelijke behandelingsonderbreking van 13 dagen in de eerste cyclus). De patiënt bleef in de studie, ging terug naar CP en was na 6 cycli nilotinib-behandeling in CHR en CCyR.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Piekconcentraties van nilotinib worden 3 uur na orale toediening bereikt. De nilotinib absorptie na orale toediening was ongeveer 30%. De absolute biologische beschikbaarheid van nilotinib is niet vastgesteld. In vergelijking met een orale drank (pH van 1,2 tot 1,3) is de relatieve biologische beschikbaarheid van de nilotinib bevattende capsule ongeveer 50%. Wanneer Tasigna met voedsel werd gegeven aan gezonde vrijwilligers waren  $C_{max}$  en oppervlakte onder de serumconcentratie-tijdscurve (AUC) van nilotinib verhoogd met 112% respectievelijk 82%, in vergelijking met een nuchtere toestand. Bij toediening van Tasigna 30 minuten of 2 uur na voedselinname nam de biologische beschikbaarheid van nilotinib toe met 29% respectievelijk 15% (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

De absorptie (relatieve biologische beschikbaarheid) van nilotinib zou verminderd kunnen zijn met ongeveer 48% en 22% bij patiënten met respectievelijk een totale gastrectomie en een partiële gastrectomie.

### Distributie

De bloed/plasma-ratio van nilotinib is 0,71. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 98% op basis van *in vitro* onderzoek.

### Biotransformatie

De belangrijkste wegen van metabolisme die zijn geïdentificeerd bij gezonde personen zijn oxidatie en hydroxylatie. Nilotinib is de belangrijkste component die in het serum aanwezig is. Geen van de metabolieten dragen in belangrijke mate bij aan de farmacologische werking van nilotinib. Nilotinib wordt primair gemetaboliseerd door CYP3A4, met mogelijk geringe bijdrage van CYP2C8.

## Eliminatie

Na een enkelvoudige dosis van radiogelabeld nilotinib bij gezonde personen werd meer dan 90% van de dosis geëlimineerd binnen 7 dagen, voornamelijk in feces (94% van de dosis). Onveranderd nilotinib maakt 69% van de dosis uit.

De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd, geschat uit meervoudige-doses-farmacokinetiek bij dagelijks doseren, was ongeveer 17 uur. De variabiliteit tussen patiënten in nilotinib farmacokinetiek was matig tot hoog.

## Lineariteit/non-lineariteit

“Steady-state” nilotinib blootstelling was dosisafhankelijk, met toenames, kleiner dan dosisproportioneel, in de systemische blootstelling bij doseringen hoger dan 400 mg, eenmaaldaags. De dagelijkse systemische blootstelling aan nilotinib met 400 mg tweemaal daags bij “steady-state” was 35% hoger dan met een 800 mg eenmaaldaagse dosering. De systemische blootstelling (AUC) aan nilotinib bij “steady-state” was bij een dosisniveau van 400 mg tweemaal daags ongeveer 13,4% hoger dan bij een dosisniveau van 300 mg tweemaal daags. De gemiddelde nilotinib dal- en piekconcentraties gedurende 12 maanden waren ongeveer 15,7% en 14,8% hoger na 400 mg tweemaal daags dosering vergeleken met 300 mg tweemaal daags. Er was geen relevante toename in blootstelling aan nilotinib wanneer de dosis werd verhoogd van 400 mg tweemaal daags naar 600 mg tweemaal daags.

De “steady-state” situatie werd hoofdzakelijk bereikt op dag 8. De toename in serumblootstelling aan nilotinib tussen de eerste dosis en “steady-state” was ongeveer tweevoudig voor dagelijkse dosering en 3,8-voudig voor tweemaal daags dosering.

## Biologische beschikbaarheid/bio-equivalentiestudies

Er werd aangetoond dat de toediening van een eenmalige dosis van 400 mg nilotinib door de inhoud van 2 harde capsules van 200 mg te dispergeren in één theelepel appelmoes, bio-equivalent is aan een eenmalige toediening van 2 intacte harde capsules van 200 mg.

## Pediatrische patiënten

Na toediening van nilotinib aan pediatrische patiënten met een dosis van 230 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags, afgerond tot de dichtstbijzijnde 50 mg dosis (tot een maximale enkelvoudige dosis van 400 mg), is vastgesteld dat de “steady-state”-blootstelling en -klaring van nilotinib vergelijkbaar waren (met een meetkundig gemiddelde ratio kleiner dan 2) met de blootstelling en klaring bij volwassen patiënten die tweemaal daags met 400 mg nilotinib behandeld werden. De farmacokinetische blootstelling aan nilotinib na één enkele of meerdere doses bleek vergelijkbaar te zijn bij pediatriche patiënten van 2 tot <10 jaar en van ≥10 jaar en <18 jaar.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Nilotinib is onderzocht in onderzoek met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductietoxiciteit, fototoxiciteit en carcinogeniteit (ratten en muizen).

### Farmacologische studies betreffende de veiligheid

Nilotinib had geen effecten op CZS of ademhalingsfuncties. *In vitro* onderzoek met betrekking tot de cardiale veiligheid toonde een preklinisch signaal aan voor verlenging van het QT-interval, dat gebaseerd is op blokkade van hERG-kanalen en verlenging van de duur van het actiepotentiaal bij geïsoleerde konijnenharten door nilotinib. Er waren geen effecten waargenomen in ECG bepalingen bij honden of apen, die tot maximaal 39 weken werden behandeld of in een speciaal telemetrieonderzoek bij honden.

## Onderzoek met betrekking tot toxiciteit bij herhaalde dosering

Onderzoek met betrekking tot toxiciteit bij herhaalde dosering bij honden tot maximaal 4 weken en bij cynomolgusapen tot maximaal 9 maanden, toonde aan dat de lever het primaire doelorgaan voor toxiciteit is van nilotinib. Tot de veranderingen behoorden verhoogd alanineaminotransferase en alkalinefosfatase activiteit en histopathologische bevindingen (met name sinusoïdaal cel- of Kupffercelhyperplasie/hypertrofie, galweghyperplasie en periportale fibrose). In het algemeen waren de veranderingen in de klinische chemie volledig reversibel na een vierweekse herstelperiode en de histologische veranderingen vertoonden gedeeltelijke reversibiliteit. Blootstellingen bij de laagste doses waarbij effecten op de lever werden waargenomen waren lager dan de blootstelling bij de mens bij een dosis van 800 mg/dag. Bij muizen of ratten, die tot een maximum van 26 weken werden behandeld, werden slechts geringe leververanderingen geconstateerd. Bij ratten, honden en apen werden voornamelijk reversibele verhogingen in cholesterolwaarden geconstateerd.

## Genotoxiciteitsonderzoeken

Genotoxiciteitsonderzoeken bij bacteriële *in-vitro*-systemen en bij *in-vitro*- en *in-vivo*-systemen bij zoogdieren met en zonder metabole werking liet geen bewijs voor een mutageen potentieel van nilotinib zien.

## Carcinogeniteitsonderzoeken

In het twee jaar durende carcinogeniteitsonderzoek bij ratten was de uterus het belangrijkste doelorgaan voor niet-neoplastische laesies (dilatatie, vasculaire ectasie, hyperplasie van endotheelcellen, ontsteking en/of epitheelhyperplasie). Er was geen bewijs voor carcinogeniteit bij toediening van nilotinib bij een dosering van 5, 15 en 40 mg/kg/dag. Blootstellingen (uitgaande van de AUC) aan het hoogste doseringsniveau gaven ongeveer 2x tot 3x de humane dagelijkse “steady-state” blootstelling (gebaseerd op de AUC) aan nilotinib weer bij een dosering van 800 mg/dag.

In het 26 weken durende Tg.rasH2 carcinogeniteitsonderzoek bij muizen, waarin nilotinib werd toegediend in doseringen van 30, 100 en 300 mg/kg/dag, werden huidpapillomen en -carcinomen gezien bij 300 mg/kg, hetgeen ongeveer overeenkomt met een blootstelling (gebaseerd op de AUC) bij mensen die 30 tot 40 keer hoger is dan de blootstelling bij de maximaal goedgekeurde dosering van 800 mg/dag (toegediend als 400 mg tweemaal daags). De “No-Observed-Adverse-Effect-Level” voor deze neoplastische huidlaesies was 100 mg/kg/dag, hetgeen ongeveer overeenkomt met een blootstelling bij mensen die 10 tot 20 keer hoger is dan de blootstelling bij de maximaal geregistreerde dosering van 800 mg/dag (toegediend als 400 mg tweemaal daags). De belangrijkste doelorganen voor niet-neoplastische laesies waren de huid (epidermale hyperplasie), groeiende tanden (degeneratie/atrofie van het glazuurorgaan van de bovenste snijtanden en ontsteking van het tandvlees/dentogene epitheel van snijtanden), en de thymus (verhoogde incidentie en/of ernst van verlaagd lymfocytenaantal).

## Reproductietoxiciteit- en fertiliteitsonderzoeken

Nilotinib induceerde geen teratogeniteit, maar vertoonde wel embryo- en foetotoxiciteit bij doses waarbij ook maternale toxiciteit werd waargenomen. Verhoogd post-implantatie verlies is waargenomen bij zowel fertiliteitsonderzoek dat behandeling van zowel mannetjes als vrouwtjes omvatte, als embryotoxiciteitsonderzoek dat behandeling van vrouwtjes omvatte. Embryoletaliteit en effecten op de foetus (voornamelijk afname in foetaal gewicht, premature vergroeiing van de aangezichtsbeenderen (aaneengegroeid kaakbeen/jukbeen), viscerale veranderingen en veranderingen in de skeletbeenderen) bij ratten en toegenomen resorptie van foetussen en veranderingen in de skeletbeenderen bij konijnen waren aanwezig in embryotoxiciteitsonderzoek. In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten, leidde blootstelling aan nilotinib bij de moeder tot een verlaagd lichaamsgewicht bij de pup samengaan met veranderingen in fysieke ontwikkelingsparameters en verlaagde parings- en vruchtbaarheidsindices bij de nakomelingen. Blootstelling aan nilotinib bij vrouwtjes bij “No-Observed-Adverse-Effect-Levels” was in het algemeen minder of gelijk aan die bij de mens bij 800 mg/dag.

Er werden geen effecten op de zaadceltellingen/-beweeglijkheid in het sperma of op de fertiliteit waargenomen bij mannetjes- en vrouwtjesratten tot de hoogste onderzochte dosis, ongeveer 5 keer de aanbevolen dosis voor mensen.

#### Onderzoeken bij juveniele dieren

In een ontwikkelingsonderzoek bij juveniele ratten werd nilotinib via orale gavage toegediend aan juveniele ratten vanaf één week postpartum doorgaand tot jongvolwassen (dag 70 postpartum) bij doseringen van 2, 6 en 20 mg/kg/dag. Naast de standaard onderzoeksparameters werden ontwikkelingsmijlpalen, CNS effecten, paren en vruchtbaarheid beoordeeld. Gebaseerd op een afname van het lichaamsgewicht bij beide geslachten en een vertraagde scheiding van de voorhuid bij mannetjes (wat in verband kan staan met de afname in gewicht) werd de “No-Observed-Adverse-Effect-Level” beoordeeld als 6 mg/kg/dag. De juveniele dieren waren niet gevoeliger voor nilotinib ten opzichte van volwassen dieren. Daarnaast was het toxiciteitsprofiel bij juveniele ratten vergelijkbaar met wat was gezien bij volwassen ratten.

#### Fototoxiciteitsonderzoeken

Er werd aangetoond dat nilotinib licht absorbeert in het UV-B en UV-A bereik, wordt gedistribueerd in de huid en een fototoxisch potentieel vertoont *in vitro*, maar er zijn *in vivo* geen effecten waargenomen. Het risico dat nilotinib fotosensibilisatie veroorzaakt bij patiënten wordt daarom als zeer laag beschouwd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tasigna 50 mg harde capsules

##### Capsule inhoud

Lactosemonohydraat  
Crospovidon Type A  
Poloxameer 188  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

##### Capsulewand

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)

##### Printinkt

Schellak  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Propyleenglycol  
Ammoniumhydroxide

## Tasigna 150 mg harde capsules

### Capsule inhoud

Lactosemonohydraat  
Crospovidon Type A  
Poloxameer 188  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

### Capsulewand

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)

### Printinkt

Schellak  
Zwart ijzeroxide (E172)  
n-Butylalcohol  
Propyleenglycol  
Gedehydrateerde ethanol  
Isopropylalcohol  
Ammoniumhydroxide

## Tasigna 200 mg harde capsules

### Capsule inhoud

Lactosemonohydraat  
Crospovidon Type A  
Poloxameer 188  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

### Capsulewand

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)

### Printinkt

Schellak (E904)  
Gedehydrateerde alcohol  
Isopropylalcohol  
Butylalcohol  
Propyleenglycol  
Sterke ammoniakoplossing  
Kaliumhydroxide  
Rood ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tasigna is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

### Tasigna 50 mg harde capsules

*PVC/PVDC/Alu blisterverpakkingen*

- Verpakking met 120 (3 verpakkingen van 40) harde capsules

### Tasigna 150 mg harde capsules

*PVC/PVDC/Alu-blisterverpakkingen*

- Eenheidsverpakkingen met 28 harde capsules (7 dagblisterverpakkingen, elk met 4 harde capsules) of 40 harde capsules (5 blisterverpakkingen, elk met 8 harde capsules).
- Multiverpakkingen met 112 (4 verpakkingen van 28) harde capsules, 120 (3 verpakkingen van 40) harde capsules of 392 (14 verpakkingen van 28) harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Tasigna 200 mg harde capsules

*PVC/PVDC/Alu blisterverpakkingen*

- Eenheidsverpakkingen met 28 harde capsules in een envelopverpakking.
- Eenheidsverpakkingen met 28 harde capsules (7 dagblisterverpakkingen, elk met 4 harde capsules) of 40 harde capsules (5 blisterverpakkingen, elk met 8 harde capsules).
- Multiverpakkingen met 112 (4 envelopverpakkingen van 28) harde capsules.
- Multiverpakkingen met 112 (4 verpakkingen van 28) harde capsules, 120 (3 verpakkingen van 40) harde capsules of 392 (14 verpakkingen van 28) harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tasigna 50 mg harde capsules

EU/1/07/422/015

Tasigna 150 mg harde capsules

EU/1/07/422/005-006

EU/1/07/422/009-010

EU/1/07/422/013

Tasigna 200 mg harde capsules

EU/1/07/422/001

EU/1/07/422/003

EU/1/07/422/007-008

EU/1/07/422/011-012

EU/1/07/422/014

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2007

Datum van laatste verlenging: 20 september 2012

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

#### 50 mg harde capsules

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Neurenberg  
Duitsland

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

#### 150 mg harde capsules, 200 mg harde capsules

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Neurenberg  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tasigna 50 mg harde capsules  
nilotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén harde capsule bevat 50 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose – zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

120 (3 verpakkingen van 40) harde capsules.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/422/015      120 harde capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tasigna 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK -- 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**INTERMEDIAIRE DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tasigna 50 mg harde capsules  
nilotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén harde capsule bevat 50 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose – zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

40 harde capsules. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/422/015      120 harde capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tasigna 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tasigna 50 mg harde capsules  
nilotinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tasigna 150 mg harde capsules  
nilotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén harde capsule bevat 150 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose – zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

28 harde capsules  
40 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/422/005	28 harde capsules
EU/1/07/422/009	40 harde capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tasigna 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tasigna 150 mg harde capsules  
nilotinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tasigna 150 mg harde capsules  
nilotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén harde capsule bevat 150 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose – zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

Multiverpakking: 112 (4 verpakkingen van 28) harde capsules.  
Multiverpakking: 120 (3 verpakkingen van 40) harde capsules.  
Multiverpakking: 392 (14 verpakkingen van 28) harde capsules.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/422/006	112 harde capsules
EU/1/07/422/010	120 harde capsules
EU/1/07/422/013	392 harde capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tasigna 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**INTERMEDIAIRE DOOS VAN DE MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tasigna 150 mg harde capsules  
nilotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén harde capsule bevat 150 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose – zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

28 harde capsules. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.  
40 harde capsules. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/422/006	112 harde capsules
EU/1/07/422/010	120 harde capsules
EU/1/07/422/013	392 harde capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tasigna 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING (ENVELOPVERPAKKING)  
DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING (DOOS)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tasigna 200 mg harde capsules  
nilotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén harde capsule bevat 200 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose – zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

28 harde capsule  
40 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/422/001	PVC/PVDC/Alu [in envelopverpakking] 28 harde capsules
EU/1/07/422/007	PVC/PVDC/Alu [in doos] 28 harde capsules
EU/1/07/422/011	PVC/PVDC/Alu [in doos] 40 harde capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tasigna 200 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tasigna 200 mg harde capsules  
nilotinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ENVELOPVERPAKKING) (MET BLAUW KADER)**  
**DOOS VAN MULTIVERPAKKING (DOOS) (MET BLAUW KADER)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tasigna 200 mg harde capsules  
nilotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén harde capsule bevat 200 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose – zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

Multiverpakking: 112 (4 envelopverpakkingen van 28) harde capsules.  
Multiverpakking: 112 (4 verpakkingen van 28) harde capsules.  
Multiverpakking: 120 (3 verpakkingen van 40) harde capsules.  
Multiverpakking: 392 (14 verpakkingen van 28) harde capsules.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voorhet gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alu [in envelopverpakking] 112 harde capsules
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alu [in doos] 112 harde capsules
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alu [in doos] 120 harde capsules
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alu [in doos] 392 harde capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tasigna 200 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**INTERMEDIAIRE ENVELOPVERPAKKING VAN DE MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)**

**INTERMEDIAIRE DOOS VAN DE MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tasigna 200 mg harde capsules  
nilotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén harde capsule bevat 200 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose – zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

28 harde capsules. Onderdeel van een multiverpakking met 4 envelopverpakkingen. Mogen niet afzonderlijk worden verkocht.

28 harde capsules. Onderdeel van een multiverpakking met 4 dozen. Mogen niet afzonderlijk worden verkocht.

40 harde capsules. Onderdeel van een multiverpakking met 3 dozen. Mogen niet afzonderlijk worden verkocht.

28 harde capsules. Onderdeel van een multiverpakking met 14 dozen. Mogen niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alu [in envelopverpakking] 112 harde capsules
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alu [in doos] 112 harde capsules
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alu [in doos] 120 harde capsules
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alu [in doos] 392 harde capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tasigna 200 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Tasigna 50 mg, 150 mg en 200 mg harde capsules nilotinib**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Tasigna en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Tasigna en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Tasigna**

Tasigna is een geneesmiddel dat een werkzame stof bevat, nilotinib genaamd.

##### **Waarvoor wordt Tasigna gebruikt**

Tasigna wordt gebruikt om een type leukemie, genaamd Philadelphia-chromosoompositieve chronische myeloïde leukemie (Ph-positieve CML) te behandelen. CML is een kanker van het bloed wat er voor zorgt dat het lichaam te veel afwijkende witte bloedcellen aanmaakt.

Tasigna wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen direct na de diagnose van CML of bij patiënten met CML die geen baat meer hebben bij een eerdere behandeling zoals imatinib. Het wordt ook gebruikt bij volwassenen en kinderen die ernstige bijwerkingen kregen met een eerdere behandeling en die deze niet langer kunnen blijven gebruiken.

##### **Hoe werkt Tasigna**

Bij patiënten met CML zorgt een verandering in het DNA (erfelijk materiaal) ervoor dat een signaal het lichaam vertelt om afwijkende witte bloedcellen aan te maken. Tasigna blokkeert dit signaal en stopt zo de aanmaak van deze cellen.

##### **Controle tijdens Tasigna behandeling**

Tijdens de behandeling zullen er regelmatig controles worden uitgevoerd, zoals bloedtesten. Met deze testen zullen:

- de aantallen bloedcellen (witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes) in het lichaam gecontroleerd worden om te zien hoe Tasigna wordt verdragen.
- de alvleesklier- en leverfunctie in het lichaam gecontroleerd worden om te zien hoe Tasigna wordt verdragen.
- de elektrolyten in het lichaam (kalium, magnesium) gecontroleerd worden. Deze zijn belangrijk voor de werking van het hart.
- de suiker- en vetwaarden in het bloed gecontroleerd worden.

De hartslag zal ook gecontroleerd worden met behulp van een apparaat dat de elektrische activiteit van het hart meet (de zogenaamde "ECG" test).

Uw arts zal uw behandeling regelmatig beoordelen en besluiten of u door moet gaan met het innemen van Tasigna. Als u wordt verteld om te stoppen met dit geneesmiddel, dan zal uw arts doorgaan met het controleren van uw ziekte CML. Uw arts kan u vertellen dat u opnieuw moet beginnen met Tasigna als dit voor uw aandoening nodig is.

Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over de werking van Tasigna of als u wilt weten waarom het aan u of uw kind is voorgeschreven.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Volg alle instructies van de arts zorgvuldig op. Deze kunnen verschillen van de algemene informatie in deze bijsluiter.

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u denkt dat u allergisch bent, informeer dan uw arts **voordat u Tasigna inneemt**.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u in het verleden hart- of vaatproblemen heeft gehad zoals een hartaanval, pijn op de borst (angina pectoris), problemen met de bloedvoorziening naar uw hersenen (beroerte) of problemen met de bloedstroom naar uw benen (claudicatio) of als u risicofactoren heeft voor hart- en vaatziekten zoals een hoge bloeddruk (hypertensie), diabetes of problemen met de vetwaarden in uw bloed (vetstoornissen).
- als u een **hartaandoening** heeft, zoals een abnormaal elektrisch signaal, genaamd “verlenging van het QT-interval”.
- als u wordt **behandeld met geneesmiddelen** die het cholesterolgehalte in uw bloed verlagen (statines) of het hartritme (antiarrhythmica) of de lever beïnvloeden (zie **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**).
- als u lijdt aan gebrek aan kalium of magnesium.
- als u een lever- of alveesklieraandoening heeft.
- als u verschijnselen heeft zoals snel blauwe plekken krijgen, moe of kortademig voelen of als u terugkerende infecties heeft.
- als u een chirurgische ingreep heeft gehad waarbij de maag volledig is verwijderd (totale gastrectomie).
- wanneer u ooit een hepatitis B-infectie heeft gehad of die nu mogelijk heeft. Dit is omdat Tasigna er voor kan zorgen dat de hepatitis B opnieuw actief wordt, wat in sommige gevallen fataal kan zijn. Voordat met de behandeling wordt begonnen, worden patiënten door hun arts zorgvuldig gecontroleerd op tekenen van deze infectie.

Als een van bovenstaande punten op u of uw kind van toepassing is, neem dan contact op met uw arts.

### Tijdens de behandeling met Tasigna

- als u flauwvalt (bewusteloosheid) of indien u een onregelmatige hartslag heeft tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, **meld dit dan direct aan uw arts** omdat dit een teken kan zijn van een ernstige hartaandoening. Verlenging van het QT-interval of een onregelmatige hartslag kunnen leiden tot plotselinge dood. Zeldzame gevallen van plotselinge dood werden gemeld bij patiënten behandeld met Tasigna.
- als u plotselinge hartkloppingen, ernstige spierzwakte of verlamming, epileptische aanvallen of plotselinge veranderingen in uw denken of de mate van alertheid heeft, **meld dit dan direct aan uw arts** omdat dit een teken kan zijn van een snelle afbraak van kankercellen, tumorlyssyndroom genaamd. Zeldzame gevallen van tumorlyssyndroom werden gemeld bij patiënten behandeld met Tasigna.
- als u last krijgt van pijn of een onaangenaam gevoel op de borst, gevoelloosheid of zwakte, problemen met lopen of met uw spraak, pijn, verkleuring of een koud gevoel in een ledemaat, **meld dit dan direct aan uw arts** omdat dit een teken kan zijn van een hart- of vaatbijwerking. Ernstige hart- en vaatbijwerkingen, zoals problemen met de bloedstroom naar de benen (perifere arteriële occlusieve ziekte), hartziekte als gevolg van bloedtekort door een vernauwd of afgesloten bloedvat (ischemische hartziekte) en problemen met de bloedvoorziening naar de hersenen (ischemische cerebrovasculaire ziekte), zijn gemeld bij patiënten die Tasigna innamen. Uw arts moet de vetwaarden (lipiden) en suikerspiegel in uw bloed controleren vóór het starten van de behandeling met Tasigna en tijdens de behandeling.
- als u last krijgt van het zwellen van uw handen of voeten, algemeen zwellen of een snelle gewichtstoename, meld dit dan aan uw arts omdat dit tekenen kunnen zijn van ernstig vocht vasthouden. Gevallen van ernstig vocht vasthouden zijn soms gemeld bij patiënten behandeld met Tasigna.

Als u een ouder bent van een kind dat met Tasigna behandeld wordt, meldt het dan aan uw arts als een van de bovenstaande punten op uw kind van toepassing zijn.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Tasigna is een behandeling voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met CML. Er is geen ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen jonger dan 2 jaar. Er is geen ervaring met het gebruik van Tasigna bij nieuw gediagnosticeerde kinderen jonger dan 10 jaar en er is beperkte ervaring bij patiënten jonger dan 6 jaar of bij kinderen die geen baat meer hadden bij een eerdere behandeling tegen CML.

Sommige kinderen en jongeren die Tasigna gebruiken kunnen een groeiachterstand krijgen. De arts zal de groei regelmatig controleren.

## Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Tasigna gaat niet goed samen met sommige andere geneesmiddelen.

Gebruikt u naast Tasigna nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt met name voor:

- antiarrhythmica – gebruikt om een onregelmatige hartslag te behandelen;
- chloroquine, halofantrine, claritromycine, haloperidol, methadon, moxifloxacin – geneesmiddelen die een ongewenst effect kunnen hebben op de elektrische activiteit van het hart;
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine – gebruikt om infecties te behandelen;
- ritonavir – een geneesmiddel uit de groep “antiproteases”, gebruikt om HIV te behandelen;
- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne – gebruikt om epilepsie te behandelen;
- rifampicine – gebruikt om tuberculose te behandelen;
- sint-janskruid – een kruid dat wordt gebruikt om depressie en andere aandoeningen te behandelen (ook bekend als *Hypericum perforatum*);
- midazolam – gebruikt om angst te verminderen vóór een operatieve ingreep;
- alfentanil en fentanyl – gebruikt om pijn te behandelen en als een kalmerend middel voor en tijdens een operatie of medische procedures;
- cyclosporine, sirolimus en tacrolimus – geneesmiddelen die de “eigen afweer” van het lichaam en het vermogen om infecties te bestrijden onderdrukken en die gewoonlijk gebruikt worden om afstoting van getransplanteerde organen zoals de lever, het hart en de nieren te voorkomen;
- dihydroergotamine en ergotamine – gebruikt om dementie te behandelen;
- lovastatine, simvastatine – gebruikt om hoge vetwaarden in het bloed te behandelen;
- warfarine – gebruikt om bloedstollingsaandoeningen (zoals bloedstolsels of trombose) te behandelen;
- astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, kinidine, bepridil of ergotalkaloïden (ergotamine, dihydro-ergotamine).

Het gebruik van deze geneesmiddelen moet worden vermeden tijdens uw behandeling met Tasigna. Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, kan uw arts u andere geneesmiddelen voorschrijven.

Als u een statine inneemt (een soort geneesmiddel om het cholesterolgehalte in uw bloed te verlagen), spreek er dan over met uw arts of apotheker. Bij gebruik met bepaalde statines, kan Tasigna het risico op spierproblemen te wijten aan statines verhogen. Dit kan, in zeldzame gevallen, leiden tot ernstige spierafbraak (rhabdomyolyse) met nierschade tot gevolg.

Bovendien moet u contact opnemen met uw arts of apotheker voordat u Tasigna inneemt als u antacida gebruikt. Dit zijn geneesmiddelen tegen brandend maagzuur. Deze geneesmiddelen moeten apart van Tasigna worden ingenomen:

- H<sub>2</sub>-receptorantagonisten, die de aanmaak van maagzuur verminderen. H<sub>2</sub>-receptorantagonisten moeten worden ingenomen ongeveer 10 uur voor en ongeveer 2 uur nadat u Tasigna inneemt;
- Antacida die aluminiumhydroxide, magnesiumhydroxide en simeticon bevatten zijn middelen die het maagzuur neutraliseren. Antacida moeten ongeveer 2 uur voor of ongeveer 2 uur na de inname van Tasigna worden ingenomen.

U moet ook contact opnemen met uw arts **als u al Tasigna inneemt** en er wordt een nieuw geneesmiddel aan u voorgeschreven dat u nog niet eerder heeft gebruikt tijdens de behandeling met Tasigna.

## Waarop moet u letten met eten en drinken?

**Neem Tasigna niet in met voedsel.** Voedsel kan de opname van Tasigna vergroten en daardoor de hoeveelheid Tasigna in het bloed verhogen, mogelijk tot een schadelijk niveau. Drink geen grapefruit-/pompelmoessap en eet geen grapefruit/pompelmoes. Het kan de hoeveelheid Tasigna in het bloed verhogen, mogelijk tot een schadelijk niveau.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- **Tasigna wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap** tenzij het strikt noodzakelijk is. Als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn, vertel het uw arts. Hij/zij zal met u bespreken of u dit geneesmiddel kunt gebruiken tijdens uw zwangerschap.
- **Vrouwen die zwanger zouden kunnen worden**, wordt geadviseerd om zeer doeltreffende anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en tot twee weken na het beëindigen van de behandeling.
- **Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen** tijdens de behandeling met Tasigna en gedurende twee weken na de laatste dosis. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Als u last heeft van bijwerkingen (zoals duizeligheid of gezichtsstoornissen) die invloed kunnen hebben op het vermogen om veilig te rijden of gereedschap of machines te gebruiken na het gebruik van dit geneesmiddel, moet u deze activiteiten niet ondernemen totdat het effect is verdwenen.

### **Tasigna bevat lactose**

Dit geneesmiddel bevat lactose (ook bekend als melksuiker). Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel Tasigna innemen**

#### Gebruik bij volwassenen

- **Patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML:** De aanbevolen dosis is 600 mg per dag. Deze dosis wordt bereikt door tweemaal daags twee harde capsules van 150 mg in te nemen.
- **Patiënten die geen baat meer hebben bij eerdere behandelingen tegen CML:** De aanbevolen dosis is 800 mg per dag. Deze dosis wordt bereikt door tweemaal daags twee harde capsules van 200 mg in te nemen.

#### Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

- De dosis die aan uw kind gegeven wordt hangt af van het gewicht en de lengte van uw kind. De arts zal de juiste dosis berekenen en u vertellen welke en hoeveel capsules Tasigna u aan uw kind dient te geven. De totale dagelijkse dosis die u aan uw kind geeft mag niet hoger zijn dan 800 mg.

Uw arts kan een lagere dosering voorschrijven afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert.

### **Ouderen (65 jaar en ouder)**

Tasigna kan worden gebruikt door ouderen van 65 jaar en ouder in dezelfde dosis als voor andere volwassenen.

### **Wanneer Tasigna innemen**

Neem de harde capsules:

- tweemaal per dag in (ongeveer elke 12 uur);
- ten minste 2 uur na voedsel;
- wacht dan 1 uur voordat u weer gaat eten.

Als u vragen heeft over wanneer dit geneesmiddel in te nemen, ga dan naar uw arts of apotheker. Het innemen van Tasigna elke dag op hetzelfde tijdstip, helpt u zich eraan te herinneren wanneer u uw harde capsules moet innemen.

### **Hoe Tasigna in te nemen**

- Slik de harde capsules in het geheel door met water.
- Gebruik geen voedsel samen met de harde capsules.
- Maak de harde capsules niet open tenzij u niet in staat bent om harde capsules door te slikken. In dat geval kunt u de inhoud van elke harde capsule over **één** theelepel appelmoes strooien. Neem dit direct in. Gebruik niet meer dan één theelepel appelmoes voor elke harde capsule en gebruik hiervoor geen ander voedsel dan appelmoes.

### **Hoelang Tasigna innemen**

Blijf Tasigna elke dag gebruiken voor zolang als uw arts u heeft verteld. Dit is een langetermijn behandeling. Uw arts zal regelmatig uw toestand onderzoeken om te controleren dat de behandeling het gewenste effect heeft.

Uw arts kan overwegen om de behandeling met Tasigna te stoppen op basis van specifieke criteria. Als u vragen heeft over hoelang u Tasigna moet innemen, vraag het dan aan uw arts.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer van Tasigna heeft ingenomen dan u zou moeten, of als iemand anders per ongeluk uw harde capsules heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of ziekenhuis voor advies. Laat hen de verpakking van de harde capsules en deze bijsluiter zien. Medische behandeling kan nodig zijn.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis heeft gemist, neem dan uw volgende dosis in zoals gepland. Neem geen dubbele dosis om een vergeten harde capsule in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel tenzij uw arts u heeft verteld om dat te doen. Door te stoppen met Tasigna zonder dat uw arts u dit aanraadt, loopt u het risico op het verslechteren van uw ziekte. Dit kan levensbedreigende gevolgen hebben. Wanneer u overweegt met Tasigna te stoppen, moet u dit bespreken met uw arts, verpleegkundige en/of apotheker.

### **Als uw arts u aanbeveelt de behandeling met Tasigna te stoppen**

Uw arts zal uw behandeling regelmatig beoordelen met een specifieke diagnostische test en besluiten of u door moet gaan met het innemen van dit geneesmiddel. Als u wordt verteld om te stoppen met Tasigna, dan zal uw arts doorgaan met het nauwkeurig controleren van uw ziekte CML voorafgaand aan, tijdens en nadat u bent gestopt met Tasigna. Uw arts kan u vertellen dat u opnieuw moet beginnen met Tasigna als dit voor uw aandoening nodig is.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig-ernstig en zullen in het algemeen na enkele dagen tot enkele weken behandeling verdwijnen.

### **Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn.**

- verschijnselen van skeletspierpijn: pijn in gewrichten en spieren
- verschijnselen van hartaandoeningen: pijn of onaangenaam gevoel op de borst, hoge of lage bloeddruk, onregelmatige hartslag (snel of traag), hartkloppingen (gevoel van snelle hartslag), flauwvallen, blauwe verkleuring van de lippen, tong of huid
- verschijnselen van een verstopping van een slagader: pijn, onaangenaam gevoel, gevoel van zwakte of kramp in de beenspieren wat het gevolg kan zijn van een verminderde doorbloeding, zweren op de benen of armen die langzaam of niet genezen en merkbare veranderingen in kleur (blauwheid of bleekheid) of temperatuur (koudheid) van het aangedane lichaamsdeel (been, arm, tenen of vingers)
- verschijnselen van een te weinig actieve schildklier: gewichtstoename, vermoeidheid, haaruitval, spierzwakte, het koud hebben
- verschijnselen van een te snel werkende schildklier: snelle hartslag, uitpuilende ogen, gewichtsverlies, zwelling in de hals
- verschijnselen van nier- of urinewegaandoeningen: dorst, droge huid, prikkelbaarheid, donkere urine, verminderde urineproductie, moeilijk kunnen plassen en pijn bij het plassen, overdreven aandrang om te plassen, bloed in de urine, abnormale urinekleur
- verschijnselen van hoge suikerspiegels in het bloed: hevige dorst, toegenomen urineproductie, toegenomen eetlust met gewichtsverlies, vermoeidheid
- verschijnselen van draaiduizeligheid (vertigo): duizeligheid of draaiend gevoel
- verschijnsel van een ontsteking van de alveesklier: hevige pijn in de bovenbuik (in het midden of aan de linkerkant)
- verschijnselen van huidaandoeningen: pijnlijke rode knobbels, pijnlijke huid, rode huid, schilfers of blaren op de huid
- verschijnselen van vocht vasthouden: snelle toename in het gewicht, zwelling van de handen, enkels, voeten of gezicht
- verschijnselen van migraine: hevige hoofdpijn vaak gepaard met misselijkheid, braken en gevoeligheid voor licht
- verschijnselen van bloedaandoeningen: koorts, snel blauwe plekken of onverklaarbare bloedingen krijgen, ernstige infecties of vaak optreden van infecties, onverklaarbare zwakte
- verschijnselen van stolselvorming in een ader: zwelling en pijn in één deel van het lichaam
- verschijnselen van aandoeningen van het zenuwstelsel: zwakte of verlamming van de ledematen of het gezicht, moeilijk kunnen praten, heftige hoofdpijn, het zien, voelen of horen van dingen die er niet zijn, veranderd zicht, bewustzijnsverlies, verwardheid, desoriëntatie, beven, tintelend gevoel, pijn of verdoofd gevoel in vingers en tenen
- verschijnselen van longaandoeningen: moeilijk of pijnlijk ademen, hoesten, piepende ademhaling met of zonder koorts, zwelling van de voeten of benen
- verschijnselen van maag-darmstelselaandoeningen: buikpijn, misselijkheid, braken van bloed, zwarte of bloederige stoelgang, verstopping, brandend maagzuur, terugvloeiën van maagzuur (reflux), gezwollen buik
- verschijnselen van leveraandoeningen: gele huid en ogen, misselijkheid, verlies van eetlust, donkergekleurde urine
- verschijnselen van een leverinfectie: het opnieuw optreden (reactivering) van een hepatitis B-infectie
- verschijnselen van oogaandoeningen: problemen met het gezichtsvermogen, waaronder troebel zien, dubbelzien of de indruk hebben lichtflitsen te zien, verminderd scherptezicht of verlies van gezichtsvermogen, bloed in het oog, verhoogde gevoeligheid van de ogen voor licht, oogpijn, rode ogen, jeukende of geïrriteerde ogen, droge ogen, gezwollen of jeukende oogleden
- verschijnselen van het uit balans zijn van de elektrolyten in het lichaam: misselijkheid, kortademigheid, onregelmatige hartslag, troebele urine, vermoeidheid en/of last van uw gewrichten met afwijkende bloedtestresultaten (zoals hoge kalium-, urinezuur- en fosfaatwaarden en lage calciumwaarden)

Neem direct contact op met uw arts als u een van de bovenstaande bijwerkingen opmerkt.



**Sommige bijwerkingen komen zeer vaak voor** (bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- diarree
- hoofdpijn
- gebrek aan energie
- spierpijn
- jeuk, huiduitslag
- misselijkheid
- verstopping
- braken
- haarverlies
- pijn in de ledematen, botpijn en pijn aan de rugwervels na het stoppen van de behandeling met Tasigna
- groeiachterstand bij kinderen en jongeren
- infectie van de bovenste luchtwegen, met keelpijn en een loopneus of verstopte neus, niezen
- lage aantallen bloedcellen (rode bloedcellen, bloedplaatjes) of een laag hemoglobinegehalte
- hoog gehalte van lipase in het bloed (werking alvleesklier)
- hoog gehalte van bilirubine in het bloed (werking lever)
- hoog gehalte van alanine-aminotransferase in het bloed (leverenzymen)

**Sommige bijwerkingen komen vaak voor** (bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- longontsteking
- buikpijn, last van uw maag na het eten, winderigheid, opgezwollen buik of opgeblazen gevoel in de buik
- botpijn, spierspasmen
- pijn (waaronder pijn in de nek)
- droge huid, acne, verminderde gevoeligheid van de huid
- gewichtsverlies of gewichtstoename
- slapeloosheid, depressie, angstgevoelens
- nachtelijk zweten, overmatig zweten
- algemeen onwel gevoel
- neusbloedingen
- verschijnselen van jicht: pijnlijke en gezwollen gewrichten
- geen erectie kunnen krijgen of behouden
- griepachtige verschijnselen
- keelpijn
- bronchitis
- oorpijn, het horen van geluiden (bijvoorbeeld een piepende of brommende toon) in de oren die niet van buiten komen (ook wel 'tinnitus' genoemd)
- aambeien
- hevige menstruaties
- jeuk bij de haarzakjes
- schimmelinfectie van de mond of vagina
- verschijnselen van conjunctivitis: afscheiding uit het oog met jeuk, roodheid en zwelling
- oogirritatie, rode ogen
- verschijnselen van hypertensie: hoge bloeddruk, hoofdpijn, duizeligheid
- blozen
- verschijnselen van perifere arteriële occlusieve ziekte: pijn, een onaangenaam gevoel, zwakte of kramp in de beenspieren, wat het gevolg kan zijn van een verminderde doorbloeding, zweren op de benen of armen die langzaam of niet genezen en merkbare veranderingen in kleur (blauwheid of bleekheid) of temperatuur (koudheid) van de benen of armen (mogelijke tekenen van een verstopping van een slagader in het aangedane ledemaat (been of arm), tenen of vingers)
- kortademigheid (ook wel 'dyspneu' genoemd)
- zweertjes in de mond met ontsteking van het tandvles (ook wel 'stomatitis' genoemd)

- hoog gehalte van amylase in het bloed (werking alvleesklier)
- hoog gehalte van creatinine in het bloed (werking nieren)
- hoog gehalte van alkalische fosfatase of creatinefosfokinase in het bloed
- hoog gehalte van aspartaataminotransferase in het bloed (leverenzymen)
- hoog gehalte van gamma-glutamyltransferase in het bloed (leverenzymen)
- verschijnselen van leukopenie of neutropenie: laag aantal witte bloedcellen
- toename van het aantal bloedplaatjes of witte bloedcellen in het bloed
- laag gehalte aan magnesium, kalium, natrium, calcium of fosfaat in het bloed
- hoog gehalte van kalium, calcium of fosfaat in het bloed
- hoog gehalte van vetten (waaronder cholesterol) in het bloed
- hoog gehalte van urinezuur in het bloed

**Sommige bijwerkingen komen soms voor** (bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- allergie (overgevoeligheid voor Tasigna)
- droge mond
- pijn in de borsten
- pijn of onaangenaam gevoel aan de zijkant van uw lichaam
- toegenomen eetlust
- borstvergroting bij mannen
- herpesvirusinfectie
- stijfheid in spieren en gewrichten, zwelling van de gewrichten
- gevoel van verandering van lichaamstemperatuur (waaronder het heet of koud hebben)
- verstoorde smaak
- vaak moeten plassen
- verschijnselen van ontsteking van de maagwand: buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, opgezwollen buik
- geheugenverlies
- huidcysten, dunner of dikker worden van de huid, verdikking van de buitenste huidlaag, verkleuring van de huid
- verschijnselen van psoriasis: verdikte plekken van rode/zilverkleurige huid
- toegenomen gevoeligheid van de huid voor licht
- moeilijk kunnen horen
- gewrichtsontsteking
- niet kunnen ophouden van urine
- darmontsteking (ook wel 'enterocolitis' genoemd)
- ontsteking bij de anus (anaal abces)
- zwelling van de tepel
- klachten van het rusteloze benensyndroom (een onweerstaanbare drang om een deel van het lichaam te bewegen, meestal de benen, die gepaard gaat met een onaangenaam gevoel)
- verschijnselen van bloedvergiftiging (sepsis): koorts, pijn op de borst, verhoogde hartslag, kortademigheid of versnelde ademhaling
- huidinfectie (subcutaan abces)
- wratten
- verhoogd aantal van specifieke soorten witte bloedcellen (eosinofielen) in het bloed
- verschijnselen van lymfopenie: laag aantal witte bloedcellen
- hoog gehalte van bijschildklierhormoon (parathyreoïdhormoon) in het bloed (een hormoon dat het calcium- en fosfaatgehalte regelt)
- hoog gehalte van lactaatdehydrogenase (een enzym) in het bloed
- verschijnselen van een laag suikergehalte in het bloed: misselijkheid, zweten, zwakte, duizeligheid, trillen, hoofdpijn
- uitdroging
- abnormale hoeveelheid vetten in het bloed

- onbeheersbare trillingen (ook wel 'tremor' genoemd)
- concentratieproblemen
- onplezierig en abnormaal gevoel bij aanraking (ook wel 'dysesthesie' genoemd)
- vermoeidheid (ook wel 'fatigue' genoemd)
- doof of tintelend gevoel in de vingers en tenen (ook wel 'perifere neuropathie' genoemd)
- verlamming van spieren in het gezicht
- rode vlek in het oogwit door kapotte bloedvaten (ook wel 'conjunctivale bloeding' genoemd)
- oogbloeding
- oogirritatie
- verschijnselen van een hartaanval (ook wel 'myocardinfarct' genoemd): een plotselinge, drukkende pijn op de borst, vermoeidheid, onregelmatige hartslag
- verschijnselen van hartgeruis: vermoeidheid, onaangenaam gevoel op de borst, licht gevoel in het hoofd, pijn op de borst, hartkloppingen
- schimmelinfectie aan de voeten
- verschijnselen van hartfalen: kortademigheid, moeite met ademen bij het liggen, zwelling van de voeten of benen
- pijn achter het borstbeen (ook wel 'pericarditis' genoemd)
- verschijnselen van een hypertensieve crisis: hevige hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid
- pijn en zwakte aan het been bij het lopen (ook wel 'claudicatio intermittens' ('etalagebenen') genoemd)
- verschijnselen van vernauwing van de slagaderen in de armen of benen: mogelijk hoge bloeddruk, pijnlijke kramp in een of beide heupen, dijen of kuitspieren na bepaalde activiteiten zoals lopen of traplopen, gevoelloosheid of zwakte van de benen
- blauwe plekken (wanneer u zich geen pijn heeft gedaan)
- vetophopingen in de slagaders die verstopping kunnen veroorzaken (ook wel 'arteriosclerose' genoemd)
- verschijnselen van lage bloeddruk (ook wel 'hypotensie' genoemd): licht gevoel in het hoofd, duizeligheid of flauwvallen
- verschijnselen van pulmonaal oedeem: kortademigheid
- verschijnselen van pleurale effusie: vochtophoping tussen de lagen weefsel om de longen en borstkas (in ernstige gevallen kan dit leiden tot afname van het vermogen van het hart om bloed rond te pompen), pijn op de borst, hoest, de hik, snelle ademhaling
- verschijnselen van interstitiële longziekte: hoest, moeite met ademen, pijnlijke ademhaling
- verschijnselen van pleuritische pijn: pijn op de borst
- verschijnselen van pleura-ontsteking: hoest, pijnlijke ademhaling
- hese stem
- verschijnselen van pulmonale hypertensie: hoge bloeddruk in de longslagaders
- piepende ademhaling
- gevoelige tanden
- verschijnselen van een ontsteking (ook wel 'gingivitis' genoemd): bloedend tandvlees, gevoelig of gezwollen tandvlees
- hoog ureumgehalte in het bloed (werking nieren)
- verandering in de bloedeiwitten (lage hoeveelheid globulinen of aanwezigheid van paraproteïne)
- hoog gehalte van niet-geconjugeerde bilirubine in het bloed
- hoog gehalte van troponinen in het bloed

### **Sommige bijwerkingen komen zelden voor** (bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- rood worden en/of zwelling en mogelijke schilfering van de handpalmen en voetzolen (het zogenaamde hand-voetsyndroom)
- wratten in de mond
- gevoel van verhardingen of stijfheid in de borsten
- ontsteking van de schildklier (ook wel 'thyreoïditis' genoemd)
- veranderde of depressieve stemming
- verschijnselen van secundaire hyperparathyroïdie: bot- en gewrichtspijn, veel moeten plassen, buikpijn, zwakte, vermoeidheid
- verschijnselen van vernauwing van de slagaders in de hersenen: gedeeltelijk of totaal verlies van gezichtsvermogen in een of beide ogen, dubbelzien, vertigo (een draaierig gevoel), gevoelloosheid of tintelingen, verlies van coördinatie, duizeligheid of verwardheid
- zwelling van de hersenen (mogelijke hoofdpijn en/of veranderingen in mentale toestand)
- verschijnselen van neuritis optica: wazig zien, verlies van gezichtsvermogen
- verschijnselen van een slecht werkend hart (ejectiefractie verlaagd): vermoeidheid, onaangenaam gevoel op de borst, licht gevoel in het hoofd, pijn, hartkloppingen
- laag of hoog gehalte van insuline (een hormoon dat de bloedsuikerspiegel regelt) in het bloed
- laag gehalte van insuline C-peptide in het bloed (werking alvleesklier)
- plotseling overlijden

### **De volgende bijwerkingen zijn gemeld met een onbekende frequentie (deze kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens):**

- verschijnselen van een slecht werkend hart (ventriculaire disfunctie): kortademigheid, gevoel van inspanning in rust, onregelmatige hartslag, onaangenaam gevoel op de borst, licht gevoel in het hoofd, pijn, hartkloppingen, veel moeten plassen, zwelling van de voeten, enkels en buik.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30°C.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van misbruik vertoont.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nilotinib.
  
- Elke 50 mg harde capsule bevat 50 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).  
De andere stoffen zijn:  
Capsule-inhoud: lactosemonohydraat, crospovidon type A, poloxameer 188, colloïdaal siliciumoxide watervrij, magnesiumstearaat  
Capsulewand: gelatine, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172)  
Drukinkt: schellak (E904), zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol, ammoniumhydroxide (E172)
  
- Elke 150 mg harde capsule bevat 150 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).  
De andere stoffen zijn:  
Capsule-inhoud: lactosemonohydraat, crospovidon type A, poloxameer 188, colloïdaal siliciumoxide watervrij, magnesiumstearaat  
Capsulewand: gelatine, titaandioxide (E171), rood en geel ijzeroxide (E172)  
Drukinkt: schellak (E904), zwart ijzeroxide (E172), n-butylalcohol, propyleenglycol, gedehydrateerde ethanol, isopropylalcohol, ammoniumhydroxide
  
- Elke 200 mg harde capsule bevat 200 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).  
De andere stoffen zijn:  
Capsule-inhoud: lactosemonohydraat, crospovidon type A, poloxameer 188, colloïdaal siliciumoxide watervrij, magnesiumstearaat  
Capsulewand: gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172)  
Drukinkt: schellak (E904), gedehydrateerde alcohol, isopropylalcohol, butylalcohol, propyleenglycol, sterke ammoniakoplossing, kaliumhydroxide, rood ijzeroxide (E172)

### Hoe ziet Tasigna eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tasigna 50 mg wordt geleverd als harde capsules. De harde capsules zijn rood/lichtgeel. Elke harde capsule is voorzien van een zwarte opdruk ("NVR/ABL").

Tasigna 150 mg wordt geleverd als harde capsules. De harde capsules zijn rood. Elke harde capsule is voorzien van een zwarte opdruk ("NVR/BCR").

Tasigna 200 mg wordt geleverd als harde capsules. De harde capsules zijn lichtgeel. Elke harde capsule is voorzien van een rode opdruk ("NVR/TKI").

Tasigna 50 mg harde capsules zijn verkrijgbaar in een verpakking met 120 harde capsules (3 verpakkingen van 40 harde capsules).

Tasigna 150 mg harde capsules zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 28 of 40 harde capsules en in multiverpakkingen met 112 harde capsules (bestaat uit 4 dozen, elk met 28 harde capsules), 120 harde capsules (bestaat uit 3 dozen, elk met 40 harde capsules) of 392 harde capsules (bestaat uit 14 dozen, elk met 28 harde capsules).

Tasigna 200 mg harde capsules zijn verkrijgbaar in een envelopverpakking met 28 harde capsules en in een doos met 28 of 40 harde capsules. Tasigna is ook verkrijgbaar in multiverpakkingen van 112 harde capsules (bestaat uit 4 envelopverpakkingen, elk met 28 harde capsules), 112 harde capsules (bestaat uit 4 dozen, elk met 28 harde capsules), 120 harde capsules (bestaat uit 3 dozen, elk met 40 harde capsules) of 392 harde capsules (bestaat uit 14 dozen, elk met 28 harde capsules).

Mogelijk zijn in uw land niet alle verpakkingen in de handel.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Neurenberg  
Duitsland

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.