

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Tasigna 50 mg kapsuli ibsin
Tasigna 150 mg kapsuli ibsin
Tasigna 200 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Tasigna 50 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa waħda fiha 50 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kapsula iebsa waħda fiha 39.03 mg lattosju monoidrat.

Tasigna 150 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa waħda fiha 150 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kapsula iebsa waħda fiha 117.08 mg lattosju monoidrat.

Tasigna 200 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa waħda fiha 200 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kapsula iebsa waħda fiha 156.11 mg lattosju monoidrat.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Kapsula iebsa.

Tasigna 50 mg kapsuli ibsin

Trab abjad jagħti fl-isfar f'kapsuli ibsin tal-ġelatina b'għatu aħmar opak u qafas isfar ċar opak, daqs 4 b'timbru b'linji suwed “NVR/ABL” mal-ghatu.

Tasigna 150 mg kapsuli ibsin

Trab abjad jagħti fl-isfar f'kapsuli ibsin tal-ġelatina ta' lewn aħmar opak, daqs 1 b'timbru iswed mal-assi “NVR/BCR”.

Tasigna 200 mg kapsuli ibsin

Trab abjad jagħti fl-isfar f'kapsuli sofor ċari opaki ibsin tal-ġelatina, daqs 0 b'timbru aħmar ma' l-assi “NVR/TKI”.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tasigna jintuża għall-kura ta' :

- pazjenti adulti u pedjatriċi li fid-dijanjosi l-ġdida nstab li jinsabu fil-faži kronika tal-lewkemija majelōgena kronika għall-kromosoma pozittiva ta' Filadelfja (CML),
- pazjenti adulti li jinsabu fil-faži kronika u l-faži aċċellerata għall-kromosoma pozittiva ta' Filadelfja CML b'reżistenza għal jew b'intolleranza għal terapija li jkunu ngħataw qabel inkluż imatinib. Dejta dwar l-effikaċċja f'pazjenti b'CML fi kriżi blastika mhijiex disponibbli,
- pazjenti pedjatriċi li jinsabu fil-faži kronika għall-kromosoma pozittiva ta' Filadelfja CML b'reżistenza għal jew b'intolleranza għal terapija li jkunu ngħataw qabel inkluż imatinib.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fid-dijanjosi u l-kura ta' pazjenti b'CML.

Pożologija

It-trattament għandu jitkompla sakemm jibqa' jidher il-benefiċċju jew sakemm il-livell ta' tossiċċità li jidher ma jkunx aċċettabbli.

Jekk tinqabeż doża l-pazjent m'għandux jieħu doża doppja, iżda għandu jieħu d-doża preskritta tas-soltu li jkun imiss.

Pożologija għal pazjenti adulti bi kromosoma pozittiva ta' Filadelfja CML

Id-doża rakkomandata hija:

- 300 mg darbtejn kuljum lil pazjenti li fid-dijanjosi l-ġdida nstab CML fil-faži kronika,
- 400 mg darbtejn kuljum lil pazjenti b'CML fil-faži kronika jew fil-faži aċċellerata b'reżistenza jew intolleranza għat-terapija ta' qabel.

Pożologija għal pazjenti pedjatriċi bi kromosoma pozittiva ta' Filadelfja CML

Id-doża mogħtija lil pazjenti pedjatriċi hi personalizzata u tinhad dem skont l-area tas-superfiċi tal-ġisem (mg/m^2). Id-doża rrakkomandata ta' nilotinib hi ta' $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ darbtejn kuljum, imdawra għall-eqreb doża ta' 50 mg (għal doża singola massima ta' 400 mg) (ara Tabella 1). Jistgħu jithalltu qawwiet differenti ta' Tasigna kapsuli iebsa sabiex tinkiseb id-doża mixtieqa.

M'hemm ebda esperjenza dwar it-trattament ta' pazjenti pedjatriċi taħt is-sentejn. M'hemm ebda dejta dwar pazjenti pedjatriċi taħt l-10 snin li għadhom kif ġew iddijanjonizzati u hemm dejta limitata dwar pazjenti pedjatriċi taħt is-6 snin b'reżistenza jew intolleranza għal imatinib.

Tabella 1 Skema ta' dožaġġ pedjatriku għal nilotinib $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ darbtejn kuljum

Area tas-Superfiċi tal-ġisem (BSA)	Doża f'mg (darbtejn kuljum)
0.32 m^2	50 mg
$0.33 - 0.54 \text{ m}^2$	100 mg
$0.55 - 0.76 \text{ m}^2$	150 mg
$0.77 - 0.97 \text{ m}^2$	200 mg
$0.98 - 1.19 \text{ m}^2$	250 mg
$1.20 - 1.41 \text{ m}^2$	300 mg
$1.42 - 1.63 \text{ m}^2$	350 mg
$\geq 1.64 \text{ m}^2$	400 mg

Pazjenti adulti ta' CML fil-faži kronika pozittivi ghall-kromosoma ta' Filadelfja li ġew ittrattati b'nilotinib bhala terapija preferuta u li kisbu rispons molekulari profond sostenibbli (MR4.5)

It-twaqqif għal kollox tat-trattament jista' jitqies f'pazjenti adulti b'CML fil-faži kronika eligibbli u li huma pozittivi ghall-kromosoma ta' Filadelfja (PH+) li ġew ittrattati bi 300 mg nilotinib darbejn kuljum għal mill-inqas 3 snin kemm-il darba jinżamm rispons molekulari profond għal mill-inqas sena immedjatament qabel it-twaqqif għal kollox tat-terapija. It-twaqqif għal kollox tat-terapija b'nilotinib għandu jinbeda minn tabib bl-esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'CML (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Il-livelli tat-traskritti BCR--ABL u tal-ammont shiħ tad-demm ta' pazjenti eligibbli li jwaqqfu għal kollox it-terapija b'nilotinib għandhom ikunu cċekkjati kull xahar b'metodi differenti għal sena waħda, u wara kull 6 ġimħat għat-tieni sena, u wara kull 12-il ġimħa. Għandu jitwettaq monitoraġġ tal-livelli tat-traskritti BCR--ABL b'test dijanjostiku kwantitattiv ivvalidat biex jitkejlu l-livelli ta' rispons molekulari fuq l-Iskala Internazzjonali (IS) b'sensittivitā ta' mill-inqas MR4.5 (BCR--ABL/ABL \leq 0.0032% IS).

Għal pazjenti li jitilfu MR4 (MR4=BCR--ABL/ABL \leq 0.01%IS) iżda mhux MMR (MMR=BCR--ABL/ABL \leq 0.1%IS) matul il-faži mingħajr trattament, il-livelli tat-traskritti BCR--ABL għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimħaqnej sakemm il-livelli ta' BCR--ABL jerġgħu lura għal firxa ta' bejn MR4 u MR4.5. Pazjenti li jżommu livelli BCR--ABL bejn MMR u MR4 għal tal-inqas 4 miżuri konsekuttivi jistgħu jerġgħu lura għall-iskeda ta' monitoraġġ originali.

Pazjenti li jitilfu l-MMR għandhom jerġgħu jibdew it-trattament fi żmien 4 ġimħat minn meta nstab li seħħ tnaqqis fir-remissjoni. It-terapija b'nilotinib għandha terġa' titnieda bi 300 mg darbejn kuljum jew b'livell imnaqqas tad-doża ta' 400 mg darba kuljum jekk il-pazjent kelli tnaqqis tad-doża qabel ma waqqaf għal kollox it-terapija. Pazjenti li reġgħu bdew jieħdu terapija b'nilotinib għandu jkollhom il-livelli tat-traskritti ta' BCR--ABL tagħihom immonitorati kull xahar sakemm l-MMR ma jerġax jistabilixxi ruħu u mbagħad kull 12-il ġimħa (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti adulti b'CML fil-faži kronika li huma pozittivi ghall-kromosoma ta' Filadelfja u li kisbu rispons molekulari profond sostenibbli (MR4.5) b'nilotinib wara li nghataw terapija b'imatinib

It-twaqqif għal kollox tat-trattament jista' jitqies f'pazjenti adulti b'CML fil-faži kronika eligibbli u li huma pozittivi ghall-kromosoma ta' Filadelfja (PH+) li ġew ittrattati b'nilotinib għal mill-inqas 3 snin kemm-il darba jinżamm rispons molekulari profond għal mill-inqas sena immedjatament qabel it-twaqqif għal kollox tat-terapija. It-twaqqif għal kollox tat-terapija b'nilotinib għandu jinbeda minn tabib bl-esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'CML (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Il-livelli tat-traskritti BCR--ABL u tal-ammont shiħ tad-demm ta' pazjenti eligibbli li jwaqqfu għal kollox it-terapija b'nilotinib għandhom ikunu cċekkjati kull xahar b'metodi differenti għal sena waħda, u wara kull 6 ġimħat għat-tieni sena, u wara kull 12-il ġimħa. Għandu jitwettaq monitoraġġ tal-livelli tat-traskritti BCR--ABL b'test dijanjostiku kwantitattiv ivvalidat biex jitkejlu l-livelli ta' rispons molekulari fuq l-Iskala Internazzjonali (IS) b'sensittivitā ta' mill-inqas MR4.5 (BCR--ABL/ABL \leq 0.0032% IS).

Pazjenti kkonfermati li tilfu l-MR4 (MR4=BCR--ABL/ABL \leq 0.01%IS) waqt il-faži ħielsa minn trattament (żewġ miżuri konsekuttivi misfruda b'mill-inqas 4 ġimħat u li juru telf ta' MR4) jew li tiflu r-rispons molekulari ewljeni (MMR=BCR--ABL/ABL \leq 0.1%IS) għandhom jerġgħu jibdew it-trattament fi żmien 4 ġimħat minn meta nstab li seħħ tnaqqis fir-remissjoni. It-terapija b'nilotinib għandha terġa' titnieda bi 300 mg jew 400 mg darbejn kuljum. Pazjenti li reġgħu bdew jieħdu terapija b'nilotinib għandu jkollhom il-livelli tat-traskritti ta' BCR--ABL tagħihom immonitorati kull xahar sakemm r-rispons molekaluri ewljeni ta' qabel jew il-livell ta' MR 4 ma jerġax jistabilixxi ruħu u mbagħad kull 12-il ġimħa (ara sezzjoni 4.4).

Aġġustamenti tad-doża jew tibdin

Tasigna jista' jkun imwaqqaf b'mod temporanju u/jew id-doża titnaqqas minħabba tossiċitajiet ematologiċi (newtropenja, tromboċitopenja) li mhumiex relatati mal-lewkemija li jkun hemm (ara Tabella 2).

Tabella 2 Aġġustamenti tad-doża għal newtropenja u tromboċitopenja

Pazjenti adulti b'dijanjosi ġidha ta' CML fil-faži kronika bi 300 mg darbtejn kuljum u pazjenti rezistenti għal imatinib jew CML intolleranti fil-faži kronika b'400 mg darbtejn kuljum	ANC* $<1.0 \times 10^9/l$ u/jew ghadd tal-plejtlits $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> Il-kura b'nilotinib għandha titwaqqaf u l-ghadd tad-demm għandu jigi mmonitorjat. Il-kura għandha tergħa' tinbeda fi żmien ġimħatejn bid-doża ta' qabel jekk ANC $>1.0 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlits $>50 \times 10^9/l$. Jekk l-ghadd tad-demm jibqa baxx, tnaqqis għal 400 mg darba kuljum jista' jkun meħtieġ.
Pazjenti adulti b'reżistenti għal imatinib u CML intolleranti fil-faži aċċellerata b'400 mg darbtejn kuljum	ANC* $<0.5 \times 10^9/l$ u/jew ghadd tal-plejtlits $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> Il-kura b'nilotinib għandha titwaqqaf u l-ghadd tad-demm għandu jigi mmonitorjat. Il-kura għandha tergħa' tinbeda fi żmien ġimħatejn bid-doża ta' qabel jekk l-ANC $>1.0 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlits $>20 \times 10^9/l$. Jekk l-ghadd tad-demm jibqa baxx, tnaqqis tad-doża għal 400 mg darba kuljum jista' jkun meħtieġ.
Pazjenti pedjatriċi b'dijanjosi ġidha ta' CML fil-faži kronika b'230 mg/m ² darbtejn kuljum u rezistenti għal imatinib jew CML intolleranti fil-faži kronika b'230 mg darbtejn kuljum	ANC* $<1.0 \times 10^9/l$ u/jew ghadd tal-plejtlits $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> Il-kura b'nilotinib għandha titwaqqaf u l-ghadd tad-demm għandu jigi mmonitorjat. Il-kura għandha tergħa' tinbeda fi żmien ġimħatejn bid-doża ta' qabel jekk l-ANC $>1.5 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlits $>75 \times 10^9/l$. Jekk l-ghadd tad-demm jibqa baxx, tnaqqis għal 230 mg darba kuljum jista' jkun meħtieġ. Jekk l-episodju jseħħ wara tnaqqis fid-doża kkunsidra li twaqqaf it-trattament għal kollox.

*ANC = ghadd assolut tan-newtropili

Jekk tiżviluppa tossiċità mhux ematologika klinikament sinifikanti moderata jew severa, id-doži għandhom jitwaqqfu, u l-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati u ttrattati kif jixraq. Jekk id-doża ta' qabel kienet ta' 300 mg darbtejn kuljum lil pazjenti adulti b'dijanjosi ġidha ta' CML fil-faži kronika, jew 400 mg darbtejn kuljum lil pazjenti adulti b'reżistenza għal imatinib jew CML intolleranti fil-faži kronika jew aċċellerata, jew 230 mg/m² darbtejn kuljum lil pazjenti pedjatriċi, id-doži jistgħu jerġgħu jitkomplew b'400 mg darba kuljum lil pazjenti adulti u b'230 mg/m² darba kuljum lil pazjenti pedjatriċi ladarba t-tossiċità tgħaddi. Jekk id-doża ta' qabel kienet ta' 400 mg darba kuljum lil pazjenti adulti jew 230 mg/m² darba kuljum lil pazjenti pedjatriċi, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox. Jekk ikun klinikament xieraq, jista' jiġi kkonsidrat li d-doża tergħa tiżidied għad-doża tal-bidu jiġifieri ta' 300 mg darbtejn kuljum għal pazjenti adulti b'dijanjosi ġidha ta' CML fil-faži kronika jew għal 400 mg darbtejn kuljum għal pazjenti adulti rezistenti għal imatinib u CML intolleranti fil-faži kronika jew aċċellerata jew għal 230 mg/m² darbtejn kuljum lil pazjenti pedjatriċi.

Lipase tas-serum għoli: Għal žiediet fil-lipase tas-serum ta' Grad 3-4, id-doži għal pazjenti adulti għandhom jitnaqqsu għal 400 mg darba kuljum jew imwaqqfa. F'pazjenti pedjatriċi, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm l-episodju ma jerġax lura għal Grad ≤ 1 . Għaldaqstant, jekk id-doża ta' qabel kienet ta' 230 mg/m² darbtejn kuljum, it-trattament jista' jitkompli minn 230 mg/m² darba kuljum. Jekk id-doża ta' qabel kienet ta' 230 mg/m² darba kuljum, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox. Il-livelli ta' lipase fis-serum għandhom jiġu eżaminati kull xahar jew kif ikun indikat b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.4).

Il-bilirubin u l-livelli ta' transaminasi tal-fwied: Għal żidiet tal-bilirubin ta' Grad 3-4 u tat-transaminasi tal-fwied f'pazjenti adulti, id-doži għandhom jitnaqqsu għal 400 mg darba kuljum jew imwaqqfa. F'każ ta' żidiet tal-bilirubin ta' Grad ≥ 2 jew ta' żidiet tat-transaminases tal-fwied ta' Grad ≥ 3 f'pazjenti pedjatriċi, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm il-livelli ma jerġgħux lura għal Grad ≤ 1 . Għaldaqstant, jekk id-doža ta' qabel kienet ta' 230 mg/m^2 darbejn kuljum, it-trattament jista' jitkompla minn 230 mg/m^2 darba kuljum. Jekk id-doža ta' qabel kienet ta' 230 mg/m^2 darba kuljum, u jittieħdu aktar minn 28 jum biex wieħed jerġa' lura għal Grad ≤ 1 , it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox. Il-livelli ta' bilirubin u transaminasi tal-fwied għandhom jiġu eżaminati kull xahar jew kif ikun indikat b'mod kliniku.

Popolazzjonijiet specjali

Anzjani

Madwar 12% tal-individwi fi studju tal-Faži III fost pazjenti b'dijanjosi ġdida ta' CML fil-faži kronika u madwar 30% tal-individwi fi studju tal-Faži II fost pazjenti b'rezistenza għal imatinib jew CML intolleranti fil-faži kronika u fil-faži aċċellerata kellhom 65 sena jew aktar. Ma deherx li kien hemm differenzi kbar fis-sigurta u l-effikaċċa f'pazjenti ≥ 65 sena kif imqabbla ma' adulti ta' bejn 18 u 65 sena.

Indeboliment renali

Ma sarux studji kliniči f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali.

Peress li nilotinib u l-metaboli tiegħu ma jitkeċċewx b'mod renali, mhux mistenni li jkun hemm tnaqqis fit-tnejħija totali mill-ġisem f'pazjenti b'indeboliment renali.

Indeboliment epatiku

Indeboliment epatiku għadu effett żgħir fuq il-farmakokinetika ta' nilotinib. Aġġustament fid-doža mhuwiex ikkunsidrat meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Madankollu, pazjenti b'indeboliment epatiku għandhom jingħataw il-kura b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi tal-qalb

Fi studji kliniči, pazjenti b' mard kardijaku mhux kontrollat jew sinifikanti (eż., infart mijokardijaku reċenti, insuffiċjenza tal-qalb konġestiva, anġina mhux stabbli jew bradikardija klinikament sinifikanti) kienu eskluzi. Għandha ssir attenzjoni f'pazjenti b'disturbi tal-qalb rilevanti (ara sezzjoni 4.4).

Kienu rrappurtati żidiet fil-livelli totali tal-kolesterol fis-serum b'terapija b'nilotinib (ara sezzjoni 4.4). Il-profili tal-lipidi għandhom ikunu determinati sabiex tinbeda t-terapija b'nilotinib, evalwati f'xahar 3 u 6 wara l-bidu tat-terapija u mill-inqas kull sena matul terapija kronika.

Kienu rrappurtati żidiet fil-livelli tal-glukosju fid-demm b'terapija b'nilotinib (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli tal-glukosju fid-demm għandhom ikunu evalwati sabiex tinbeda t-terapija b'nilotinib u mmonitorjati matul it-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurta u l-effikaċċa ta' Tasigna f'pazjenti pedjatriċi pozittivi għall-kromosoma ta' Filadelfja b'CML fil-faži kronika minn sentejn sa anqas minn 18-il sena ġew determinati (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2). M'hemm ebda esperjenza f'pazjenti pedjatriċi taħt is-sentejn jew f'pazjenti pedjatriċi pozittivi għall-kromosoma ta' Filadelfja b'CML fil-faži aċċellerata jew bi kriżi blastika. M'hemm ebda dejta minn pazjenti pedjatriċi b'dijanjosi ġdida taħt l-10 snin u hemm dejta limitata minn pazjenti pedjatriċi rezistenti jew intolleranti għal imatinib li għandhom taħt is-6 snin.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Tasigna għandu jittieħed darbtejn kuljum b'doži madwar 12-il siegħa 'il bogħod minn xulxin u m'għandux jittieħed mal-ikel. Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma. M'għandux jittieħed ikel għal sagħtejn qabel ma tittieħed id-doža u m'għandux jittieħed ikel sa siegħa wara li tittieħed id-doža.

Għal pazjenti li mhumiex kapaċi jibilgħu l-kapsuli ibsin, il-kontenut ta' kull kapsula iebsa jista' jithallat ma' kuċċarina purè tat-tuffieħ (tuffieħ mgħolli mgħaffeg) u għandu jittieħed minnufih. M'għandhiex tittieħed aktar minn kuċċarina waħda purè tat-tuffieħ u m'għandu jithallat ma' l-ebda ikel ieħor ħlief mal-purè tat-tuffieħ (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittivitā eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu

Majelosuppressjoni

Il-kura b'nilotinib hija assoċjata ma' (Kriterji dwar it-Tossicità Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer grad 3 u 4) tromboċitopenja, newtropenja u anemija. Dawn isehħu aktar ta' spiss f'pazjenti b'reżistenza għal imatinib jew CML intolleranti, b'mod partikulari f'pazjenti li jkunu fil-faži-aċċellerata CML. L-ghadd komplet tad-demm għandu jsir kull ġimghatejn ghall-ewwel xahrejn u imbagħad kull xahar minn hemm 'l quddiem, jew hekk kif ikun indikat b'mod kliniku. Il-majelosuppressjoni kienet ġeneralment riversibbli u normalment setgħet tiġi kkontrollata billi titwaqqaf Tasigna b'mod temporanju jew bill titnaqqas id-doża (ara sezzjoni 4.2).

Titwil tal-QT

Intwera li nilotinib jtawwal ir-ripolarizzazzjoni ventrikulari kardijaka hekk kif imkejjel mill-intervall QT fuq l-ECG tas-superfiċi b'mod dipendenti mill-konċentrazzjoni f'pazjenti adulti u pedjatriċi.

Fl-istudju tal-Faži III fost pazjenti b'dijanjosi ġidida ta' CML fil-faži kronika li kienu qed jirċievu 300 mg nilotinib darbejn kuljum, il-bidla mill-linja bażi għall-medja tal-ħin tal-intervall QTcF fi stat fiss kien ta' 6 msec. L-ebda pazjent ma kellu QTcF >480 msec. Ma dehrux episodji ta' torsade de pointes.

Fl-istudju tal-Faži II f'pazjenti reżistenti għal imatinib u CML intolleranti fil-faži kronika u aċċelerata li kienu qed jirċievu 400 mg nilotinib darbejn kuljum, il-bidla mill-linja bażi għall-medja tal-ħin medju tal-intervall QTcF fi stat fiss kien 5 u 8 msec, rispettivament. QTcF ta' >500 msec dehret f'<1% ta' dawn il-pazjenti. Ma dehrux episodji ta' torsade de pointes fl-istudji kliniči.

Fi studju fuq voluntiera b'saħħithom li kellhom esponenti li setgħu jitqabblu ma' l-esponenti li dehru f'pazjenti, il-bidla mill-linja bażi tal-QTcF imnaqqas mill-ħin medju tal-medja tal-plaċebo kien 7 msec (CI ±4 msec). L-ebda individwu ma kellu QTcF >450 msec. Minbarra hekk, ma deħru l-ebda arritmiji ta' rilevanza klinika waqt li kienet għaddejja l-prova. B'mod partikolari, l-ebda episodju ta' torsade de pointes (mumentanju jew fit-tul) ma deher.

Jista' jkun hemm titwil sinifikanti fl-intervall QT meta nilotinib jittieħed b'mod mhux xieraq ma' impedituri CYP3A4 qawwija u/jew prodotti medicinali li huma magħrufa li jistgħu jtawlu l-intervall tal-QT, u/jew l-ikel (ara sezzjoni 4.5). Jekk ikun hemm ipokalimja jew ipomagħeżimja, dan l-effett jista' jkun aktar qawwi. Titwil tal-intervall QT jista' jesponi l-pazjenti għal riskju li jwassal għal mewt.

Tasigna għandha tintużha b'attenzjoni f'pazjenti li għandhom jew qeqħdin f'riskju sinifikanti li jiżviluppaw titwil tal-QTc, bħal dawk:

- bi QT imtawwal b'mod konġenitu.
- b'mard kardijaku mhux kontrollat jew sinifikanti inkluż infart mijokardijaku reċenti, insuffiċjenza tal-qalb konġestiva, anġina instabbi jew bradikardija klinikament sinifikanti.
- li jkunu qed jieħħdu prodotti medicinali kontra l-arritmiji tal-qalb jew sustanzi oħra jwasslu għal QT mtawwal.

Monitoraġġ mill-qrib għal effett fuq l-intervall QTc huwa konsiljat u ECG tal-linja baži huwa rakkomandat qabel ma tinbeda terapija b'nilotinib hekk kif ikun indikat b'mod kliniku. Ipokalimja jew ipomagħejżimja għandhom jiġu kontrollati qabel tingħata Tasigna u għandhom jiġu monitorati perjodikament waqt it-terapija.

Mewt zoptu

Kažijiet mhux komuni (0.1 to 1%) ta' mwiet zoptu kienu rrappurtati f'pazjenti b'reżistenza għal imatinib jew CML intolleranti fil-faži kronika jew fil-faži aċċellerata li kellhom storja medika ta' mard tal-qalb u fatturi sinifikanti ta' riskji tal-qalb. Komorbiditajiet oħra flimkien mat-tumur malinn li kien hemm digħi kienu wkoll prezenti b'mod frekwenti kif kienu prodotti medicinali konkomitanti. Anormalitajiet ta' polarizzazzjoni mill-ġdid tal-ventrikulu setgħu kienu fatturi li kkontribwixxew għal dan. Ma kien irrapportat l-ebda każ ta' mewt zoptu waqt l-istudju tal-Faži III fost pazjenti b'dijanjosi ġdida ta' CML fil-faži kronika.

Retenzjoni fluwida u edima

Kienu osservati, għalkemm ma kenux komuni (minn 0.1 sa 1%), forom gravi ta' retenzjoni fluwida b'rabta mal-mediċina bħalma huma effużjoni tal-plewra, edima pulmonarja, u effużjoni fil-perikardju fost pazjenti godda b'dijanjosi b'CML waqt studju f'Faži III. Kienu osservati episodji simili miġbura f'rapporti wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq. Wieħed għandu jistħarreg b'għaqal żieda fil-piż mhux mistennija u mgħaġġla. Jekk jidħru sinjal ta' retenzjoni fluwida gravi matul it-trattament b'nilotinib, l-aetjologija għandha tiġi evalwata u l-pazjenti ttrattati kif jixraq (ara sezzjoni 4.2 għal istruzzjonijiet dwar l-immaniġġjar tat-tossiċitajiet mhux ematoloġiċi).

Episodji kardjavaskulari

Kienu rrappurtati episodji kardjavaskulari waqt studju randomizzat f'Faži III fost pazjenti godda b'dijanjosi b'CML u osservati f'rapporti wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq. F'dan l-istudju kliniku b'hin medju ta' terapija attiva ta' 60.5 xhur, episodji kardjavaskulari fi Grad 3-4 kienu jinkludu mard okklussiv arterjali periferali (1.4% u 1.1% bi 300 mg u 400 mg nilotinib darbtejn kuljum, rispettivament), mard iskemiku tal-qalb (2.2% u 6.1% bi 300 mg u 400 mg nilotinib darbtejn kuljum, rispettivament) u episodji ċelebrovaskulari iskemiċi (1.1% u 2.2% bi 300 mg u 400 mg nilotinib darbtejn kuljum, rispettivament). Il-pazjenti għandhom jingħataw il-pari li jfittu attenzjoni medika minnufih jekk jesperjenzaw sinjal akuti jew sintomi ta' episodji kardjavaskulari. L-istat kardjavaskulari tal-pazjenti għandhom jiġu evalwati u l-fatturi ta' riskju kardjavaskulari mmonitorati u mmanġġjati b'mod attiv matul it-terapija b'nilotinib skont il-linji gwida standard. Għandha tingħata terapija xierqa sabiex timmaniġġja l-fatturi ta' riskju kardjavaskulari (ara sezzjoni 4.2 għal istruzzjonijiet dwar l-immaniġġjar ta' tossiċitajiet mhux ematoloġiċi).

Riattivazzjoni tal-epatite B

Seħħet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniči ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċevel inhibituri tat-tyrosine kinase BCR--ABL. Xi kažijiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fuliminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tinbeda l-kura b'nilotinib. L-eserti fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura f'pazjenti b'serologija pozittiva tal-epatite B (inkluži dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pozittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jeħtieġ l-kura b'nilotinib għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjal u għal sintomi tal-infezzjoni attiva tal-HBV waqt il-kura u għal diversi xhur wara li tintemmi l-kura (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ specjali ta' pazjenti adulti b'CML fil-faži kronika b'Ph+ li kisbu rispons molekulari ewljeni profond sostenibbli

Eligibilità għat-twaqqif għal kollox tat-trattament

Pazjenti eligibbli li huma kkonfermati li jesprimu t-traskritti tipiči ta' BCR--ABL, e13a2/b2a2 jew e14a2/b3a2, jistgħu jitqiesu għat-twaqqif għal kollox tat-trattament. Il-pazjenti għandu jkollhom traskritti tipiči ta' BCR--ABL li jippermettu l-kwantifikazzjoni ta' BCR--ABL, l-evalwazzjoni tar-rispons molekulari profond, u d-determinazzjoni ta' nuqqas ta' remissjoni molekulari possibbli wara t-twaqqif għal kollox tat-trattament b'nilotinib.

Monitoraġġ ta' pazjenti li waqqfu għal kollox it-terapija

Monitoraġġ frekwenti tal-livelli tat-traskritti ta' BCR--ABL f'pazjenti eligibbli għat-twaqqif għal kollox tat-trattament għandu jsir permezz ta' test dijanostiku kwantitattiv li jkejjel il-livelli tar-rispons molekulari b'sensittività ta' mill-inqas MR4.5 (BCR--ABL/ABL \leq 0.0032%IS). Il-livelli tat-traskritti ta' BCR--ABL għandhom jiġu assessjati qabel u waqt it-twaqqif għal kollox tat-trattament (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Telf tar-rispons molekulari ewljeni (MMR=BCR--ABL/ABL \leq 0.1%IS) f'pazjenti b'CML li rċeveli nilotinib bħala l-ewwel jew it-tieni linja ta' terapija, jew telf ikkonfermat ta' MR4 (żewġ miżuri konsekutivi mifruda b'mill-inqas 4 ġimħat li juru telf ta' MR4 (MR4=BCR--ABL/ABL \leq 0.01%IS) f'pazjenti b'CML li rċeveli nilotinib bħala t-tieni linja ta' terapija se jwassal għat-tnejha mill-ġdid tat-trattament fi żmien 4 ġimħat minn mindu sar magħruf li seħħi nuqqas ta' remissjoni. Matul il-faži mingħajr trattament tista' sseħħi rikaduta molekulari, u dejta dwar l-eżitu fit-tul għadha mhijiex disponibbli. Huwa għalhekk kruċjali li jitwettaq monitoraġġ frekwenti tal-livelli ta' BCR--ABL u tal-ammont shiħ tad-demm b'metodi differenti sabiex wieħed jintebah b'telf possibbli ta' remissjoni (ara sezzjoni 4.2). Għal pazjenti li ma jirmexxilhomx jiksbu MMR wara tliet xħur minn meta jerġgħu jidbew it-trattament, għandu jitwettqilhom ittestjar tal-mutazzjoni fid-dominju tal-kinase ta' BCR--ABL.

Testijiet fil-laboratorju u moniteraġġ

Lipidi fid-demm

Fi studju f'Faži III fost pazjenti li fid-dijanjozi li saritilhom instabu b'CML, 1.1% tal-pazjenti ttrattati b'400 mg nilotinib darbejn kuljum urew żieda fil-kolesterol totali għal Grad 3-4; madanakollu ma dehret l-ebda żieda għal Grad 3-4 fil-grupp mogħti 300 mg darbejn kuljum (ara sezzjoni 4.8). Hu rrakkomandat li l-profili tal-lipidi jkunu determinati qabel ma jitnieda t-trattament b'nilotinib, evalwati f'xahar 3 u 6 wara l-bidu tat-terapija u mill-inqas kull sena matul terapija kronika (ara sezzjoni 4.2). Jekk ikun meħtieġ inibitur ta' HMG-CoA reductase (aż-żejt li jbaxxi l-lipidi), jekk jogħġibok irreferi għas-sezzjoni 4.5 qabel ma tibda t-terapija minħabba li ġerti inibitura ta' HMG-CoA reductase huma wkoll immetabolizzati bil-mogħdi ta' CYP3A4.

Glukosju fid-demm

Fi studju f'Faži III fost pazjenti li fid-dijanjozi li saritilhom instabu b'CML, 6.9% u 7.2% tal-pazjenti ttrattati b'400 mg nilotinib u 300 mg nilotinib darbejn kuljum, rispettivament, urew żieda fil-glukosju fid-demm għal Grad 3-4. Hu rrakkomandat li l-livelli tal-glukosju ikunu evalwati qabel ma jitnieda t-trattament b'Tasigna u jkun hemm monitoraġġ matul it-trattament, kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2). Jekk ir-riżultati tat-testijiet jiggħarrantxxu l-bżonn tat-terapija, it-tobba għandhom jimxu mal-istandard lokali tagħhom fid-dawl tal-linji gwida dwar il-prattika u t-trattament.

Interazzjonijiet ma' prodotti medicinali oħrajn

L-ghotja ta' Tasigna ma' sustanzi li huma inibitura qawwija ta' CYP3A4 (inkluż, iż-żda mhux biss, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir) għandha tiġi evitata. Jekk ikun meħtieġ li tingħata kura b'xi wieħed minn dawn is-sustanzi, huwa rakkomandat li jekk ikun possibbi l-kura b'nilotinib titwaqqaf (ara sezzjoni 4.5). Jekk ma jkunx possibbi li l-kura titwaqqaf għal xi żmien, huwa indikat li jkun hemm monitoraġġ mill-qrib għal titwil tal-intervall QT (ara sezzjonijiet 4.2, 4.5 u 5.2).

L-użu fl-istess hin ta' nilotinib ma' prodotti medicinali li jinduċu b'mod potenti s-CYP3A4 (eż., phenytoin, rifampicin, carbamazepine, phenobarbital and St. John's Wort) x'aktarx inaqwas l-esponiment għal nilotinib għal punt klinikament rilevanti. Għalhekk, f'pazjenti li qed jirċievu nilotinib, għandhom jintgħażlu biex jingħataw fl-istess hin sustanzi alternattivi b'potenzjal inqas li jinduċu s-CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Effett tal-ikel

Il-bijodisponibilità ta' nilotinib tiżdied bl-ikel. Tasigna m'għandux jingħata ma ikel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5) u għandu jittieħed sagħtejn wara ikla. M'għandux jittieħed ikel għal mill-anqas siegħa wara li tittieħed doża. Il-meraq tal-għejġi u ikel ieħor magħruf li jinibixxi CYP3A4 għandu jiġi evitat. Għal pazjenti li mhumiex kapaċi jibilgħu l-kapsuli ibsin, il-kontenut ta' kull kapsula iebsa jista' jithallat ma' kuċċarina purè tat-tuffieħ u għandu jittieħed minnufih. M'għandhiex tittieħed aktar minn kuċċarina waħda purè tat-tuffieħ u m'għandu jithallat ma' l-ebda ikel ieħor ħlief mal-purè tat-tuffieħ (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Indeboliment epatiku għandu effett żgħir fuq il-farmakokinetika ta' nilotinib. L-ghoti ta' doži waħdiet ta' 200 mg ta' nilotinib wassal għal židiet fl-AUC ta' 35%, 35% u 19% f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat u sever, rispettivament, meta mqabbel ma' grupp ta' individwi bhala kontroll b'funzjoni tal-fwied normali. It-tbassir tas-C_{max} ta' nilotinib fl-istat fiss wera żieda ta' 29%, 18% u 22%, rispettivament. Studji kliniči eskludew pazjenti b'alanine transaminase (ALT) u/jew aspartate transaminase (AST) >2.5 (jew >5, jekk relataż mal-marda) darbiet aktar fuq il-limitu ta' fuq tal-medda normali u/jew bilirubin totali ta' >1.5 darbiet aktar fuq il-limitu ta' fuq tal-medda normali. Il-metabolizmu ta' nilotinib huwa fil-parti l-kbira epatiku. Pazjenti b'indeboliment epatiku għalhekk jista' jkollhom esponiment akbar għal nilotinib u għandhom jiġi kkurati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Lipase fis-serum

Żiediet tal-lipase fis-serum deħru. L-attenzjoni hija rakkomandata f'pazjenti li fil-passat kellhom pankreatite. Fil-każ li ż-żidiet fil-lipase jkunu akkumpanjati b'sintomi fl-addome, it-terapija b'nilotinib għandha titwaqqaf u għandhom jittieħdu l-miżuri dijanjostiċi li jixirqu meqjusa li jeskludu l-pankreatite.

Gastrektomija totali

Il-bijodisponibilità ta' nilotinib tista' tonqos f'pazjenti b'gastrektomija totali (ara sezzjoni 5.2). Għandu jiġi kkunsidrat li dawn il-pazjenti jiġi segwiti b'mod aktar frekwenti.

Sindrome tad-dizentigrazzjoni tat-tumur

Minħabba l-possibbiltà li jista' jkun hemm sindrome tad-dizentigrazzjoni tat-tumur (TLS), huwa rrakkomandat li ssir korrezzjoni tad-deidrazzjoni klinikament sinifikanti u li jkun hemm kura tal-livelli għoljin tal-aċċidu uriku qabel ma tingħata terapija b'nilotinib (ara sezzjoni 4.8).

Lattosju

Il-kapsuli ibsin Tasigna fihom lattosju. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galaktosju, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glukosju-galaktosju m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Popolazzjoni pedjatrika

Kienu osservati fil-laboratorju židiet mhux normali minn ħfief sa moderati fl-amminotransferasi u l-ammont tal-bilirubin fit-tfal bi frekwenza ogħla milli fl-adulti, li jindika riskju ogħla ta' epatotossicità fil-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 4.8). Il-funzjoni tal-fwied (il-livelli tal-bilirubin u t-transaminasi tal-fwied) għandha tkun iċċekkjata kull xahar jew kif indikat klinikament. Żidiet fil-bilirubin u t-transaminasi tal-fwied għandhom ikunu kkontrollati billi jitwaqqaf nilotinib temporanjament, titnaqqas id-doża u/jew jitwaqqaf nilotinib għal kollo (ara sezzjoni 4.2). Fi studju fost il-popolazzjoni pedjatrika b'CML, kien iddokumentat dewmien fir-rata tat-tkabbir f'pazjenti ttrattati b'nilotinib (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkommandat monitoraġġ mill-qrib tar-rata tat-tkabbir f'pazjenti pedjatriċi mogħtija trattament b'nilotinib.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Tasigna jista' jingħata f'kombinazzjoni ma' fatturi emopojetiċi ta' tkabbir bħal erythropoetin jew fattur li jistimula l-kolonji tal-granuloċi (G-CSF) jekk ikun indikat b'mod kliniku. Huwa jista' jingħata ma' hydroxyurea jew anagrelide jekk ikun indikat b'mod kliniku.

Nilotinib jiġi metabolizzat fil-parti l-kbira fil-fwied bis-CYP3A4 mistenni li jkun il-kontributur ewlieni għall-metaboliżmu ossidattiv. Nilotinib huwa sottostrat ukoll għall-pompa ta' effluss ta' hafna mediċini, glikoproteina-P (P-gp - *P-glycoprotein*). Għalhekk, l-assorbiment u l-eliminazzjoni sussegamenti ta' nilotinib li jkun ġie assorbit b'mod sistemiku jistgħu jiġi influwenzati minn sustanzi li jaġi jidher CYP3A4 u/jew P-gp.

Sustanzi li jistgħu jgħollu l-konċentrazzjoni ta' nilotinib fis-serum

L-ghoti ta' nilotinib flimkien ma' imatinib (sustrat u moderatur ta' P-gp u CYP3A4), kellu effett kemxejn inibitorju fuq CYP3A4 u/jew P-gp. L-AUC ta' imatinib żidiedet bejn 18% u 39%, u l-AUC ta' nilotinib żidiedet bejn 18% u 40%. Dawn it-tibdiliet mhumiex mistennja li jkunu klinikament importanti.

L-esponent għal nilotinib f'individwi b'saħħithom żdied bi 3 darbiet meta nħata flimkien ma' inibituri qawwi tas-CYP3A4, ketoconazole. Il-kura fl-istess ħin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, inkluži ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycin, u telithromycin għalhekk għandha tigi evitata (ara sezzjoni 4.4). Żieda fl-esponent għal nilotinib jista' jkun mistenni wkoll b'inibituri moderati tas-CYP3A4. Prodotti mediċinali konkomitanti oħra li ma jikkawżawx l-inibizzjoni ta' CYP3A4 jew jikkawżaw b'mod minimu għandhom jitqiesu.

Sustanzi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' nilotinib fis-serum

Rifampicin, induttur CYP3A4 potenti, inaqqs nilotinib C_{max} b'64% u inaqqs nilotinib AUC b'80%. Rifampicin u nilotinib m'għandhom jintuzaw flimkien.

L-ghotja fl-istess ħin ta' prodotti oħra mediċinali li jinduċu CYP3A4 (eż., phenytoin, carbamazepine, phenobarbital u St. John's Wort) x'aktarx jnaqqsu l-esponent għal nilotinib għal punt klinikament rilevanti. F'pazjenti li jkollhom bżonn indutturi ta' CYP3A4, sustanzi oħra li jikkawżaw anqas induzzjoni tal-enzimi għandhom jintgħaż lu.

Is-solubilità ta' nilotinib tiddependi mill-pH, b'solubilità aktar baxxa f'pH ogħla. F'individwi b'saħħithom li kienu qed jirċievu esomeprazole f'doża ta' 40 mg darba kuljum għal 5 ijiem, il-pH tal-istonku żidiedet b'mod qawwi, iżda l-assorbiment ta' nilotinib ma naqasx b'hafna (tnaqqis ta' 27% fis- C_{max} u tnaqqis ta' 34% fl-AUC $_{0-\infty}$). Nilotinib jista' jintuża fl-istess ħin ma' esomeprazole jew ma' inibituri oħra tal-pompa tal-proton skont kif meħtieġ.

Fi studju fost individwi f'saħħithom, ma kien osservat l-ebda tibdil snifikanti fil-farmakokinetika ta' nilotinib meta doža waħda ta' 400 mg ta' nilotinib ingħatat 10 sigħat wara u sagħtejn qabel famotidine. Għalhekk, meta jkun meħtieg l-użu ta' imblokkatur ta' H2 fl-istess ħin, dan jista' jingħata madwar 10 sigħat qabel u madwar sagħtejn wara d-doža ta' Tasigna.

Fl-istess studju t'hawn fuq, l-ghoti ta' antacidu (aluminium hydroxide/magnesium hydroxide/simethicone) sagħtejn qabel jew wara doža waħda ta' 400 mg ta' nilotinib ukoll ma biddil il-farmakokinetika ta' nilotinib. Għalhekk, jekk meħtieg, antacidu jista' jingħata madwar sagħtejn qabel jew madwar sagħtejn wara d-doža ta' Tasigna.

Sustanzi li jista' jkollhom il-konċentrazzjoni sistemika tagħhom mibdula minn nilotinib

In vitro, nilotinib huwa inibitur relativament qawwi ta' CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 and UGT1A1, bil-valur ta' Ki fost l-aktar baxxi għal CYP2C9 (Ki=0.13 mikroM).

Waqt studju fost voluntiera b'saħħithom li nghataw doža waħda b'interazzjoni bejn il-mediċini jiġifieri 25 mg warfarin, substrat sensittiv ta' CYP2C9, u 800 mg nilotinib ma ġabx xi tibdil fil-parametri farmakokinetici ta' warfarin jew fil-farmakodinamiċità ta' warfarin kif imkejla skont il-ħin ta' protrombin (PT) u l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR). M'hemmx dejta dwar l-istat fiss. Dan l-istudju jissuġgerixxi li mhuwiex probabbli li jkun interazzjoni klinikament sinifikanti bejn nilotinib u warfarin sa doža ta' 25 mg warfarin. Minħabba nuqqas ta' dejta dwar l-istat fiss, huwa rrakkomandat li jkun hemm kontroll tal-markaturi farmakodinamiċi ta' warfarin (INR jew PT) wara li tinbeda t-terapija b'nilotinib (għall-anqas matul l-ewwel ġimagħtejn).

F'pazjenti b'CML, nilotinib mogħi bħala 400 mg darbtejn kuljum għal 12-il ġurnata żied l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) għal midazolam orali (sottostrat ta' CYP3A4) b'2.6 darbiet u 2.0 darbiet rispettivament. Nilotinib huwa inibitur moderat ta' CYP3A4. Bħala riżultat, l-esponiment sistemiku għal prodotti medicinali oħra metabolizzati primarjament minn CYP3A4 (eż., certi inibituri ta' HMG CoA reductase) jista' jiżdied meta jingħataw flimkien ma' nilotinib. Għandu mnejn ikun meħtieg monitoraġġ xieraq u aġġustament fid-doža għal prodotti medicinali li huma sottostrati ta' CYP3A4 u li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq (inklużi iż-żda mhux limitat għal alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, sirolimus u tacrolimus) meta jingħataw flimkien ma' nilotinib.

It-taħlit ta' nilotinib ma' dawk is-statini li jitneħħew prinċipalment minn CYP3A4, jaf iżid il-possibbiltà li sseħħi mijopatija minħabba l-istatini, inkluż rabdomijoliżi.

Prodotti medicinali kontra l-arritmiji u sustanzi oħrajn li jistgħu jtawlu l-intervall tal-QT

Nilotinib għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jkollhom jew ikunu jistgħu jiżviluppaw titwil tal-intervall QT inklużi dawk il-pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti medicinali kontra l-arritmiji bħal amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine u sotalol jew prodotti medicinali oħra li jistgħu jtawlu l-QT bħal chloroquine, halofantrine, clarithromycin, haloperidol, methadone u moxifloxacin (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet mal-ikel

L-assorbiment u l-bijodisponibilità ta' nilotinib jiżdiedu jekk tingħata ma' l-ikel, u dan iwassal għal konċentrazzjoni oħla fis-serum (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2). Il-meraq tal-grejpfrut u ikel ieħor li huma magħrufa li jinibixxu CYP3A4 għandhom jiġu evitati.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv ħafna waqt it-trattament b'nilotinib u sa ġimaginej wara li jintemm it-trattament.

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' nilotinib f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Tasigna m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieg kura b'nilotinib. Jekk jintuża waqt it-tqala, il-pazjent għandu jkun infurmat dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Jekk mara li tkun qed tigi ttrattata b'nilotinib tkun qed tikkunsidra li tinqabu tqila, jista' jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf it-trattament abbaži tal-krriterji tal-eliġibbiltà għat-twaqqif tat-trattament kif deskrift fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4. Hemm ammont limitat ta' dejta dwar tqala f'pazjenti waqt li jkunu qegħdin jippruvaw titjib mingħajr trattament (TFR). Jekk it-tqala hija ppjanata waqt il-faži TFR, il-pazjent għandu jiġi infurmat dwar il-ħtieġa potenzjali li jerga' jibda t-trattament b'nilotinib waqt it-tqala (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Treddiġħ

Mhux magħruf jekk nilotinib jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta tossikologika disponibbli fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' nilotinib fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3). Minħabba li r-riskju għat-trabi/trabi tat-tweldi ma jistax jiġi eskluż, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt it-trattament b'Tasigna u għal ġimaginej wara l-ahħar doża.

Fertilità

Studji fl-annimali ma wrewx effett fuq il-fertilità fil-firien irġiel u nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Tasigna m'għandu l-ebda effett jew ffit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madanakollu, huwa rrakkommandat li pazjenti li jħossu sturdament, għejja, tnaqqis fil-vista jew effetti oħra mhux mixtieqa li jista' jkollhom impatt fuq il-ħila biex isuqu jew iħaddmu magni b'mod sigur għandhom jevitaw li jgħamlu dawn l-attivitajiet sakemm l-effetti mhux mixtieqa jippersistu (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ta' sigurtà jissejjes fuq data miġmugħa minn fost 3,422 pazjent ittrattati b'Tasigna fi 13-il studju kliniku bl-indikazzjonijiet approvati: pazjenti adulti u pedjatriċi b'dijanjosi ġidha ta' lewkemija majeloġena kronika għall-kromosoma pozittiva ta' Filadelfja (Chronic Myelogenous Leukemia - CML) f'fażi kronika (5 studji kliniči b'2,414-il pazjent), pazjenti adulti b'CML għall-kromosoma pozittiva ta' Filadelfja f'fażi kronika u f'fażi mgħaż-ġla b'reżiżenza jew intolleranza għat-terapija mogħtija qabel inkluż b'imatinib (6 studji kliniči b'939 pazjent) u pazjenti pedjatriċi b'CML għall-kromosoma pozittiva ta' Filadelfja f'fażi kronika b'reżiżenza jew intolleranza għat-terapija mogħtija qabel inkluż b'imatinib (2 studji kliniči b'69 pazjent). Din id-data miġmugha tirrappreżenta 9,039.34 snin ta' espożizzjoni minn pazjenti.

Il-profil ta' sigurtà ta' nilotinib huwa konsistenti fost l-indikazzjonijiet kollha.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (incidenza ta' $\geq 15\%$) skont id-data miġmugħa dwar is-sigurtà kien: raxx (26.4%), infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (li tinkludi farniġite, nażofaringite, rinite) (24.8%), uġġiġ ta' ras (21.9%), iperbilarubinemija (li tinkludi żieda tal-bilirubina fid-demm) (18.6%), artralgja (15.8%), għeja (15.4%), dardir (6.8%), ħakk (16.7%) u tromboċitopenija (16.4%).

List tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi minn studji kliniči u rapporti wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (Tabella 3) jinsabu mniżżla skont is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi u l-kategorija ta' frekwenza maħruġa minn MedDRA. Il-kategorija tal-frekwenza huma mfissra billi tintuża l-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa <1/10); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa <1/100); rari ($\geq 1/10,000$ sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tingħata stima mid-data disponibbli).

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi tal-mediċina

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Infezzjoni fin-naħha ta' fuq tal-apparat tan-nifs (inkluż farinġite, nażofaringite, rinite)
Komuni:	Follikulite, bronkite, kandidijaži (inkluż kandidijaži orali), pulmonite, gastroenterite, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina
Mhux komuni:	Infezzjoni bil-virus tal-erpete, axxess anali, kandidijaži (inkluż infezzjoni kandida), furunklu, sepsis, axxess taht il-ġilda, fungu fis-saqajn
Rari:	Riattivazzjoni tal-epatite B
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux specifikati (inkluži ċesti u polipi)	
Mhux komuni:	Papilloma tal-ġilda
Rari:	Papilloma orali, paraproteinemija
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna:	Anemija, tromboċitopenja
Komuni:	Lewkopenija, lewkoċitoži, newtropenja, tromboċitemja
Mhux komuni:	Eosinofilija, newtropenja bid-den, limfopenija, panċitopenja
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni:	Ipersensittività
Disturbi fis-sistema endokrinjarja	
Komuni ħafna:	Dewmien fir-rata tat-tkabbir
Komuni:	Ipotirojdiżmu
Mhux komuni:	Ipertirojdiżmu
Rari:	Iperparatirojdiżmu sekondarju, tirojdite
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni:	Žbilanċ fl-elettroliti (li jinkludi ipomagneżimja, iperkalimja, ipokalimja, iponatremja, ipokalċemija, iperkalċemija, iperfosfatimja), dijabete mellitus, iperglicemija, iperkolesterolemija, iperlipidemija, ipertrigliceride, tnaqqis fl-aptit, gotta, iperurikemija, ipofosfatemija (inkluż tnaqqis tal-fosfru fid-demm)
Mhux komuni:	Deidratazzjoni, żieda fl-aptit, dislipidemija, ipoglicemija
Rari:	Disturb fl-aptit, sindrome tal-lisi tat-tumur
Disturbi psikjatriċi	
Komuni:	Depressjoni, nuqqas ta' rqad, ansjetà
Mhux komuni:	Ameżija, stat konfużjonali, dosorjentament
Rari:	Disforja

Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna:	Uğigh ta' ras
Komuni:	Sturdament, ipoesteżija, parasteżija, emikranja
Mhux komuni:	Inċident cerebrovaskulari, emorraqija gól-kranju/ċerebrali, puplesija iskemika, attakk iskemiku tranzitorju, infart ċerebrali, telf mis-sensi (inkluż sinkope), tregħid, disturb fl-attenzjoni, iperestezija, disestezija, letargija, newropatija periferali, sindrome tas-saqajn mingħajr mistrieh (restless leg syndrome), paralizi tal-wiċċ
Rari:	Stenoži tal-arterja bażilari, edema fil-mohħ, nevrite ottika
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni:	Kunġunktivite, ghajnejn xotti (inkluż kseroftalmija), irritazzjoni tal-ghajnejn, iperimija (sklerali, kongunktivali, tal-ghajn), vista mċajpra
Mhux komuni:	Indeboliment fil-vista, emorraqija kongunktivali, tnaqqis fl-akkutezza viżiva, edema mal-kappell tal-ghajnejn, blefarite, fotopsja, kongunktivite allergika, diplopja, emorraqija fl-ghajnejn, uğigh fl-ghajnejn, ħakk fl-ghajnejn, ghajnejn minfuha, mard fuq barra tal-ghajn, edema periorbitali, fotofobija
Rari:	Korjoretinopatija, papilloedema
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Vertigo, uğigh fil-widnejn, tinnitus
Mhux komuni:	Jonqos is-smiġ (ipoakusis)
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Angina pectorali, arritmija (li tinkludi imblokk atrioventrikulari, thabbit mħagġġel tal-qalb, ekstrasistoli ventrikulari, takikardija, fibrillazzjoni tal-atrija, bradikardija), palpitazzjonijiet, QT tal-elettrokardjogramma mtawwal, mard tal-arterja koronarja
Mhux komuni:	Infart mijokardijaku, hsejjes fil-qalb, effużjoni fil-perikardju, insuffiċjenza kardijaka, disfuzjoni dijastolika, imblokk tal-fergħa tax-xellug, perikardite
Rari:	Čjanoži, tnaqqis fil-frazzjoni ta' tħiġi 'il barra
Mhux magħruf:	Funzjoni hażina tal-ventrikoli
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni għolja, fwawar, mard okklussiv tal-arterji periferali
Mhux komuni:	Krizi ta' pressjoni għolja, klawdazzjoni intermittenti, stenoži tal-arterja periferali, ematoma, arterioskleroži, pressjoni baxxa, tromboži
Rari:	Xokk emorraqiku
Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali	
Komuni ħafna:	Sogħla
Komuni:	Qtugħ ta' nifs, qtugħ ta' nifs waqt sforz, epistassi, uğigh orofaringi
Mhux komuni:	Edema fil-pulmun, effużjoni fil-plewra, mard fl-interstizzju tal-pulmun, uğigh fil-plewra, plewriżi, irritazzjoni fil-grieżem, disfonja, pressjoni għolja fil-pulmun, tħarħir
Rari:	Uğigh fil-farinġi u fil-laringi
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna:	Dardir, uğigh fin-naha ta' fuq tal-addome, konstipazzjoni, dijarrea, rimettar
Komuni:	Pankreatite, fastidju fl-addome, nefha fl-addome, gass, uğigh fl-addome, dispepsja, gastrite, ittella' mill-istonku, murliti, stomatite
Mhux komuni:	Emorraqija gastro-intestinali, melenja, ulċeri fil-ħalq, uğigh fl-esofagu, ħalq xott, sensittività tas-snien (snin b'iperestesija), diżgweżja, enterokolite, ulċera gastrika, infjammazzjoni tal-ħniek, fsada rettali
Rari:	Ulċera fl-istonku tittaqqab, rimettar tad-demm, ulċera fl-esofagu, infjammazzjoni tal-esofagu bl-ulċeri, emorraqija retroperitonali, imblukkar parżjali

Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni hafna:	Iperbilirubinemija (inkluż žieda tal-bilirubina fid-demm)
Komuni:	Funzjoni tal-fwied mhux normali
Mhux komuni:	Epatotossicità, epatite tossika, suffejra, kolestaži, epatomegalija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni hafna:	Raxx, hakk, allopeċja
Komuni:	Tegħreq ħafna matul il-lejl, ekżema, urtikarja, iperidrozi, tbengil, akne, dermatite (inkluż allerġika, eksfoljattiva u akneiforma), ġilda xotta, eritema
Mhux komuni:	Raxx esfoljattiv, eruzzjoni tal-medċina, uġiġ fil-ġilda, ekkimozi, nefha tal-wiċċ, nuffata, ċesti fil-ġilda, erythema nodosum, iperkeratosi, petechiae, fotosensittività, psorjas, il-ġilda titlef il-kulur, il-ġilda ssir qxur qxur, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, ipertrofija tal-ġilda, ulċera tal-ġilda
Rari:	Eritema multiforma, sindrome ta' palmar-plantar eritrodisastesija, iperplasija sebacea, atrofija tal-ġilda
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna:	Mijalġja, artralgja, uġiġ fil-dahar, uġiġ fl-estremitajiet
Komuni:	Uġiġ muskoluskeletriku fis-sider, uġiġ muskoluskeletriku, uġiġ fl-ghonq, dghufija muskoli, spażmi fil-muskoli, uġiġ fl-ghadam
Mhux komuni:	Ebusija muskoluskeletrika, nefha fil-ġogi, artrite, uġiġ fil-ġenb bejn il-kustilji u l-koxxa
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni:	Pollakijurja, disurja
Mhux komuni:	Urgenza biex tgħaddi l-awrina, nokturja, kromaurja, emaurja, insuffiċjenza renali, inkontinenza tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni:	Funzjoni hażina tal-erezzjoni, mestrwazzjoni esaġerata
Mhux komuni:	Uġiġ tas-sider, ginekomastja, beżżula minfuha
Rari:	Ebusija tas-sider
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna:	Għejja, piressija
Komuni:	Uġiġ fis-sider (inkluż uġiġ fis-sider mhux b'rabta mal-qalb), uġiġ, skumdità fis-sider, thossok ma tiflaħx, astenja u edema periferali, dehxiet ta'bard, mard bħal tal-influwenza
Mhux komuni:	Edema tal-wiċċ, edema gravitazzjonal, thoss bidla fit-temperatura tal-ġisem (inkluż thoss is-shana, thoss il-bard), edema lokalizzata
Rari:	Mewt zoptu
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna:	Żieda fl-aminotransferasi tal-analina, żieda tal-lipase
Komuni:	Tnaqqis fl-emoglobin, żieda fl-amylase fid-demm, żieda fl-aminotransferasi tal-aspartat, żieda fil-fosfatasi alkalina fid-demm, żieda fil-gamma-glutamiltransferasi, żieda fil-phosphokinase tal-kreatinina fid-demm, tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, kreatinina għolja, żieda fil-kolesterol totali
Mhux komuni:	Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm, żieda fil-urea fid-demm, żieda bil-bilirubina tad-demm mhux konjugata, żieda tal-ormon tal-paratiroide fid-demm, żieda fit-trigliceridi fid-demm, żieda fil-globulini, żieda fil-kolesterol tal-lipoproteini (inkluż dak ta' densità baxxa u ta' densità għolja), żieda fit-troponina
Rari:	Tnaqqis fil-glukosju fid-demm, tnaqqis tal-insulina fid-demm, żieda tal-insulina fid-demm, tnaqqis ta' C-peptide tal-insulina

Nota: Mhux ir-reazzjonijiet avversi kollha tal-medċina dehru waqt l-istudji pedjatriċi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Mewt zoptu

Kažijiet mhux komuni (0.1 to 1%) ta' mwiet zoptu kienu rrappurtati fi studji kliniči b'Tasigna u/jew fi programmi ta' użu ta' kompassjoni f'pazjenti li b'rezistenza għal imatinib jew CML intolleranti fil-faži kronika jew fil-faži aċċellerata bi storja medika ta' mard tal-qalb jew fatturi simifikanti ta' riskju tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).

Riattivazzjoni tal-epatite B

Riattivazzjoni tal-epatite B ġiet irrapportata fassōċjazzjoni ma' BCR-ABL TKIs. Xi kažijiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fuliminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali.(ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' nilotinib f'pazjenti pedjatriċi (minn sentejn sa' <18-il sena) pozittivi għall-kromosoma ta' Filadelfja b'CML fil-faži kronika (n=58) gew investigati fi studju wieħed ewlieni fuq medda ta' 60 xahar (ara sezzjoni 5.1). F'pazjenti pedjatriċi, il-frekwenza, it-tip u l-gravità tar-reazzjonijiet avversi osservati kienu ġeneralment konsistenti ma' dawk osservati fl-adulti, ġliex għal iperbilirubinemija/żieda tal-bilirubin fid-demm (Grad 3/4: 10.3%) u ż-żidiet fit-transaminase (AST Grad 3/4: 1.7%, ALT Grad 3/4: 12.1%) li kienu rrappurtati b'aktar frekwenza milli fil-pazjenti adulti. Il-livelli tal-bilirubin u t-transaminase fil-fwied għandhom ikunu mmonitorjati waqt it-trattament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Dewmien fit-tkabbir fil-popolazzjoni pedjatrika

Waqt studju li seħħ fost il-popolazzjoni pedjatrika b'CML, b'espōżizzjoni medjana ta' 51.9 xhur f'pazjenti li għadha kemm saritilhom dijanjosi u ta' 59.9 xhur f'pazjenti b'Ph+ CML-CP rezistenti għal imatinib/dasatinib jew intolleranti għal imatinib, kien osservat tnaqqis fir-rata tat-tkabbir (jaqbżu mill-inqas żewġ linji perċentwali ewlenin imsallbin mil-linja bażi) fi tmien pazjenti: ħamsa (8.6%) qabżu żewġ linji perċentwali ewlenin mil-linja bażi u tlieta (5.2%) qabżu tliet linji perċentwali ewlenin mil-linja bażi. Kienu rrappurtati eposidji b'rabta ma' dewmien fir-rata tat-tkabbir fi 3 pazjenti (5.2%). Huwa rrakkommandat monitoraġġ mill-qrib tar-rata tat-tkabbir f'pazjenti pedjatriċi mogħtija trattament b'nilotinib (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendix V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Rapporti iżolati ta' doża eċċessiva b'intenzjoni b'nilotinib kienu rrappurtati fejn numru mhux speċifikat ta' kapsuli ibsin Tasigna inbelgħu flimkien mal-alkohol u prodotti mediciinali oħra. Fost il-kažijiet kien hemm newtropenija, rimettar u ngħas. L-ebda tibdil fl-ECG jew tosxicità tal-fwied ma gew irrappurtati. Ir-riżultati ta' dawn kienu rrappurtat bħala fejqa.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jinżamm taħt osservazzjoni u kura ta' support xierqa għandha tingħata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastici, inibituri tat-tyrosine kinase BCR-ABL, Kodiċi ATC: L01EA03

Nilotinib huwa inibitur potenti tal-attività ABL tyrosine kinase tal-BCR-ABL onkoproteina sew fil-linji ta' ċelluli u fiċċ-ċelluli tal-lewkemija pozittivi ghall-kromosoma ta' Filadelfja primarja. Is-sustanza teħel b'affinità għolja mas-sit mnejn teħel l-ATP b'tali mod li hija inibitur potenti tal-BCR-ABL tat-tip aħrax u jibqa attiv kontra l-forom 32/33 mutanti reżistenti għal imatinib BCR-ABL. Minħabba din l-attività bijokimika, nilotinib jinibixxi b'mod silettiv il-proliferazzjoni u jinduċi apoptoži f'linji ta' ċelluli u f'ċelluli ta' lewkemija pozittivi ghall-kromosoma ta' Filadelfja primarja minn pazjenti b'CML. F'mudelli ta' annimali b'CML, nilotinib mogħti waħdu naqqas it-taghbija tat-tumur u tawwal is-sopravivenza wara l-ghotja mill-ħalq.

Effetti farmakodinamiċi

Nilotinib għandu fiti li xejn jew l-ebda effett kontra l-maġgoranza tal-proteini kinases oħra li ġew eżaminati, inkluż Src, minbarra r-riċetturi tal-proteini kinases PDGF, KIT u Ephrin li jinibixxu b'konċentrazzjonijiet fil-medda li tinkiseb wara l-ghotja mill-ħalq b'dozi terapeutiči rakkomandati għall-kura ta' CML (ara Tabella 4).

Tabella 4 Profil kinase ta' nilotinib (fosforilazzjoni IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Effikaċċja klinika

Studji kliniči b'dijanjosi ġdida ta' CML fil-faži kronika

Sar studju tal-Faži III multiċentru, open-label u randomizzat sabiex tinsab l-effikaċċja ta' nilotinib meta mqabbel ma' imatinib fost 846 pazjenti adulti b'dijanjosi ġdida kkonfermata citoġenetikament ghall-kromosoma pozittiva ta' Filadelfja CML fil-faži kronika. Il-pazjenti kienu għaddewlhom sa sitt xħur mid-dijanjosi u ma kienu ngħataw l-ebda kura qabel, ħlief għal hydroxyurea u/jew anagrelide. Il-pazjenti tqassmu kif ġie 1:1:1 biex jingħataw jew 300 mg nilotinib darbtejn kuljum (n=282), 400 mg nilotinib darbtejn kuljum (n=281) jew 400 mg darba kuljum (n=283). Saret stratifikazzjoni tar-randomizzazzjoni permezz tal-puntegg tar-riskju Sokal fil-mument tad-dijanjosi.

Il-karatteristiċi fil-linjal baži kienu bbilanċjati sew fost it-tliet grupp ta' kura. L-età medja kienet ta' 47 sena fil-gruppi mogħtija nilotinib u ta' 46 sena fil-gruppi mogħti imatinib, b'12.8%, 10.0% u 12.4% tal-pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena fil-gruppi kkurati bi 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 400 mg imatinib darba kuljum, rispettivament. Kien hemm fiti aktar pazjenti rgiel milli nisa (56.0%, 62.3% u 55.8%, fil-gruppi mogħtija 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u fil-gruppi mogħti 400 mg imatinib darba kuljum, rispettivament). Aktar minn 60% tal-pazjenti kollha kienu Kawkażjatiċi u 25% tal-pazjenti kollha kienu Ażjatiċi.

It-time-point tal-analiżi tad-dejta primarja kien meta t-846 pazjent kollha temmew 12-il xahar ta' kura (jew waqqfuha qabel). Analizi sussegwenti tirrifletti meta l-pazjenti temmew 24, 36, 48, 60 u 72 xahar ta' trattament (jew waqfu qabel). Iż-żmien medju tal-kura kien ta' madwar 70 xahar fil-gruppi ta' trattament ta' nilotinib u 64 xahar fil-grupp ta' imatinib. Il-qawwa tad-doża medja attwali kienet ta' 593 mg/kuljum fil-każ ta' 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 772 mg/kuljum fil-każ ta' 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u ta' 400 mg/kuljum fil-każ ta' 400 mg imatinib darba kuljum. Dan hu studju li jibqa' għaddej.

L-*endpoint* tal-effikaċja primarja kien ir-rispons molekulari maġġuri (MMR) fi żmien 12-il xahar. L-MMR kien definit bhala $\leq 0.1\%$ BCR-ABL/ABL% skont skala internazzjonal (IS) mkejla b'RQ-PCR, li jikkorrispondi għal riduzzjoni $\geq \log_2$ tat-traskrizzjoni BCR-ABL mil-linja bażi standardizzata. Ir-rata tal-MMR fi żmien 12-il xahar kienet statistikament oħla sew fil-każ ta' 300 mg nilotinib darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 400 mg imatinib darba kuljum (44.3% kontra 22.3%, $p < 0.0001$). Ir-rata tal-MMR fi żmien 12-il xahar, kienet ukoll statistikament oħla sew fil-każ ta' 400 mg nilotinib darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 400 mg imatinib darba kuljum (42.7% kontra 22.3%, $p < 0.0001$).

Ir-rati tal-MMR fi żmien 3, 6, 9 u 12-il xahar kienu 8.9%, 33.0%, 43.3% u 44.3% fil-każ ta' 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 5.0%, 29.5%, 38.1% u 42.7% fil-każ ta' 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 0.7%, 12.0%, 18.0% u 22.3% fil-każ ta' 400 mg imatinib darba kuljum.

Ir-rata tal-MMR fit-12, l-24, is-36, t-48, s-60 u t-72 xahar qed tidher f'Tabella 5.

Tabella 5 Ir-rata tal-MMR

	Nilotinib 300 mg darbejn kuljum n=282 (%)	Nilotinib 400 mg darbejn kuljum n=281 (%)	Imatinib 400 mg darba kuljum n=283 (%)
MMR fit-12-il xahar			
Rispons (95% CI)	44.3 ¹ (38.4; 50.3)	42.7 ¹ (36.8; 48.7)	22.3 (17.6; 27.6)
MMR fl-24 xahar			
Rispons (95% CI)	61.7 ¹ (55.8; 67.4)	59.1 ¹ (53.1; 64.9)	37.5 (31.8; 43.4)
MMR fis-36 xahar²			
Rispons (95% CI)	58.5 ¹ (52.5; 64.3)	57.3 ¹ (51.3; 63.2)	38.5 (32.8; 44.5)
MMR fit-48 xahar³			
Rispons (95% CI)	59.9 ¹ (54.0; 65.7)	55.2 (49.1; 61.1)	43.8 (38.0; 49.8)
MMR fis-60 xahar⁴			
Rispons (95% CI)	62.8 (56.8; 68.4)	61.2 (55.2; 66.9)	49.1 (43.2; 55.1)
MMR fit-72 xahar⁵			
Rispons (95% CI)	52.5 (46.5; 58.4)	57.7 (51.6; 63.5)	41.7 (35.9; 47.7)

¹ It-test tal-valur-p ta' Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) għar-rata ta' rispons (vs. imatinib 400 mg) <0.0001

² Pazjenti biss li kienu fl-MMR f'mument partikulari huma inkluži bħala parti mir-rispons għal dak il-mument. Total ta' 199 (35.2%) tal-pazjenti kollha ma setgħux ikunu evalwati għal MMR fis-36 xahar (87 fil-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbejn kuljum u 112 fil-grupp mogħti imatinib) minħabba nuqqas ta' evalwazzjonijiet tal-PCR (n=17), traskrizzjonijiet atipiċi fil-linja bażi (n=7), jew twaqqif qabel il-perjodu ta' 36 xahar (n=175).

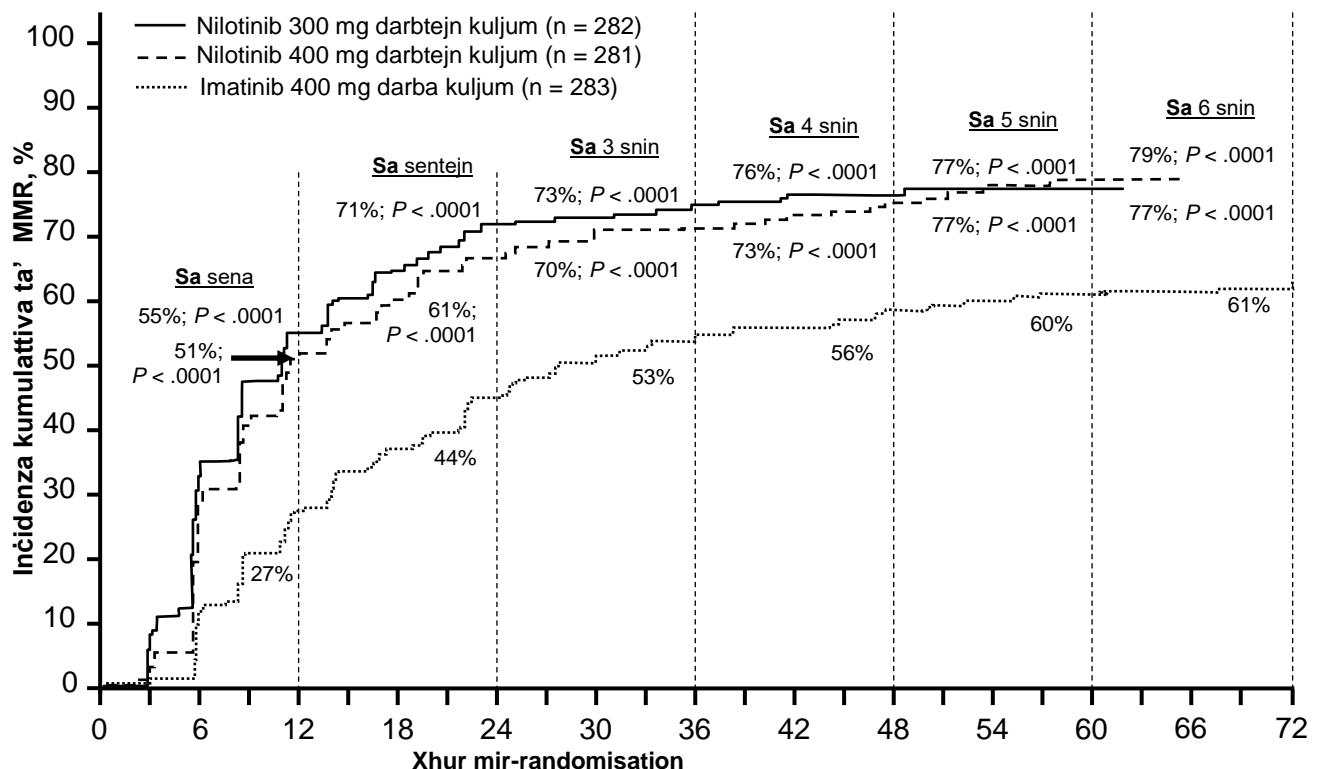
³ Pazjenti biss li kienu fl-MMR f'mument partikulari huma inkluži bħala parti mir-rispons għal dak il-mument. Total ta' 305 (36.1%) tal-pazjenti kollha ma setgħux ikunu evalwati għal MMR fit-48 xahar (98 fil-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbejn kuljum, 88 fil-grupp mogħti 400 mg imatinib darbejn kuljum u 119 fil-grupp mogħti imatinib) minħabba nuqqas ta' evalwazzjonijiet tal-PCR (n=18), traskrizzjonijiet atipiċi fil-linja bażi (n=8), jew twaqqif qabel il-perjodu ta' 48 xahar (n=279).

⁴ Pazjenti li kienu fl-MMR f'mument partikulari biss huma nkluži bħala parti mir-rispons għal dak il-mument. Total ta' 322 (38.1%) tal-pazjenti kollha ma setgħux ikunu evalwati għal MMR fis-60 xahar (99 fil-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbejn kuljum, 93 fil-grupp mogħti 400 mg imatinib darbejn kuljum u 130 fil-grupp mogħti imatinib) minħabba nuqqas ta' evalwazzjonijiet tal-PCR (n=9), traskrizzjonijiet atipiċi fil-linja bażi (n=8), jew twaqqif qabel il-perjodu ta' 60 xahar (n=305).

⁵ Pazjenti li kienu fl-MMR f'mument partikulari biss huma inkluži bħala li rrispondew għal dak il-mument. Total ta' 395 (46.7%) mill-pazjenti kollha ma setgħux jiġu evalwati għal MMR fit-72 xahar (130 fil-grupp ta' nilotinib 300 mg darbejn kuljum, 110 fil-grupp ta' nilotinib 400 mg darbejn kuljum u 155 fil-grupp ta' imatinib) minħabba valutazzjonijiet ta' PCR nieqsa/li ma jistgħux jiġu evalwati (n=25), traskrizzjonijiet atipiċi fil-linja bażi (n=8) jew twaqqif qabel il-perjodu ta' 72 xahar (n=362).

Ir-rati tal-MMR f'mumenti differenti (inkluż pazjenti li kisbu MMR f'dawk il-mumenti, jew qabilhom, li fihom urew rispons) qed jidhru fl-inċidenza akkumulattiva ta' MMR (ara Figura 1).

Figura 1 Inċidenza akkumulattiva ta' MMR



Għall-gruppi kollha ta' riskju Sokal, ir-rati tal-MMR f'kull mument baqgħu l-ħin kollu għoljin fiż-żewġ gruppi mogħtija nilotinib mqabbel mal-grupp mogħti imatinib.

Skont analizi retrospective, 91% (234/258) tal-pazjenti mogħtija 300 mg nilotinib darbejn kuljum kisbu livelli tal-BCR-ABL ta' $\leq 10\%$ wara 3 xhur ta' trattament imqabbel mas-67% (176/264) tal-pazjenti mogħtija 400 mg imatinib darbejn kuljum. Il-pazjenti b'livelli ta' BCR-ABL ta' $\leq 10\%$ wara 3 xhur ta' trattament urew sopravivenza totali akbar fis-72 xahar imqabbel ma' dawk li ma kisbux livell ta' rispons molekulari (94.5% vs. 77.1% rispettivament [$p=0.0005$]).

Skont l-analizi tal-ħin Kaplan-Meier għall-ewwel MMR il-probabbiltà li jinkiseb MMR f'time-points differenti kienet aktar fil-każ ta' 300 mg u 400 mg nilotinib darbejn kuljum meta mqabbel ma' 400 mg imatinib darba kuljum ($HR=2.17$ u log-rank stratifikat ta' $p<0.0001$ bejn 300 mg nilotinib darbejn kuljum u 400 mg imatinib darba kuljum, $HR=1.88$ u log-rank stratifikat ta' $p<0.0001$ bejn 400 mg nilotinib darbejn kuljum u 400 mg imatinib darba kuljum).

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom rispons molekulari ta' $\leq 0.01\%$ u $\leq 0.0032\%$ b'IS f'mumenti differenti qed jidhru f'Tabella 6 u l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom rispons molekulari ta' $\leq 0.01\%$ u $\leq 0.0032\%$ b'IS skont il-mumenti differenti qed jidhru f'Figuri 2 u 3. Ir-risponsi molekulari ta' $\leq 0.01\%$ u $\leq 0.0032\%$ b'IS korrispondenti għal riduzzjoni log ≥ 4 u għal riduzzjoni log ≥ 4.5 , rispettivament, tat-traskrizzjonijiet BCR-ABL minn linja bażi standardizzata.

Tabella 6 Proporzjon ta' pazjenti li kellhom rispons molekulari ta' $\leq 0.01\%$ (riduzzjoni log 4) u $\leq 0.0032\%$ (riduzzjoni log 4.5 log)

	Nilotinib 300 mg darbtejn kuljum n=282 (%)		Nilotinib 400 mg darbtejn kuljum n=281 (%)		Imatinib 400 mg darba kuljum n=283 (%)	
	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$
Fit-12-il xahar	11.7	4.3	8.5	4.6	3.9	0.4
Fl-24 xahar	24.5	12.4	22.1	7.8	10.2	2.8
Fis-36 xahar	29.4	13.8	23.8	12.1	14.1	8.1
Fit-48 xahar	33.0	16.3	29.9	17.1	19.8	10.2
Fis-60 xahar	47.9	32.3	43.4	29.5	31.1	19.8
Fit-72 xahar	44.3	31.2	45.2	28.8	27.2	18.0

Figura 2 Inċidenza kumulattiva ta' rispons molekulari ta' $\leq 0.01\%$ (riduzzjoni 4-log)

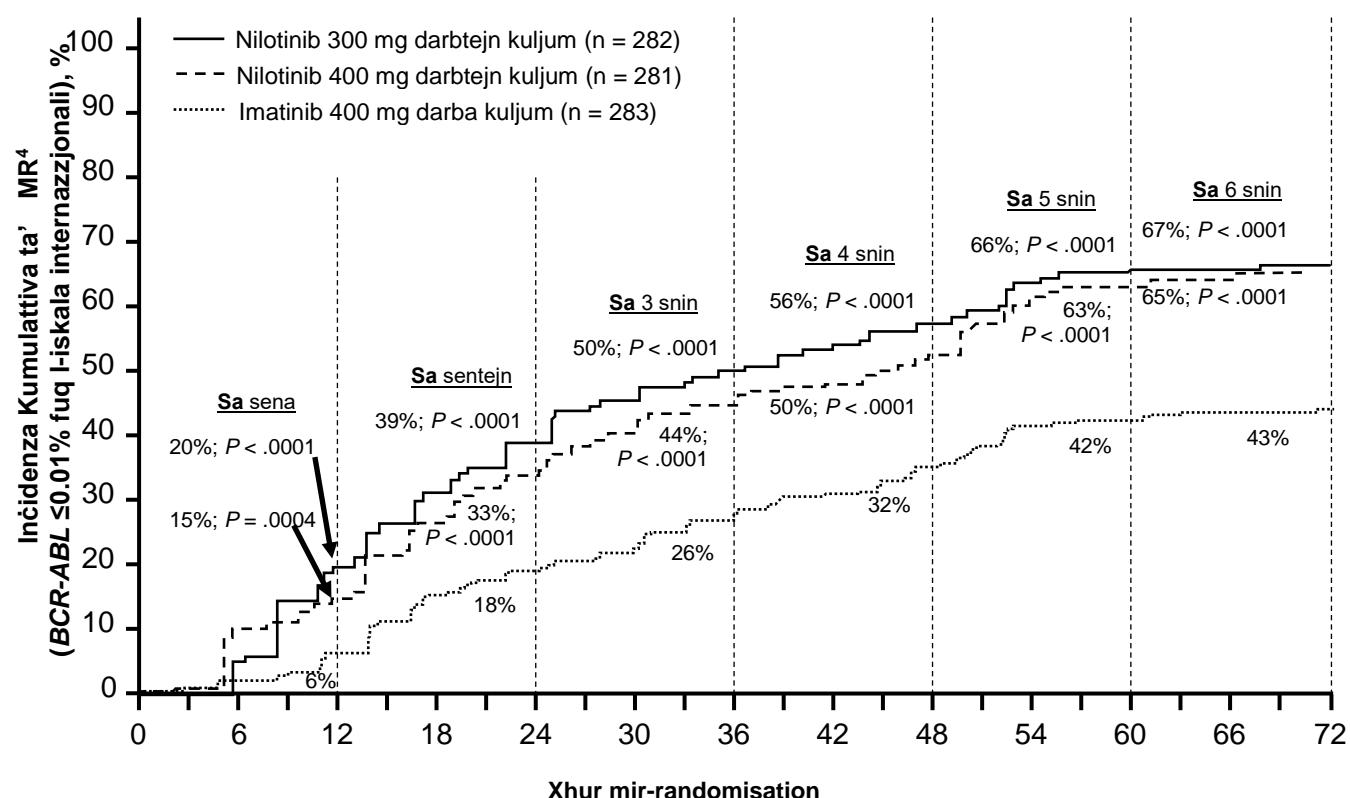
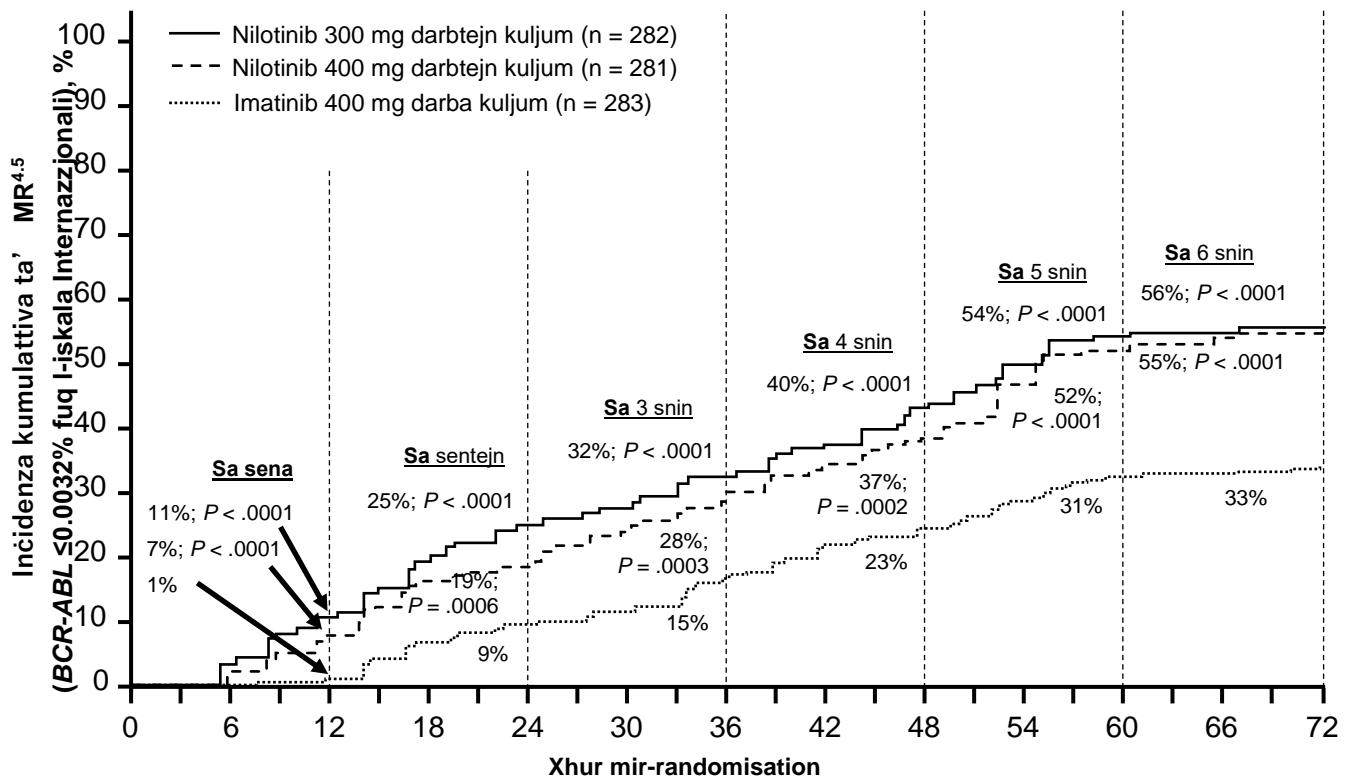


Figura 3 Incidenza kumulattiva ta' rispons molekulari ta' $\leq 0.0032\%$ (4.5 log reduction)



Imsejsa fuq l-istimi ta' Kaplan-Meier tat-tul tal-ewwel MMR, il-proporzjonijiet ta' pazjenti li baqgħu juru reazzjoni għal 72 xahar fost pazjenti li laħqu MMR kienu 92.5% (95% CI: 88.6-96.4%) mill-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 92.2% (95% CI: 88.5-95.9%) mill-grupp mogħti 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 88.0% (95% CI: 83.0-93.1%) mill-grupp mogħti 400 mg imatinib darba kuljum.

Ir-rispons citoġenetiku shiħ (CCyR) kien definit bhala 0% Ph+ metafażijiet fil-mudullun imsejjes fuq minimu ta' 20 metafaži evalwata. L-ahjar rata tas-CcyR fi żmien 12-il xahar (inkluż pazjenti li bħala dawk li wrew rispons, kisbu CCyR fit-time point tat-12-il xahar jew qabel) kienet statistikament oħla fil-każ ta' 300 mg u ta' 400 mg nilotinib darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 400 mg imatinib darba kuljum, ara Tabella 7.

Ir-rata tas-CcyR sal-24 xahar (inkluż pazjenti li bħala dawk li wrew rispons, kisbu CCyR fit-time point tal-24 xahar jew qabel) kienet statistikament oħla sew fiż-żewġ gruppi mogħtija 300 mg u 400 mg nilotinib darbtejn kuljum meta mqabbla mal-grupp mogħti 400 mg imatinib darba kuljum.

Tabella 7 L-ahjar rata ta' CCyR

	Nilotinib 300 mg darbtejn kuljum n=282 (%)	Nilotinib 400 mg darbtejn kuljum n=281 (%)	Imatinib 400 mg darba kuljum n=283 (%)
Fi żmien 12-il xahar			
Rispons (95% CI)	80.1 (75.0; 84.6)	77.9 (72.6; 82.6)	65.0 (59.2; 70.6)
L-ebda rispons	19.9	22.1	35.0
Test CMH valur-p għar-rata ta' rispons (kontra imatinib 400 mg darba kuljum)	<0.0001	0.0005	
Żmien 24 xahar			
Rispons (95% CI)	86.9 (82.4; 90.6)	84.7 (79.9; 88.7)	77.0 (71.7; 81.8)
L-ebda rispons	13.1	15.3	23.0
Test CMH* valur-p għar-rata ta' rispons (kontra imatinib 400 mg darba kuljum)	0.0018	0.0160	

Imsejsa fuq l-istimi ta' Kaplan-Meier, il-proporzjonijiet ta' pazjenti li baqgħu juru reazzjoni għal 72 xahar fost pazjenti li laħqu CcyR kien 99.1% (95% CI: 97.9-100%) mill-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 98.7% (95% CI: 97.1-100%) mill-grupp mogħti 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 97.0% (95% CI: 94.7-99.4%) mill-grupp mogħti 400 mg imatinib darba kuljum.

Il-progress għall-faži aċċelerata (AP) jew kriżi blastika (BC) fit-trattament huwa ddefinit bħala l-hin mid-data tar-randomizzazzjoni sal-ewwel progress iddokumentat tal-marda għall-faži aċċelerata jew kriżi blastika jew mewt minħabba CML. Waqt il-kura deher avvanz għall-faži aċċellerata jew kriżi blastika f'total ta' 17-il pazjent: 2 pazjenti li nghataw 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 3 pazjenti li nghataw 400 mg darbtejn kuljum u 12-il pazjent li nghataw 400 mg imatinib darba kuljum. Ir-rati stmati ta' pazjenti li ma pprogressawx għall-faži aċċellerata jew kriżi blastika fit-72 xahar kien ta' 99.3%, 98.7% u 95.2%, rispettivament (HR=0.1599 u log-rank stratifikat ta' p=0.0059 bejn 300 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib darba kuljum, HR=0.2457 u log-rank stratifikat ta' p=0.0185 bejn 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib darba kuljum). Ma kinux irrappurtati avvenimenti ġodda ta' progressjonijiet għal AP/BC waqt il-kura sa mill-analizi ta' sentejn.

Wara li fost il-kriterji ta' progress kienet inkluża l-evoluzzjoni klonali, total ta' 25 pazjent ipprogressaw għall-faži aċċellerata jew kriżi blastika fit-trattament sad-data ta' interruzzjoni (3 fil-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 5 fil-grupp mogħti 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 17 fil-grupp mogħti 400 mg imatinib darba kuljum). Ir-rati stmati ta' pazjenti li ma pprogressawx għall-faži aċċellerata jew kriżi blastika inkluż evoluzzjoni klonali fit-72 xahar kien ta' 98.7%, 97.9% u 93.2%, rispettivament (HR=0.1626 u log-rank stratifikat ta' p=0.0009 bejn 300 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib darba kuljum, HR=0.2848 u log-rank stratifikat ta' p=0.0085 bejn 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib darba kuljum).

Total ta' 55 pazjent mietu matul it-trattament jew wara li twaqqafit it-trattament (21 fil-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 11 fil-grupp mogħti 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 23 fil-grupp mogħti 400 mg imatinib darba kuljum). Sitta u għoxrin (26) minn dawn il-55 mewt kien relatati ma' CML (6 fil-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 4 fil-grupp mogħti 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 16 fil-grupp mogħti 400 mg imatinib darba kuljum). Ir-rati stmati ta' pazjenti ħajjin fit-72 xahar kien ta' 91.6%, 95.8% u 91.4%, rispettivament (HR=0.8934 u log-rank stratifikat ta' p=0.7085 bejn 300 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib, HR=0.4632 u log-rank stratifikat ta' p=0.0314 bejn 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib). Jekk inquisu bħala episodji biss dawk l-imwiet relatati ma' CML, ir-rati ġenerali stmati ta' pazjenti li ma mitux fit-72 xahar kien ta' 97.7%, 98.5% u 93.9%, rispettivament (HR=0.3694 u log-rank stratifikat ta' p=0.0302 bejn 300 mg nilotinib

darbtejn kuljum u imatinib, HR=0.2433 u log-rank stratifikat ta' p=0.0061 bejn 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib).

Studji kliniči fost pazjenti b'rezistenza għal imatinib jew CML intolleranti fil-faži kronika u fil-faži aċċellerata

Sar studju tal-Faži II multiċentriku, mhux bil-kontroll, open-label sabiex tinsab l-effikaċja ta' nilotinib f'pazjenti adulti rezistenti għal imatinib jew intolleranti għal CML b'fergħat ta' kura separati għal marda fil-faži kronika u aċċelerata. L-effikaċja kienet ibbażata fuq it-321 pazjent CP u 1-137 pazjent AP li ħadu sehem. Il-medjan ta' kemm damet il-kura kienet 561 jum għall-pazjenti CP u 264 jiem għall-pazjenti AP (ara Tabella 8). Tasigna ingħata fuq bażi kontinwa (darbtejn kuljum sagħtejn wara ikla u ma nghatax ikel mill-anqas siegħa wara li nghatat d-doża) sakemm ma kien hemm evidenza ta' rispons mhux adegwaw jew avvanz tal-marda. Id-doża kienet 400 mg darbtejn kuljum u kien permess li d-doża titella sa' 600 mg darbtejn kuljum.

Tabella 8 Tul tal-esponent b'nilotinib

	Faži kronika n=321	Faži aċċellerata n=137
Medjan tat-tul tat-terapija f'jiem (il-25 u 1-75 perċentwali)	561 (196-852)	264 (115-595)

Reżistenza għal imatinib kienet tinkludi nuqqas li jinkiseb rispons ematoloġiku komplet (fi żmien 3 xhur), rispons čitōgenetiku (fi żmien 6 xhur) jew rispons čitōgenetiku maġġuri (fi żmien 12-il xahar) jew avvanz tal-marda wara li jkun hemm rispons čitōgenetiku jew ematoloġiku. Intolleranza għal imatinib kien jinkludi pazjenti li kellhom iwaqqfu imatinib minħabba tossicità u li ma kellhomx rispons čitōgenetiku maġġuri fi żmien meta daħlu fl-istudju.

B'mod globali, 73% tal-pazjenti kienu rezistenti għal imatinib, filwaqt li 27% kienu intolleranti għal imatinib. Il-maġgoranza tal-pazjenti kellhom passat twil ta' CML li kien jinkludi kura estensiva minn qabel b'sustanzi antineoplastici oħrajn, inkluż imatinib, hydroxyurea, interferon, u xi wħud li kien saħansitra tilfu trapjant ta' organu (Tabella 9). Il-medjan tal-ogħla doża ta' imatinib li nghatat qabel kienet 600 mg/jum. L-ogħla doża ta' imatinib li nghatat qabel kienet ta' ≥ 600 mg/jum f'74% tal-pazjenti kollha, b'40% tal-pazjenti li kien qed jirċievu doži b'imatinib ta' ≥ 800 mg/jum.

Tabella 9 Karatteristiċi tal-passat tal-marda CML

	Faži kronika (n=321)	Faži aċċellerata (n=137)*
Hin medjan minn meta saret id-dijanjosi (medda)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Reżistenti	226 (70%)	109 (80%)
Intolleranti mingħajr MCyR	95 (30%)	27 (20%)
Hin medjan tal-kura b'imatinib f'jiem (il-25-il-75 perċentwali)	975 (519-1,488)	857 (424-1,497)
Inghataw hydroxyurea qabel	83%	91%
Inghataw interferon qabel	58%	50%
Kellhom trapjant tal-mudullun qabel	7%	8%

* Informazzjoni dwar l-istat ta' reżistenza/intolleranza għal imatinib ta' pazjent wieħed nieqsa.

Ir-riżultat ewljeni f'pazjenti CP kien rispons čitōgenetiku maġġuri (McyR), definit bħala it-tnejħi (CcyR, rispons čitōgenetiku komplet) jew tnaqqis sinifikanti għal <35% Ph+ metafaži (rispons čitōgenetiku parżjali) taċ-ċelluli impoietici Ph+. Rispons ematoloġiku komplet (CHR) f'pazjenti CP kien evalwat bħala r-riżultat sekondarju. Ir-riżultat ewljeni fil-pazjenti AP kien ir-rispons ematoloġiku (HR) ikkonfermat b'mod globali, definit jew bħala rispons ematoloġiku komplet, bħala l-ebda evidenza ta' lewkemija jew bħala ritorn għall-faži kronika.

Il-faži kronika

Ir-rata ta' MCyR f'321 pazjent CP kienet 51%. Il-parti l-kbira ta' dawk li kellhom rispons kisbu l-MCyR tagħhom malajr fi żmien 3 xhur (medjan ta' 2.8 xhur) minn meta bdew il-kura b'nilotinib u dawn baqgħu sostenibbli. Iż-żmien medjan biex jinkiseb CCyR kien eż-żi malli għaddew it-3 xhur (medjan 3.4 xhur). Mill-pazjenti li kisbu MCyR, 77% (95% CI: 70% - 84%) kien għad kellhom ir-rispons fl-24 xahar. It-tul ta' żmien medjan għal MCyR għadu ma nta lahaqx. Mill-pazjenti li kisbu CCyR, 85% (95% CI: 78% - 93%) kien għad kellhom ir-rispons fl-24 xahar. It-tul ta' żmien medjan għal CCyR għadu ma nta lahaqx. Pazjenti b'CHR fil-linja bażi kisbu MCyR aktar malajr (1.9 kontra 2.8 xhur). Mill-pazjenti CP mingħajr CHR fil-linja bażi, 70% kisbu CHR, il-ħin medju għas-CHR kien xahar 1 u t-tul medjan tas-CHR kien ta' 32.8 xhur. L-istima tar-rata globali ta' sopravivenza għal 24 xahar f'pazjenti b'CML-CP kienet ta' 87%.

Il-faži aċċelerata

Ir-rata globali ta' HR konfermata f'137 tal-pazjenti AP kienet 50%. Hafna minn dawk li kellhom rispons kisbu HR minn kmieni bil-kura nilotinib (medjan xahar 1.0) u dawn baqgħu fit-tul (it-tul ta' żmien medjan ta' HR konfermata kien 24.2 xhur). Mill-pazjenti li kisbu HR, 53% (95% CI: 39% - 67%) kien għad kellhom ir-rispons fl-24 xahar. Ir-rata MCyR kienet 30% bi żmien medjan għar-rispons ta' 2.8 xhur. Mill-pazjenti li kisbu MCyR, 63% (95% CI: 45% - 80%) kien għad kelhom ir-rispons fl-24 xahar. It-tul ta' żmien medjan għal MCyR kien 32.7 xhur. L-istima tar-rata globali ta' sopravivenza għal 24 xahar f'pazjenti b'CML-AP kien ta' 70%.

Ir-rati ta' rispons għaż-żewġ ferghat ta' kura huma rrappurtati f'Tabbera 10.

Tabbera 10 Rispons f'CML

(L-aqwa rata ta' rispons)	Faži kronika			Faži aċċelerata		
	Intolleranti (n=95)	Reżistenti (n=226)	Total (n=321)	Intolleranti (n=27)	Reżistenti (n=109)	Total* (n=137)
Rispons Ematoloġiku (%)						
(95%CI) Globali Komplet NEL Marru lura għall-CP	- 87 - -	- 65 (74- 94) - -	- 70 ¹ (63-76) - -	48 (29- 68) 37 7 4	51 (42- 61) 28 10 13	50 (42-59) 30 9 11
Rispons Ċitogenetiku (%)						
Maġġuri (95%CI) Komplet Parzjali	57 41 16	(46- 67) 35 14	49 (42- 56) 15	51 (46-57) 37 22 11	33 (17- 54) 19 10	30 (22-38) 20 10

NEL = l-ebda evidenza ta' lewkemija/rispons tal-mudullun

¹ 114 pazjent CP kellhom CHR fil-linja bażi u għalhekk ma setgħux jiġu stmati għal rispons ematoloġiku komplet.

* Informazzjoni dwar l-istat ta' reżistenza/intolleranza għal imatinib ta' pazjent wieħed nieqsa.

Dejta dwar l-effikaċċa f'pazjenti b'CML-BC għada mhux disponibbli. Ferghat ta' kura separati kienu wkoll inkluži fl-istudju ta' Faži II sabiex jiġi investigat Tasigna fi grupp ta' pazjenti CP u pazjenti AP li qabel kienew ġew ikkurati b'mod estensiv b'ħafna terapiji inkluž 1-inhibitur ta' tyrosine kinase flimkien ma' imatinib. Minn dawn il-pazjenti 30/36 (83%) kien reżistenti għall-kura u mhux intolleranti.

F'22 pazjent CP evalwati għall-effikaċja Nilotinib inudċit rata ta' MCyR ta' 32% u rata ta' CHR ta' 50%. Fi 11-il pazjent AP, evalwati għall-effikaċja, il-kura induċit rata ta' HR globali ta' 36%.

Wara li imatinib falla, 24 mutazzjonijiet BCR-ABL differenti kienu nnutati f'42% tal-faži kronika u 54% tal-faži accelerata tal-pazjenti b'CML li kienu evalwati għall-mutazzjonijiet. Tasigna wera effikaċja f'pazjenti li kellhom vajetà ta' mutazzjonijiet BCR-ABL assoċjati ma' rezistenza għal imatinib, ħlief T315I.

Twaqqif għal kollo tat-trattament f'pazjenti adulti ta' CML fil-faži kronika b'Ph+ li gew ittrattati b'nilotinib bhala terapija preferuta u li kisbu rispons molekulari ewlieni profond sostenibbli

Fi studju open-label fost grupp wieħed ta' pazjenti, issieħbu 215-il pazjent adulti b'CML fil-faži kronika b'Ph+ ittrattati b'nilotinib fl-ewwel linja għal ġsentejn li kisbu MR4.5 kif imkejjel bit-test MolecularMD MRDx BCR-ABL sabiex ikomplu t-trattament b'nilotinib għal 52 ġimgħa oħra (faži ta' tishih b'nilotinib). 190 mill-215-il pazjent (88.4%) issieħbu fil-faži ta' TFR wara li kisbu rispons molekulari profond sostenibbli tul il-faži ta' tishih, iddefinita skont il-kriterji li ġejjin:

- 1-ahħar 4 evalwazzjonijiet kwaternali (mehħuda kull 12-il ġimgħa) kienu mill-inqas MR4.0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0.01\%$ IS), u baqgħu hekk għal sena waħda
- 1-anqas evalwazzjoni tkun ta' MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0.0032\%$ IS)
- mhux aktar minn żewġ evalwazzjonijiet li jaqgħu bejn MR4.0 u MR4.5 (0.0032% IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0.01\%$ IS).

L-endpoint primarju kien il-perċentwali ta' pazjenti b'MMR fit-48 ġimgħa wara t-tnedija tal-faži TFR (li tqis kwalunkwe pazjent li htiegħlu jerġa' jibda mill-ġdid it-trattament bħala li mhux jirrispondi).

Tabella 11 Remissjoni mingħajr trattament wara trattament tal-ewwel linja b'nilotinib

Pazjenti li daħlu fil-faži ta' TFR	190	
ġimħat wara l-bidu tal-faži ta' TFR	48 ġimgħa	264 ġimgħa
pazjenti li baqgħu f'MMR jew aħjar	98 (51.6%, [95% CI: 44.2; 58.9])	79 ^[2] (41.6%, 95% CI: 34.5; 48.9)
Pazjenti li waqqfu l-faži ta' TFR	93 ^[1]	109
minhabba telf ta' MMR	88 (46.3%)	94 (49.5%)
minhabba raġunijiet oħrajn	5	15
Pazjenti li reġgħu bdew it-trattament wara t-telf ta' MMR	86	91
li reġgħu kisbu MMR	85 (98.8%)	90 (98.9%)
li reġgħu kisbu MR4.5	76 (88.4%)	84 (92.3%)

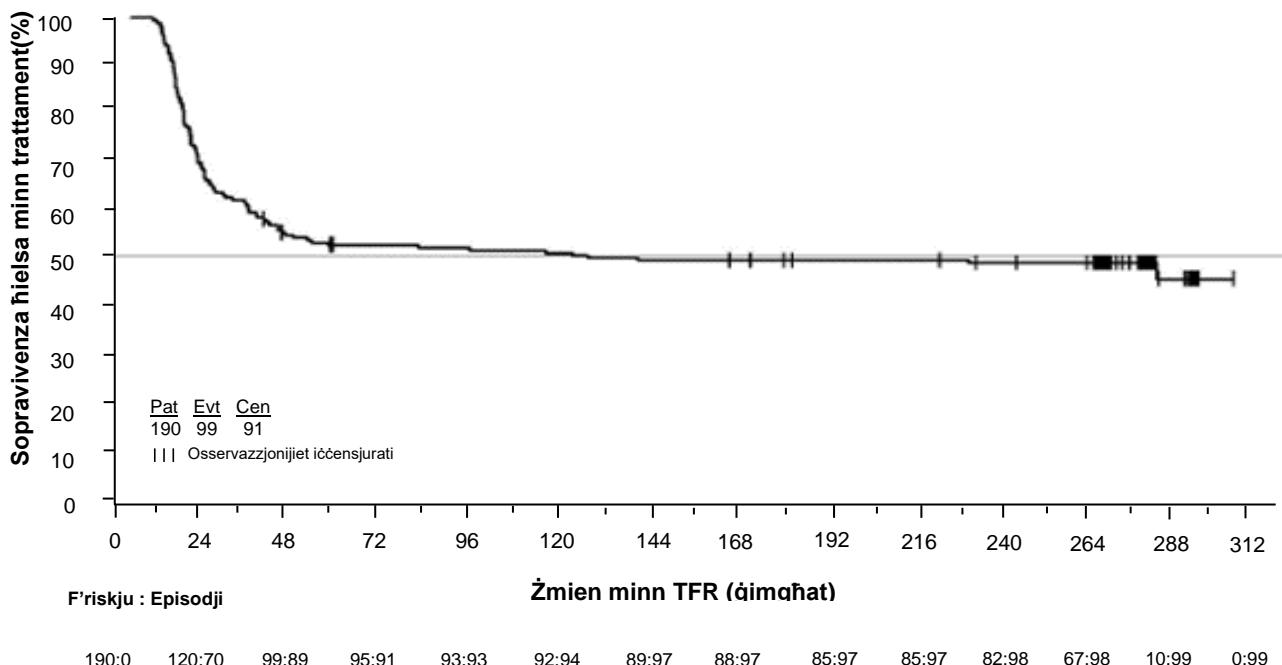
[1] Pazjent wieħed ma tilifx MMR sa ġimgħa 48 iż-żda waqqaf il-faži ta' TFR.

[2] Għal 2 pazjenti, evalwazzjoni tal-PCR ma kinitx disponibbli f'ġimġha 264, għalhekk ir-rispons tagħhom ma ngħatax kunsiderazzjoni għall-analizi tad-data fit-tmiem tal-istudju ta' ġimġha 264.

Iż-żmien sakemm 50% tal-pazjenti kollha ttrattati mill-ġdid reġgħu kisbu MMR u MR4.5 kien 7 u 12.9 ġimħat, rispettivament. Ir-rata kumulattiva ta' MMR miksuba mill-ġdid f'ġimġha 24 wara l-bidu mill-ġdid tat-trattament kienet ta' 97.8% (89/91 pazjenti) u ta' MR4.5 miksuba mill-ġdid f'ġimġha 48 kienet ta' 91.2% (83/91 pazjenti).

Iż-żmien medju stmat skont il-Kaplan Meier ta' sopravivenza hielsa minn trattament (TFS) kien ta' 120.1 ġimħat (95% CI: 36.9, li ma tistax tigi stmata [NE, not estimable]) (Figura 4); 91 mill-190 pazjent (47.9%) ma kellhomx episodju ta' TFS.

Figura 4 L-istima skont Kaplan-Meier tas-sopravivenza īelsa minn trattament wara t-tnedija ta' TFR (sett ta' analizi shiħa)



Twaqqif għal kollox tat-trattament f'pazjenti adulti b'CML fil-faži kronika li kisbu rispons molekulari ewlieni profond sostenibbli bit-trattament b'nilotinib wara li nghataw terapija b'imatinib

Fi studju open-label fost grupp wiehed ta' pazjenti, 163 pazjent adulti b'CML fil-faži kronika b'Ph+ mogħtija inhibituri ta' tyrosine kinase (TKIs) għal ≥ 3 snin (imatinib bhala terapija inizjali b'TKI għal aktar minn 4 ġimħat mingħajr MR4.5 iddokumentat meta mogħti imatinib fil-perjodu meta wieħed ghaddha għal nilotinib, u wara reġa' għadda għal nilotinib għal mill-inqas sentejn), u li kisbu MR4.5 meta mogħti trattament b'nilotinib kif imkejjel bit-test MolecularMD MRDx BCR-ABL issieħbu sabiex ikomplu t-trattament b'nilotinib għal 52 ġimgħa oħra (faži ta' tishħiħ b'nilotinib). 126 minn 163 pazjent (77.3%) dħalu fil-faži TFR wara li kisbu rispons molekulari profond sostenibbli matul il-faži ta' tishħiħ, iddefinit skont il-kriterji li ġejjin:

- L-ahħar 4 evalwazzjonijiet kwaternali (meħuda kull 12-il ġimgħa) ma wrew l-ebda telf ikkonfermat ta' MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0.01032\%$ IS) tul sena wahda.

L-endpoint primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr telf ikkonfermat ta' MR4.0 jew telf ta' MMR fi żmien 48 ġimgħa wara t-twaqqif għal kollox tat-trattament.

Tabella 12 Remissjoni mingħajr trattament wara trattament b'nilotinib wara terapija preċedenti b' imatinib

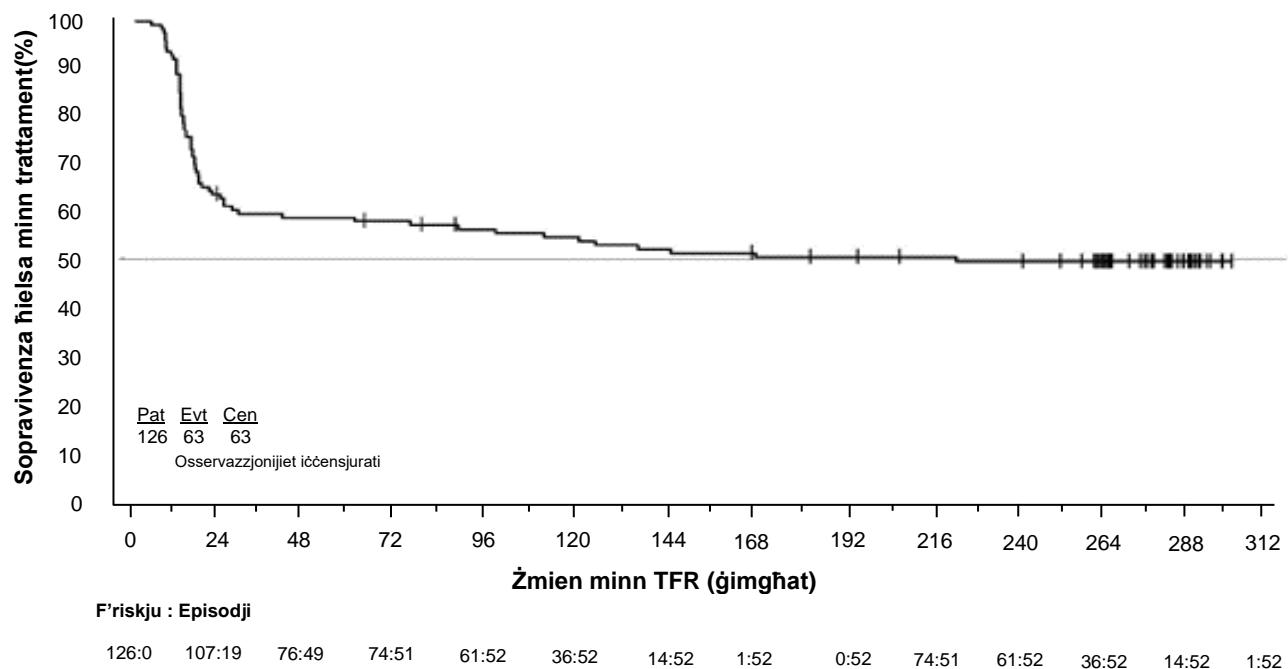
Pazjenti li dahlu fil-faži ta' TFR	126	
ġimħat wara l-bidu tal-faži ta' TFR	48 ġimħa	264 ġimħa
pazjenti li baqgħu f'MMR, ebda telf ikkonfermat ta' MR4.0, u ebda bidu mill-ġdid ta' nilotinibr	73 (57.9%, [95% CI: 48.8; 66.7])	54 (42.9% [54/126, 95% CI: 34.1; 52.0])
Pazjenti li waqqfu l-faži ta' TFR	53	74 ^[1]
minħabba telf ta' MR4.0 jew telf ta' MMR	53 (42.1%)	61 (82.4%)
minħabba raġunijiet oħra jn	0	13
Pazjenti li reġgħu bdew it-trattament wara t-telf ta' MMR jew telf ikkonfermat ta' MR4.0	51	59
li reġgħu kisbu MR4.0	48 (94.1%)	56 (94.9%)
li reġgħu kisbu MR4.5	47 (92.2%)	54 (91.5%)

[1] żewġ pazjenti kellhom MMR (evalwazzjoni tal-PCR) f'Għimgħa 264, iżda waqfu aktar tard u ma kellhom l-ebda evalwazzjoni oħra tal-PCR.

Iż-żmien medju stmat skont il-Kaplan-Meier għal pazjenti ttrattati b'nilotinib sabiex jiksbu mill-ġdid MR4.0 u MR4.5 kien ta' 11.1 ġimħat (95% CI: 8.1; 12.1) u 13.1 ġimħat (95% CI: 12.0; 15.9), rispettivament. Ir-rata kumulattiva ta' MR4 u MR4.5 miksuba mill-ġdid sa' Ĝimħa 48 wara bidu mill-ġdid tat-trattament kienet ta' 94.9% (56/59 pazjent) u 91.5% (54/59 pazjent, rispettivament.

Il-medja tat-TFS stmata skont il-Kaplan Meier kienet ta' 224 ġimħa (95% CI: 39.9, NE) (Figura 5); 63 tal-126 pazjent (50.0%) ma kellhomx episodju ta' TFS.

Figura 5 L-istima skont Kaplan-Meier tas-sopravivenza hielsa minn trattament wara t-tnedija ta' TFR (sett ta' analiżi shiħa)



Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudju pedjatriku ewlieni mwettaq b'nilotinib, total ta' 58 pazjent minn sentejn sa <18-il sena (25 pazjent li għadhom kemm instabu li għandhom Ph+ CML f'fażi kronika u 33 pazjent b'Ph+ CML f'fażi kronika reżistenti għal imatinib/dasatinib jew intolleranti għal imatinib) ingħataw trattament b'nilotinib b'doża ta' 230 mg/m² darbtejn kuljum, imdawra għall-eqreb doża ta' 50 mg (sa doża waħdanija massima ta' 400 mg). F'Tabberha 13 issib id-data ewlenija tal-istudju fil-qosor.

Tabella 13 Sommarju tad-data mill-istudju pedjatriku ewlieni mwettaq b'nilotinib

	Pazjenti li għadhom kemm instabu li għandhom Ph+ CML-CP (n=25)	Pazjenti b'Ph+ CML-CP reżistenti jew intolleranti (n=33)
Żmien medju ta' trattament fil-ħalq, (firxa)	51.9 (1.4 - 61.2)	60.5 (0.7 - 63.5)
Intensità medja (firxa) tad-doża attwali (mg/m ² /jum)	377.0 (149 - 468)	436.9 (196 - 493)
Intensità tad-doża relativa (%) imqabbla mad-doża ppjanata ta' 230 mg/m ² darbtejn kuljum Medja (firxa) Għadd ta' pazjenti b'>90%	82.0 (32-102) 12 (48.0%)	95.0 (43-107) 19 (57.6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0.1% IS) fi 12-il čiklu, (95% CI)	60%, (38.7, 78.9)	48.5%, (30.8, 66.5)
MMR sa čiklu 12, (95% CI)	64.0%, (42.5, 82.0)	57.6%, (39.2, 74.5)
MMR sa čiklu 66, (95% CI)	76.0%, (54.9, 90.6)	60.6%, (42.1, 77.1)
Żmien medju sal-MMR fix-xahar (95% CI)	5.56 (5.52, 10.84)	2.79 (0.03, 5.75)
Nru ta' pazjenti (%) li kisbu MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0.01% IS) sa čiklu 66	14 (56.0%)	9 (27.3%)
Nru ta' pazjenti (%) li kisbu MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0.0032% IS) sa čiklu 66	11 (44.0%)	4 (12.1%)
Telf ikkonfermat ta' MMR fost pazjenti li kisbu MMR	3 minn 19	Xejn minn 20
Mutazzjoni li seħħet waqt li għaddej it-trattament	Xejn	Xejn
Il-progressjoni tal-marda waqt li għaddej it-trattament	pazjent wieħed li laħaq temporanġament id-definizzjoni teknika għall-progressjoni għal AP/BC *	pazjent wieħed li laħaq AP/BC wara 10.1 xhur ta' trattament
Sopravivenza shiha Nru ta' episodji Mewt waqt il-perjodu ta' trattament Mewt waqt il-perjodu ta' sopravivenza ta' wara	0 3 (12%) Mhux stimabbli	0 1 (3%) Mhux stimabbli

* pazjent wieħed biss laħaq temporanġament id-definizzjoni teknika għall-progressjoni għal AP/BC (minħabba żieda fl-ghadd taċ-ċelluli basofili), xahar wara t-tnejda ta' nilotinib (b'interruzzjoni temporanja tat-trattament ta' 13-il jum matul l-ewwel čiklu). Il-pazjent baqa' fl-istudju, mar lura għal CP u kien f'CHR u CcyR sas-sitt čiklu ta' trattament b'nilotinib.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-ogħla konċentrazzjonijiet ta' nilotinib jintlaħqu 3 sigħat wara li jingħata mill-ħalq. L-assorbiment ta' nilotinib wara li nghata mill-ħalq kienet madwar 30%. Il-bijodisponibbilta' assoluta ta' nilotinib ma għixx stħata. Meta mqabbla ma' soluzzjoni mill-ħalq bħala xarba (pH ta' 1.2 sa 1.3), il-bijodisponibbilta' relativa ta' kapsula ta' nilotinib hija ta' madwar 50%. F'voluntiera b'saħħithom, is-C_{max} u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni tas-serum-ħin (AUC) ta' nilotinib jiżdiedu b'112% u 82%, rispettivament, mqabbla ma' kundizzjonijiet ta' sawm meta Tasigna jingħata ma' l-ikel. L-ghotja ta' Tasigna 30 minuta jew sagħtejn wara l-ikel iżid il-bijodisponibilità ta' nilotinib b'29% jew 15%, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

L-assorbiment (il-bijodisponibilità relativa) ta' nilotinib tista' tonqos b'madwar 48% u 22% f'pazjenti b'gastrektomija totali jew gastrektomija parzjali, rispettivament.

Distribuzzjoni

Il-proporzjon tad-demm-ghal-plažma ta' imatinib huwa 0.71. It-twahħil mal-proteina tal-plažma huwa madwar 98% fuq bażi ta' esperimenti *in vitro*.

Bijotrasformazzjoni

Il-mezzi metabolici maġġuri li kienu identifikati f'individwi b'saħħithom huma ossidazzjoni u idrosilazzjoni. Nilotinib huwa l-komponent ewljeni li jkun jiċċirkola fis-serum. L-ebda wieħed mill-metaboli ma jikkontribwixxi b'mod sinifikanti għall-attività farmakoloġika ta' nilotinib. Nilotinib huwa metabolizzat l-aktar permezz ta' CYP3A4, u jista' jkun hemm kontribuzzjoni minn minn CYP2C8.

Eliminazzjoni

Wara doża wahda ta' nilotinib radjutikkettat f'individwi b'saħħithom, aktar minn 90% tad-doża tneħħiet fi żmien 7 ijiem, l-aktar fl-ippurgar (94% tad-doża). Nilotinib mhux mibdul kien jammonta għal 69% tad-doża.

Il-half-life ta' eliminazzjoni apparenti stħata mill-farmakokinetika b'doži multipli b'iddożar ta' kuljum kienet ta' madwar 17-il siegħa. Varjabilità bejn il-pazjenti fil-farmakokinetika ta' nilotinib kienet moderata għal għolja.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponent ta' nilotinib fi stat fiss kien jiddeppendi mid-doża, b'żiediet li kienu anqas proporzjonal i mid-doża f'esponent sistemiku b'livelli ta' doži ogħla minn 400 mg mogħtija darba kuljum. Esponent sistemiku għal nilotinib ta' kuljum b'400 mg darbtejn kuljum fi stat fiss kien 35% ogħla milli b'doža ta' 800 mg darba kuljum. L-espożizzjoni sistemika (AUC) ta' nilotinib fi stadju wieqaf b'doža fil-livell ta' 400 mg darbtejn kuljum kienet bejn wieħed u ieħor 13.4% ogħla mid-doża fil-livell ta' 300 mg darbtejn kuljum. L-ogħla u l-anqas konċentrazzjonijiet medji ta' nilotinib fuq perjodu ta' 12-il xahar kienet bejn wieħed u ieħor 15.7% u 14.8% ogħla wara doża ta' 400 mg darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 300 mg darbtejn kuljum. Ma kienx hemm żieda rilevanti fl-esponent għal nilotinib meta d-doža żdiedet minn 400 mg darbtejn kuljum għal 600 mg darbtejn kuljum.

Kondizzjonijiet ta' stat fiss essenzjalment kienu miksuba sa jum 8. Żieda fl-esponent għal nilotinib fis-serum bejn l-ewwel doża u stat fiss kienet madwar darbtejn għal doži mogħtija darba kuljum u 3.8 darbiet għal doži mogħtija darbtejn kuljum.

Studji ta' bijodisponibilità/bijoekwivalenza

L-ghoti ta' doża waħda ta' 400 mg nilotinib, billi jintużaw 2 kapsuli ibsin ta' 200 mg fejn il-kontenut ta' kull kapsula iebsa thallat ma' kuċċarina ta' purè tat-tuffieħ, deher li kien bijoekwivalenti ghall-ghoti ta' doża waħda ta' żewġ kapsuli ibsin shah ta' 200 mg.

Popolazzjoni pedjatrika

Wara l-ghoti ta' 230 mg/m² nilotinib lil pazjenti pedjatriċi darbtejn kuljum, imdawra għall-eqreb doża ta' 50 mg (sa doża waħda massima ta' 400 mg), instab li l-espożizzjoni fi stat wieqaf u t-tnejħiha ta' nilotinib kienu jixxiebhu (sa darbtejn l-ammont) għal dawk ta' pazjenti adulti trattati b'400 mg darbtejn kuljum. L-espożizzjoni farmakokintetika ta' nilotinib wara doża waħda jew doži multipli deher li kienet komparabbli bejn il-pazjenti pedjatriċi minn sentejn sa' <10 snin u minn ≥10 snin sa' <18-il sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Nilotinib ġie evalwat fi studji ta' sigurtà farmakoloġika, kif ukoll dwar tossiċità minn doži ripetuti, ġenotossiċità, tossiċità fis-sistema riproduttiva, studji fototossiči u dwar il-karċinoġenitā (firien u animali).

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika

Nilotinib ma kellux effetti fuq is-CNS jew funzjonijiet respiratorji. Studji dwar is-sigurtà kardijaka *in vitro* wrew sinjal ta' qabel l-użu kliniku għal titwil tal-QT, bażat minn imblukkar tal-kurrenti hERG u titwil ta' kemm idu l-*action potential* fil-qlub ta' fniek iżolati minn nilotinib. Ma dehrux effetti fuq il-miżuri tal-ECG fil-klieb u xadini ikkuurati sa' 39 ġimħa jew fi studju speċjali b'telemetrija fil-klieb.

Studji dwar it-tossiċità minn doža ripetuta

Studji dwar tossiċità minn doži ripetuti fi klieb sa' 4 ġimħat u f'xadini cynomolgus sa' 9 xhur wrew li 1-fwied huwa l-organu ewljeni li jintlaqat b'tossiċità minn nilotinib. Tibdil kien jinkludi żiediet tal-alanine aminotransferase u l-attività tal-alkaline phosphatase u sejbiet istopatoloġiċi (l-aktar taċ-ċelluli sinusojdali jew iperplazja/ipertrofija taċ-ċelluli Kupffer, iperplazja tat-tubu tal-marrara u fibroži periportali). B'mod ġenerali, il-bidliet fil-kimika klinika kienu riversibbli għall-kollox wara perijodu ta' rkupru ta' erba' ġimħat u l-bidliet istopatoloġiċi wrew riversibilità parżjali. L-esponenti bl-aktar doži baxxi li bihom dehru l-effetti fuq il-fwied kien aktar baxxi mill-esponenti fil-bniedem b'doża ta' 800 mg/jum. Bidliet fil-fwied minuri biss dehru fl-annimali jew firien ikkuurati għal 26 ġimħa. Żiediet fil-parti l-kbira riversibbli fil-livelli ta' kolesterol deħru fil-firien, klieb u xadini.

Studji dwar it-tossiċità fuq il-ġeni

Studji dwar ġenotossiċità fuq sistemi bil-batteri *in vitro* u fuq sistemi mammali *in vitro* u *in vivo* b'attivazzjoni metabolika jew mingħajrha ma wrew l-ebda evidenza li nilotinib jiġi jkollu effett mutaġeniku.

Studji dwar il-karċinoġenicità

Fl-istudju li sar tul sentejn rigward il-karċinoġenicità fil-firien, l-organu ewleni li ntlaqat minn leżjonijiet mhux neoplastici kien l-utru (twessiġħ, ectažja vaskulari, iperplasija taċ-ċelluli endoteljali, infjammazzjoni u/jew iperplazja epiteljali). Ma kien hemm l-ebda evidenza dwar il-karċinoġenicità bl-ġhoti ta' dozi ta' 5, 15 u 40 mg/kg nilotinib kuljum. Espożizzjonijiet (f'termini ta' AUC) meta kienu qed jingħataw l-akbar dozi rrappreżentaw espożizzjoni fi stat fiss fil-bnedmin ta' madwar 2x u 3x (ibbażat fuq l-AUC) għal nilotinib bid-doża ta' 800 mg/jum.

Fl-istudju dwar il-karċinoġenicità fl-animali Tg.rashH2 li dam għaddej 26 ġimħa, li fih nilotinib ingħata f'dozi ta' 30, 100 u 300 mg/kg/kuljum, dehru papillomi/karċinomi fil-ġilda meta ngħataw 300 mg/kuljum, li jirrappreżentaw madwar 30 sa 40 darba (skond l-AUC) l-espożizzjoni fil-bniedem tad-doża massima approvata ta' 800 mg/kuljum (mogħtija bhala 400 mg darbtejn kuljum).

Il-Livell-Fejn-Ma-Jidhixx-Effett-Avvers għall-feriti neoplastici fil-ġilda kien ta' 100 mg/kg/kuljum, li jirrappreżentaw madwar 10 sa 20 darba l-espożizzjoni fil-bniedem tad-doża massima approvata ta' 800 mg/kuljum (mogħtija bhala 400 mg darbtejn kuljum). L-organi ewlenin milquta għall-feriti mhux-neoplastici kienu l-ġilda (iperplasija epidermika), is-snien li qed jikbru (değenerazzjoni/atrofija tal-organu tal-enemel tas-snien inciżuri u infjammazzjoni tal-ħanek/epitelju odontoġeniku tas-snien inciżuri) u t-thymus (żieda fl-inċiđenza u/jew gravită tal-limfoċiċi mnaqqsa).

Studji dwar it-tossiċità riproduttiva u l-fertilità

Nilotinib ma kkaġunax teratoġenicità, iżda wera tossiċità fl-embriju u l-fetu b'dozi li kienu wkoll tossiċi ghall-omm. Żieda fit-telf wara l-impjant dehret kemm fl-istudju dwar il-fertilità, li kien jinvolvi kura kemm ta' animali maskili kif ukoll femminili, u fl-istudju dwar it-tossiċita għall-embriju, li kien jinvolvi kura ta' animali femminili. Il-mewt tal-embriju u effetti fuq il-fetu (l-aktar tnaqqis fil-piż tal-fetu, fużjoni prematura fl-ġħadam tal-wiċċ (xedaq/żigamatiku fużi) bidliet fl-intern u fl-ġħadam) fil-firien u żieda tar-risorbiment tal-feti u bidliet fl-ġħadam tal-fniek sehhew fl-istudji dwar tossiċita għall-embriju. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, l-esponentment għal nilotinib ikkawża tnaqqis fil-piż tal-wild assoċjat ma' tibdil fil-parametri tal-iżvilupp fiżiku kif ukoll fl-indiċi tat-tgħammir u fertilità tal-wild. L-esponentment għal nilotinib fl-animali femminili b'Livelli-Fejn-Ma-Jidhixx-Effett-Avvers kien b'mod ġenerali anqas jew daqs dak fil-bnedmin b'800 mg/jum.

Ma dehrux effetti fuq l-ġħadd/motilità tal-isperma jew fuq il-fertilità fil-firien maskili u femminili sa l-ogħla doża li ġiet eżaminata, madwar 5 darbiet id-dożaġġ irrakkomandat għall-bnedmin.

Studji dwar animali mhux adulti

Waqt studju ta' żvilupp fost animali mhux adulti, nilotinib ingħata lil animali mhux adulti permezz ta' tubu li mill-ħalq jagħti għall-istonku mill-ewwel ġimħa wara t-twelid sa meta saru adulti żgħar (70 jum wara t-twelid) b'dozi ta' 2, 6 u 20 mg/kg/kuljum. Minbarra l-parametri normali tal-istudju, saru wkoll evalwazzjonijiet tal-mumenti kruċjali tal-iżvilupp, l-effetti tas-CNS, it-tgħammir u l-fertilità. Skont it-tnaqqis fil-piż kemm fin-nisa kif ukoll fl-irġiel u d-dewmien fis-separazzjoni tal-prepużju fl-irġiel (li jista' jkun assoċjat ma' tnaqqis fil-piż), il-Livell b'Ebda Effett Osservat f'animali mhux adulti kien meqjus li kien 6 mg/kg/kuljum. L-animali mhux adulti ma wrewx żieda fis-sensittività għal nilotinib relativ għall-adulti. Barra minn hekk, il-profil ta' tossiċità fil-firien mhux adulti kien jitqabbel ma' dak osservat fil-firien adulti.

Studji dwar il-fototossiċità

Intwera li nilotinib jassorbi d-dawl fil-medda tal-UV-B u UV-A, jinfirex ġol-ġilda u wera li jista' jkun fototossiku *in vitro*, iżda ma dehrux effetti *in vivo*. Għaldaqstant ir-riskju li nilotinib jista' jikkawża fotosenitizzazzjoni fil-pazjenti huwa meqjus baxx ħafna.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Tasigna 50 mg kapsuli iebsa

Kontenut tal-kapsula

Lactose monohydrate
Crosovidone Type A
Poloxamer 188
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Oxra tal-kapsula

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)

Linka tat-timbru

Shellac
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol
Ammonium hydroxide

Tasigna 150 mg kapsuli iebsa

Kontenut tal-kapsula

Lactose monohydrate
Crosovidone Type A
Poloxamer 188
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Oxra tal-kapsula

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)

Linka tat-timbru

Shellac
Black iron oxide (E172)
n-Butyl alcohol
Propylene glycol
Dehydrated ethanol
Isopropyl alcohol
Ammonium hydroxide

Tasigna 200 mg kapsuli iebsa

Kontenut tal-kapsula

Lactose monohydrate
Crosovidone Type A
Poloxamer 188
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Oxra tal-kapsula

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

Yellow iron oxide (E172)

Linka tat-timbru

Shellac (E904)

Dehydrated alcohol

Isopropyl alcohol

Butyl alcohol

Propylene glycol

Strong ammonia solution

Potassium hydroxide

Red iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżeen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm ġo fih

Tasigna jiġi f'pakketi fid-daqsiġiet li ġejjin:

Tasigna 50 mg kapsuli iebsa

Folji tal-PVC/PVDC/Alu

- Pakkett li fih 120 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 40).

Tasigna 150 mg kapsuli iebsa

Folji tal-PVC/PVDC/Alu

- Il-pakketti li fihom 28 kapsula iebsa (7 folji waħda għal kull jum, li kull waħda fiha 4 kapsuli ibsin) jew 40 kapsula iebsa (5 folji, li kull waħda fiha 8 kapsuli ibsin).
- Il-pakketti b'ħafna li fihom 112-il kapsula iebsa (4 pakketti ta' 28), 120 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 40) jew 392 kapsula iebsa (14-il pakkett ta' 28).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsiġiet kollha jkunu fis-suq.

Tasigna 200 mg kapsuli iebsa

Folji tal-PVC/PVDC/Alu

- Il-pakketti li fihom 28 kapsula iebsa f'wolit.
- Il-pakketti li fihom 28 kapsula iebsa (7 folji waħda għal kull jum, li kull waħda fiha 4 kapsuli ibsin) jew 40 kapsula iebsa (5 folji, li kull waħda fiha 8 kapsuli ibsin).
- Il-pakketti b'ħafna li fihom 112-il kapsula iebsa (4 wolits ta' 28).
- Il-pakketti b'ħafna li fihom 112-il kapsula iebsa (4 pakketti ta' 28), 120 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 40) jew 392 kapsula iebsa (14-il pakkett ta' 28).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġgar iehor

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligħiġiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGħID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGħID FIS-SUQ

Tasigna 50 mg kapsuli iebsa

EU/1/07/422/015

Tasigna 150 mg kapsuli iebsa

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

Tasigna 200 mg kapsuli iebsa

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru 2007

Data tal-ahħar tiġid: 20 ta' Settembru 2012

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUġ
TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA
TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-ĦRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbi għall-ħruġ tal-lott

50 mg kapsuli ibsin

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

150 mg kapsuli ibsin, 200 mg kapsuli ibsin
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott medicinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbi għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU

Prodott medicinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŽITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbûl ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbûl tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Tasigna 50 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 50 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lattosju – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

120 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 40).

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/07/422/015

120 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tasigna 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Tasigna 50 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 50 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lattosju – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

40 kapsula iebsa. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/07/422/015

120 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tasigna 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Tasigna 50 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAL-PAKKETT****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Tasigna 150 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 150 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).

3. LISTA TA' EĊċIPJENTI

Fih lattosju – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

28 kapsula iebsa
40 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/07/422/005 28 kapsula iebsa
EU/1/07/422/009 40 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tasigna 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU -DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Tasigna 150 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Tasigna 150 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 150 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).

3. LISTA TA' ECČIPJENTI

Fih lattosju – ara l-fuljett ta'tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

Pakkett b'ħafna: 112-il kapsula iebsa (4 pakketti ta' 28).

Pakkett b'ħafna: 120 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 40).

Pakkett b'ħafna: 392 kapsula iebsa (14-il pakkett ta' 28).

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IE) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/422/006	112-il kapsula iebsa
EU/1/07/422/010	120 kapsula iebsa
EU/1/07/422/013	392 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tasigna 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Tasigna 150 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 150 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).

3. LISTA TA' EĊċIPJENTI

Fih lattosju – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

28 kapsula iebsa. Jagħmel parti minn pakkett b'ħafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.
40 kapsula iebsa. Jagħmel parti minn pakkett b'ħafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/07/422/006	112-il kapsula iebsa
EU/1/07/422/010	120 kapsula iebsa
EU/1/07/422/013	392 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tasigna 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-PAKKETT (WOLIT)

KARTUNA TAL-PAKKETT (KAXXA TAL-KARTUN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Tasigna 200 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 200 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

Fih lattosju – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

28 kapsula iebsa
40 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHA ŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/07/422/001	PVC/PVDC/Alu [f wolit] 28 kapsula iebsa
EU/1/07/422/007	PVC/PVDC/Alu [f kaxxa tal-kartun] 28 kapsula iebsa
EU/1/07/422/011	PVC/PVDC/Alu [f kaxxa tal-kartun] 40 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tasigna 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Tasigna 200 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGHD FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-PAKKETT B'HAFNA (WOLIT) (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

KARTUNA TAL-PAKKETT B'HAFNA (KAXXA TAL-KARTUN) (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Tasigna 200 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 200 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lattosu – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

Pakkett b'ħafna: 112-il kapsula iebsa (4 wolits ta' 28).

Pakkett b'ħafna: 112-il kapsula iebsa (4 pakketti ta' 28).

Pakkett b'ħafna: 120 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 40).

Pakkett b'ħafna: 392 kapsula iebsa (14-il pakkett ta' 28).

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżeen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alu [f'wolit] 112-il kapsula iebsa
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alu [f'kaxxa tal-kartun] 112-il kapsula iebsa
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alu [f'kaxxa tal-kartun] 120 kapsula iebsa
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alu [f'kaxxa tal-kartun] 392 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tasigna 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**WOLIT TAN-NOFS TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)
KAXXA TAL-KARTUN TAN-NOFS TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA
L-BLU)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Tasigna 200 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 200 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lattosju – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

28 kapsula iebsa. Komponent tal-pakkett b'ħafna li fih 4 wolits. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

28 kapsula iebsa. Komponent tal-pakkett b'ħafna li fih 4 kartuniet. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

40 kapsula iebsa. Komponent tal-pakkett b'ħafna li fih 3 kartuniet. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

28 kapsula iebsa. Komponent tal-pakkett b'ħafna li fih 14-il kartuna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alu [f'wolit] 112-il kapsula iebsa
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alu [f'kaxxa tal-kartun] 112-il kapsula iebsa
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alu [f'kaxxa tal-kartun] 120 kapsula iebsa
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alu [f'kaxxa tal-kartun] 392 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tasigna 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Tasigna 50 mg, 150 mg u 200 mg kapsuli ibsin nilotinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'ghandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tasigna u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Tasigna
3. Kif għandek tieħu Tasigna
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Tasigna
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tasigna u għalxiex jintuża

X'inhu Tasigna

Tasigna hija medicina li fih sustanza attiva msejjha nilotinib.

Għalxiex jintuża Tasigna

Tasigna jintuża biex jikkura tip ta' lewkemija imsejjha lewkemija majelojde kronika pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (CML Ph-pożittiva). CML huwa tumur tad-demm li jikkawża lill-ġisem biex jipproduċi wisq ċelluli bojod anomalji.

Tasigna jintuża f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'dijanjosi ġidida ta' CML jew f'pazjenti b'CML li m'għadhomx jiksbu beneficiju mill-kura li kienu jingħataw qabel inkluż imatinib. Jintuża wkoll f'pazjenti adulti u pedjatriċi li kellhom effetti sekondarji serji bil-kura li nghataw qabel u li ma jistgħux ikomplu jieħduha.

Kif jaħdem Tasigna

F'pazjenti b'CML, bidla fid-DNA (materjal ġenetiku) jibda sinjal li jgħid lill-ġisem biex jipproduċi ċelluli bojod tad-demm anomalji. Tasigna jimblokka dan is-sinjal, u b'hekk iwaqqaf il-produzzjoni ta' dawn iċ-ċelluli.

Monitora għaqqa b'Tasigna

Ser isirulek testijiet regolari, inkluži testijiet tad-demm, waqt il-kura. Dawn it-testijiet ser jimmonitorjawlekk:

- l-ammont ta' ċelluli tad-demm (ċelluli bojod tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u plejtlits) fil-ġisem sabiex ikun magħruf kemm tiflaħ għal Tasigna.
- il-frixa u l-funzjoni tal-fwied fil-ġisem biex wieħed jara kif Tasigna huwa tollerat.
- l-elettroliti fil-ġisem (potassju, manjeżju). Dawn huma importanti sabiex tiffunjzonna l-qalb.
- il-livell ta' zokkor u xahmijiet fid-demm.

Ir-rata tat-taħbi tal-qalb se tkun iċċekk jata wkoll permezz ta' tagħmir li jkejjel l-attività elettrika tal-qalb (test imsejjah "ECG").

It-tabib tiegħek se jevalwa ta' spiss it-trattament tiegħek u jiddeċiedi jekk għandekx tkompli tieħu Tasigna. Jekk jgħarrfuk li għandek twaqqaf għal kollox din il-mediċina, it-tabib tiegħek se jkompli jiċċekkja s-CML tiegħek u jaf jgħidlek sabiex terġa' tibda tieħu Tasigna jekk il-kundizzjoni tiegħek tindika li dan hu meħtieg.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Tasigna jew għaliex ordnawh għalik jew għal ibnek/bintek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Tasigna

Segwi l-istruzzjonijiet kollha tat-tabib b'attenzjoni. Jistgħu jkunu differenti mit-tagħrif ġenerali li hawn f'dan il-fuljett.

Tihux Tasigna

- jekk inti allergiku għal nilotinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk tahseb li inti allergiku/a, għid lit-tabib tiegħek **qabel ma tieħu Tasigna.**

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Tasigna:

- jekk qabel batejt minn episodji kardjavaskulari bħalma huma attakk tal-qalb, uġiġi f'sidrek (angina), problemi bl-ammont ta' demm li jgħaddi għal moħħok (puplesja) jew problemi bl-ammont ta' demm li jgħaddi għal riġlek (klawdikazzjoni) jew jekk għandek fatturi ta' riskju ta' mard kardjavaskulari bħalma huma pressjoni għolja (ipertensjoni), dijabete jew problemi b'livell ta' xahmijiet fid-demm tiegħek (disturbi fil-lipidi).
- jekk int għandek **disturb tal-qalb**, bħal sinjal elettriku anormali imsejjah “titwil tal-intervall QT”.
- jekk qed tingħata **kura b'mediċini** li jbaxxulek il-kolesterol fid-demm (statini), jew jeffettwawleq it-thabbit tal-qalb (anti-arritmiċi) jew il-fwied (ara **Mediċini oħra u Tasigna**).
- jekk tbati minn nuqqas ta' potassju jew magnesium.
- jek għandek disturb fil-fwied jew fil-frixa.
- jekk għandek sintomi bħal tbengil malajr, thossox għajjen jew nifsek maqtugħ jew kellek infezzjonijiet ripetuti.
- jekk kellek proċedura kirurġika li kienet tinvolvi t-tnejħħija tal-istonku shiħ (gastrektomija totali).
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minħabba li Tasigna jista' jwassal sabiex epatite B jerġa' jiġi attiv, u fxi każżejjiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu cċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.

Jekk xi wieħed minn dawn jgħodd għalik jew għal ibnek/bintek, għid lit-tabib tiegħek.

Waqt kura b'Tasigna

- jekk jagħtik ħass hażin (tintilef minn sensik) jew ikollok taħbit tal-qalb irregolari waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, **ghid lit-tabib tiegħek immedjatament** minħabba li dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni serja tal-qalb. Titwil tal-intervall QT jew taħbit tal-qalb irregolari jista' jwassal għal mewt zoptu. Każijiet mhux komuni ta' mewt zoptu ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jieħdu Tasigna.
- jekk ikollok palpitazzjonijiet għal għarrieda f'qalbek, dghufija severa fil-muskoli jew paraliżi, aċċessjonijiet jew bidliet f'daqqa fil-ħsieb jew fil-livell ta' allerta tiegħek, **ghid lit-tabib tiegħek immedjatament** billi dan jista' jkun sinjal ta' qsim mgħaġġel taċ-ċelloli tat-tumur imsejjah is-sindrome tal-lisi tat-tumur. Kienu rrapportati każijiet rari tas-sindrome tal-lisi tat-tumur f'pazjenti kkurati b'Tasigna.
- jekk tiżviluppa uġiġi f'sidrek jew skmudità, tnemnim jew dghufija, problemi bil-mixi jew fit-taħdit, uġiġi, telf ta' kulur jew thoss riġlejk jew dirghajk keshin, **kellel minnufih lit-tabib ghax** dan jista' jkun sinjal ta' episodju kardjovaskulari. Kienu rrapportati episodji kardjovaskulari serji jinkludu problemi bl-influss tad-demm fir-riġel (mard okklussiv arterjali periferali), mard iskemiku tal-qalb u problemi bl-ammont ta' demm li jgħaddi għall-mohħ (mard ċelebrovaskulari iskemiku) f'pazjenti li jieħdu Tasigna. It-tabib tiegħek għandu jevalwa l-livell ta' xħam (lipidi) u zokkor fid-demm tiegħek qabel it-tnedja tat-trattament b'Tasigna u matul it-trattament.
- jekk tiżviluppa nefha tas-saqajn jew tal-idejn, nefha ġġeneralizzata jew żieda mgħaġġla fil-piż kellel lit-tabib tiegħek għax dawn jistgħu jkunu sinjal ta' retenzjoni fluwida gravi. Kienu rrapportati każijiet mhux komuni ta' retenzjoni fluwida severa f'pazjenti ttrattati b'Tasigna.

Jekk inti ġenit ta' tfal ittrattati b'Tasigna, ghid lit-tabib tiegħek jekk kwalunkwe waħda mill-kundizzjoni ta' hawn fuq japplikaw għal ibnek/bintek.

Tfal u adolexxenti

Tasigna hu trattament għal tfal u adolexxenti b'CML. M'hemm ebda esperjenza dwar l-użu ta' din il-mediċina fi tfal taħt is-sentejn. M'hemm ebda esperjenza dwar l-użu ta' Tasigna fi tfal taħt l-10 snin li għadhom kemm ġew iddianjonizzati u teżisti esperjenza limitata f'pazjenti taħt is-6 snin li m'għadhomx jibbenifikaw mit-trattament li kienu jieħdu qabel għal CML.

Xi tfal u adolexxenti li qed jieħdu Tasigna jaf jikbru b'rata aktar kajmana mqabbel man-normali. It-tabib se josserva r-rata t-tkabbir waqt visti regolari.

Medicini oħra u Tasigna

Tasigna jista' jinterferixxi ma' xi medicini oħrajn.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra. Dan jinkludi b'mod partikolari:

- antiarritmiċi – li jintużaw għall-kura ta' meta l-qalb ma thabba regolari;
- chloroquine, halofantrine, clarithromycin, haloperidol, methadone, moxifloxacin – medicini li jista' jkollhom effett mhux mixtieq fuq l-attività elettrika tal-qalb;
- ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin – jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet;
- ritonavir – medicina mill-klassi “antiproteazi” li tintuża għall-kura tal-HIV;
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin – jintużaw għall-kura tal-epilessija;
- rifampicin – jintuża għall-kura tat-tuberikuloži;
- St. John's Wort – prodott magħmul mill-ħnejjex li jintuża għall-kura ta' depressjoni u kundizzjonijiet oħra (magħruf ukoll bħala *Hypericum perforatum*);
- midazolam – jintużza biex iserraħ mill-ansjetà qabel operazzjoni;
- alfentanil u fentanyl - jintużaw biex jikkuraw l-uġiġħ u bħala sedattivi qabel jew waqt kirurgija jew proċeduri medici;
- cyclosporine, sirolimus u tacrolimus - medicini li jrażżu l-kapaċità ta’ “difiża” tal-ġisem u biex jiġi għieldu infezzjonijiet u huma użati b'mod komuni biex jipprev jenu r-rifjut ta' organi trapjantati bħal fwied, qalb u kliewi;
- dihydroergotamine u ergotamine - jintużaw biex jikkuraw d-dimenzja;
- lovastatin, simvastatin - jintużaw biex jikkuraw livell għoli ta' xahmijiet fid-demm;
- warfarin – tintuża għall-kura ta' disturbi tal-koagulazzjoni tad-demm (bħal demm magħqud jew trombożi);
- astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil jew ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine).

Dawn il-medicini għandhom jiġu evitati waqt il-kura b'Tasigna. Jekk qed tieħu xi wieħed minn dawn, it-tabib tiegħek jista' jordnalek xi medicini oħrajn.

Jekk qed tieħu statin (tip ta' medicina li tbaxxilek il-kolesterol fid-demm), kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Jekk użajt certi statini, Tasigna jista' jżid ir-riskju li jkun hemm problemi minħabba l-istatini, li f'każiżiet rari jistgħu jwasslu sabiex il-muskoli jċedu b'mod gravi (rabdomijoliżi) li jwassal għal-ħsara fil-kliewi.

Barra minn hekk, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Tasigna jekk inti qed tieħu xi antaċċidi, li huma medicini kontra l-ħruq ta' stonku. Dawn il-medicini jeħtieg li jittieħdu b'mod separat minn Tasigna:

- imblokkaturi ta' H2, li jnaqqsu l-produzzjoni tal-acidu fl-istonku. Imblokkaturi ta' H2 għandhom jittieħdu madwar 10 sīghaq qabel u madwar sagħtejn wara li inti tieħu Tasigna;
- antaċċidi bħal dawk li fihom aluminium hydroxide, magnesium hydroxide u simethicone, li jinnewtralizzaw acidita` qawwija fl-istonku. Dawn l-antaċċidi għandhom jittieħdu madwar sagħtejn qabel jew madwar sagħtejn wara li inti tieħu Tasigna.

Għandek ukoll tgħid lit-tabib tiegħek **jekk digħi qed tieħu Tasigna** u jordnawlek medicina gdida li ma kontx qed tieħu qabel waqt il-kura b'Tasigna.

Tasigna ma' ikel u xorb

Tiħux Tasigna mal-ikel. L-ikel jista' jžid l-assorbiment ta' Tasigna u għalhekk iżid l-ammont ta' Tasigna fid-demm, possibbilment għal livell li jagħmel il-ħsara. M'għandekx tixrob meraq tal-grejpfrut jew tiekol grejpfrut. Tista' żżejjid l-ammont ta' Tasigna fid-demm tiegħek, u dan jista' jkun ghall-livell li jgħamillek il-ħsara.

Tqala u treddiġi

- **Tasigna mhux rakkommandat waqt it-tqala** sakemm ma jkun hemm bżonn ċar. Jekk ġriġt tqila jew taħseb li tista' tkun, għid lit-tabib tiegħek li se jiddiskuti miegħek jekk tistax tieħu din il-mediċina waqt it-tqala.
- **Nisa li jistgħu joħorġu tqal** huma konsiljati li jużaw kontraċeżżjoni mill-aktar effettiva waqt il-kura u sa' ġimagħtejn wara li jintemm it-trattament.
- **It-treddiġi mhux rakkommandat** waqt kura b'Tasigna u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda'.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkolllok tarbijja, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thoss xi effetti sekondarji (bħal sturdament jew disturbi viżivi) li jista' jkollhom impatt fuq il-ħila biex issuq b'mod sigur jew tuża kwalunkwe magni wara li tieħu din il-mediċina, m'għandekx tagħmel dawn l-attivitàjet sakemm l-effett ikun għeb.

Tasigna fih il-lattosju

Din il-mediċina fiha lattosju (magħruf ukoll bħala zokkor tal-ħalib). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal certi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tieħu Tasigna

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eż-żarr tat-taqqola tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikolllok xi dubju.

Kemm għandek tieħu Tasigna

Użu fl-adulti

- **Pazjenti b'dijanjosi ġdida ta' CML:** Id-doża rrakkomandata hi ta' 600 mg kuljum. Din id-doża tinkiseb billi jittieħdu żewġ kapsuli iebsa ta' 150 mg darbtejn kuljum.
- **Pazjenti li m'għadhomx jibbenifikaw mill-kura li kienu jingħataw qabel għal CML:** Id-doża rakkomandata hija 800 mg kuljum. Din id-doża tinkiseb billi jittieħdu żewġ kapsuli ibsin ta' 200 mg darbtejn kuljum.

Użu fit-tfal u l-adolexxenti

- Id-doża mogħtija lil ibnek/bintek tiddependi mill-piż ta' ġisimu/ġisimha u t-tul. It-tabib se jikkalkula d-doża korretta u jgħidlek liema u kemm-il kapsula ta' Tasigna għandu/għandha jingħata/tingħata ibnek/bintek. Id-doża totali għal kuljum mogħtija lil ibnek/bintek ma tistax taqbeż it-800 mg.

It-tabib tiegħek jista' jiktablek doża anqas jiddependi minn kif qiegħed tirrispondi għall-kura.

Nies anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

Tasigna jista' jintuża minn nies li għandhom 65 sena u aktar bl-istess doža bħall-adulti l-oħrajn.

Meta għandek tieħu Tasigna

Hu l-kapsuli ibsin:

- darbtejn kuljum (bejn wieħed u ieħor kull 12-il siegħa);
- mill-anqas sagħtejn wara kwalunkwe ikel;
- imbagħad stenna siegħa 1 qabel terġa tiekol.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar meta għandek tieħu din il-mediċina, tkellem mat-tabib jew spiżjar tiegħek. Jekk tieħu Tasigna fl-istess ħin kuljum dan ser jgħinek biex tiftakar meta għandek tieħu l-kapsuli ibsin tiegħek.

Kif għandek tieħu Tasigna

- Hu l-kapsuli ibsin sħaħ ma' l-ilma.
- Tieħu l-ebda ikel mal-kapsuli ibsin.
- Tiftaħx il-kapsuli ibsin ħlief jekk ma tistax tiblagħhom. Jekk huwa l-każ, tista' thallat il-kontenut ta' kull kapsula iebsa ma' kuċċarina **wahda** purè tat-tuffieħ u toħodha minnufih. Tużax aktar minn kuċċarina wahda purè tat-tuffieħ għal kull kapsula iebsa u tuża l-ebda ikel ieħor ħlief il-purè tat-tuffieħ.

Kemm għandek iddum tieħu Tasigna

Kompli hu Tasigna kuljum sakemm jgħidlek it-tabib. Din hija kura fit-tul. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-kundizzjoni tiegħek b'mod regolari sabiex jara li l-kura qed ikollha l-effett mixtieq. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li twaqqaf għal kollox it-trattament tiegħek b'Tasigna skont kriterji spċifici.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kemm għandek iddum tieħu Tasigna, tkellem mat-tabib tiegħek.

Jekk tieħu Tasigna aktar milli suppost

Jekk ħad aktar Tasigna milli suppost, jew jekk xi ħadd ha l-kapsuli ibsin tiegħek b'aċċident, għamel kuntatt mat-tabib jew l-isptar tiegħek għall-parir minnufih. Urihom il-pakkett tal-kapsuli ibsin u l-fuljett ta' tagħrif. Jista' jkun hemm bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tieħu Tasigna

Jekk taqbizlekk doža, hu d-doža li jmiss kif skedat. M'għandekx tieħu doža doppja biex tpatti għal kull kapsula iebsa li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Tasigna

Tieqafx tieħu din il-mediċina sakemm ma jgħidlekx it-tabib biex tagħmel hekk. It-twaqqif ta' Tasigna mingħajr ir-rakkomandazzjoni tat-tabib tiegħek ipoġġik f'riskju li l-marda tiegħek tmur għall-agħar, b'konsegwenzi li jistgħu jkunu ta' theddida għall-hajja. Ara li tiddiskuti mat-tabib, l-infermier, u/jew l-ispizjär tiegħek jekk qiegħed tikkunsidra li twaqqaf Tasigna.

Jekk it-tabib tiegħek jirrakkomanda li inti twaqqaf għal kollox it-trattament b'Tasigna

It-tabib tiegħek se jiċċekkja ta' spiss it-trattament tiegħek permezz ta' test dijanostiku spċificu u jiddeċiedi jekk għandekx tkompli tieħu din il-mediċina. Jekk jgħarrfuk li għandek tieqaf tieħu Tasigna, it-tabib tiegħek se jkompli jiċċekkja mill-qrib is-CML tiegħek qabel, waqt u wara li tkun waqaft tieħu Tasigna għal kollox u jaf jgħidlek biex terġa' tibda tieħu Tasigna jekk il-kundizzjoni tiegħek tindika li dan hu meħtieg.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjär tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibili

Bhal kull mediciна oħra, din il-mediciна tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Fil-parti l-kbira l-effetti sekondarji huma ħief għal moderati u ġeneralment jgħaddu wara ftit jiem sa fit-ġimħat ta' kura.

Xi ftit effetti sekondarji jistgħu jkunu serji.

- sinjali ta' wċiġħi muskoloskeletaliku: uġiġi fil-ġogi u l-muskoli
- sinjali ta' disturbi kardijaċi: uġiġi jew skumdità fis-sider, pressjoni għolja jew baxxa, ritmu irregolari tal-qalb (mghażżeġ jew bil-mod), palpitazzjonijiet (sensazzjoni ta' taħbit mghażżeġ tal-qalb), mejt, xofftejn, ilsien jew għilda jagħtu fil-blu
- sinjali ta' imblukkar tal-arterja: uġiġi, skumdità, dghufija jew bugħawwieg fil-muskoli tar-riġlejn, li jistgħu jkunu minħabba tnaqqis fis-ċirkulazzjoni tad-demm, ul-ċeri fir-riġlejn jew fid-dirġħajn li jfiequ bil-mod jew ma jfiqux u tibdil li wieħed jista' jinnuthom fil-kulur (blu jew bla kulur) jew fit-temperatura (kesha) tar-riġlejn, id-dirġħajn, is-swaba' tal-idejn jew tas-saqajn
- sinjali li l-għandola tat-tirojde qed taħdem inqas: żieda fil-piż, għeja, telf ta' xagħar, dghufija fil-muskoli, thoss il-bard
- sinjali li l-għandola tat-tirojde qed taħdem iż-żejed: qalb tkabbat tgħażżeġ, għajnejn imqabbżin, telf ta' piż, nefha fuq quddiem tal-ghonq
- sinjali ta' disturbi fil-kliewi jew fil-passaġġ tal-awrina: għatx, għilda xotta, irritabilità, awrina skura, tnaqqis fil-volum ta' awrina li tgħaddi, diffikultà u wċiġħi meta tiġi tgħaddi l-awrina, sensazzjoni esaġerata li għandek bżonn tgħaddi l-awrina, demm fl-awrina, kulur tal-awrina mhux normali
- sinjali ta' livell għoli ta' zokkor fid-demm: għatx eċċessiv, produzzjoni ta' volum kbir ta' awrina, żieda fl-apptit u telf ta' piż, għeja
- sinjali ta' vertigo: sturdament jew thoss kollox idur bik
- sinjali ta' pankreatite: uġiġi qawwi fin-naħha ta' fuq taż-żaqq (fin-nofs jew fuq ix-xellug)
- sinjali ta' disturbi fil-ġilda: għoqedi ħomor li jweġġgħu, uġiġi fil-ġilda, għilda ħamra, il-ġilda ssir qxur qxur jew timtela infafet
- sinjali ta' żamma ta' ilma: żieda mgħażġla fil-piż, nefha tal-idejn, għekiesi, saqajn jew wiċċi
- sinjali ta' emikranja: uġiġi ta' ras qawwi akkumpanjat spiss b'dardir, rimettar u sensitività għad-dawl
- sinjali ta' disturbi fid-demm: deni, titbengħel faċilement jew fsada mingħajr spjegazzjoni, infezzjonijiet gravi jew frekwenti, thossok dghajje mingħajr spjegazzjoni
- sinjali ta' emboli fil-vina: nefha u wċiġħi f'xi parti tal-ġisem
- sinjali ta' disturbi fis-sistema nervuża: dghufija jew paraiżi tar-riġlejn, dirġħajn jew tal-wiċċi, tbatija biex titkellem, uġiġi ta' ras qawwi, tara, thoss jew tisma' affarrijiet li ma jkunux hemm, tibdil fil-vista', tintilef minn sensik, konfużjoni, diż-żorjentament, tregħid, sensazzjoni ta' tingiż, uġiġi jew titrix fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- sinjali ta' disturbi fil-pulmun: tbatija biex tieħu n-nifs jew uġiġi meta tieħu n-nifs, sogħla, tharħir bid-deni jew le, nefha tas-saqajn jew riġlejn
- sinjali ta' disturbi gastrointestinali: uġiġi fl-addome, dardir, rimettar tad-demm, ippurgar iswed jew bid-demm, stitikezza, hruq ta' stonku, hruq ta' aciđu mill-istonku, addome minfuħ
- sinjali ta' disturbi fil-fwied: għilda u għajnejn sofor, dardir, telf tal-apptit, awrina skura fil-kulur
- sinjali ta' infezzjoni fil-fwied: rikorrenza (riattivazzjoni tal-infezzjoni tal-epatite B)
- sinjali ta' disturbi fl-ġħajnejn: disturbi fil-vista li jinkludu vista mċajpra, tara doppju jew tara leħħiet ta' dawl, vista anqas ċara jew telf tal-vista, demm fl-ġħajnejn, sensitività akbar tal-ġħajnejn għad-dawl, uġiġi fl-ġħajnejn, ħmura, ħakk jew irritazzjoni, għajnejn xotta, kpiepel tal-ġħajnejn minfuħin jew li jikluk
- sinjali ta' žbilanċ fl-elettroliti: nawsja, qtugħi ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja u/jew skumdità fil-ġogi b'rabbta ma' riżultati mhux normali tat-testijiet tad-demm (fosthom livelli għoljin ta' potassju, aciđu uriku u fosfru u livelli baxxi ta' kalċju)

Kellem minnufih fit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq.

Xi effetti sekondarji huma komuni ħafna (jistgħu jaffettaw iżżejjed minn 1 minn kull 10 persuni)

- dijarea
- uġiġħ ta' ras
- nuqqas ta' energija
- uġiġħ fil-muskoli
- ġakk, raxx
- dardir
- stitikezza
- rimettar
- telf ta' xagħar
- uġiġħ fid-dirghajn u r-riġlejn, uġiġħ fl-ġħadam u uġiġħ fix-xewka tad-dahar malli jitwaqqaf għal kollox it-trattament b'Tasigna
- it-tfal u l-adolexxenti jikbru b'rata aktar kajmara
- infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju li jinkludi grieżem misluħin u flissjoni jew imnieħer misdud, ġħatis
- livell baxx ta' ċelluli tad-demm (ċelluli ħomor, plejtlits) jew emaglobina
- livell ġholi ta' lipasi fid-demm (funzjoni tal-frixa)
- livell ġholi ta' bilirubina fid-demm (funzjoni tal-fwied)
- livell ġholi ta' aminotransferasi tal-analina fid-demm (enzimi tal-fwied)

Xi effetti sekondarji huma komuni (jistgħu jaffettaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- pulmonite
- uġiġħ fiż-żaqqa, fastidju fl-istonku wara l-ikel, gass, nefha fiż-żaqqa
- uġiġħ fl-ġħadam, spażmi tal-muskoli
- uġiġħ li jinkludi wġiġħ fl-ġħonq)
- ġilda xotta, akne, tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda
- tnaqqas jew iżżid fil-piż
- tbat biex torqod, depressjoni, ansjetà
- tgħereq matul il-lejl, tgħereq b'mod eċċessiv
- thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- fġir l-imnieħer
- sinjali ta' gotta: ġoggi miġugħin u minfuħin
- ma tkunx tista' tikseb jew iżżomm erezzjoni
- sintomi bħal tal-influwenza
- grizmejn misluħin
- bronkite
- uġiġħ fil-widnejn, tisma' hsejjes (eż. ċempil, żarżir) fil-widnejn li ma jkun ġej minn imkien (imsejjaħ ukoll tinnitus)
- murliti
- ġakk mal-basal tax-xagħar
- traxx fil-ħalq jew fil-vagina
- sinjali ta' konġunktivite: tisfija mill-ġħajnejn bil-ħakk, ħmura u nefha
- irritazzjoni tal-ġħajnejn, ġħajnejn ħomor
- sinjali ta' pressjoni għolja: pressjoni għolja, uġiġħ ta' ras, sturdament fwawar
- sinjali ta' mard okklussiv tal-arterja periferali: uġiġħ, skumdità, dgħufija jew bugħawwieġ fil-muskoli tar-riġel, li jistgħu jkunu minħabba tnaqqis fiċ-ċirkulazzjoni tad-demm, ulċeri fir-riġlejn jew fid-dirghajn li jfiequ bil-mod jew ma jsfiqx u tibdiliet li wieħed jista' jinnutahom fil-kulur (blu jew bla kulur) jew fit-temperatura (kesħha) tar-riġlejn jew tad-dirghajn (jistgħu jkunu sinjali ta' mblukkar ta' arterja fid-driegħ jew fis-sieq, drigħ, swaba' tas-saqajn jew tal-idejn affettwati)
- qtugħi ta' nifs (imsejha wkoll dispnea)
- ulċeri fil-ħalq b'infjammazzjoni tal-ħanek (imsejha wkoll stomatite)
- livell ġholi ta' amilasi fid-demm (funzjoni tal-frixa)
- livell ġholi ta' kreatinina fid-demm (funzjoni tal-klieewi)
- livell ġholi ta' fosfat alkalina jew fosfokinasi kreatinina fid-demm
- livell ġholi ta' aminotransferasi tal-aspartat fid-demm (enzimi tal-fwied)

- livell għoli ta' gamma-glutamiltransferasi fid-demm (enzimi tal-fwied)
- sinjali ta' lewkopenija jew newtropenija: livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demm
- žieda fl-ġħadd ta' plejtlits jew ta' ċelluli bojod fid-demm
- livell baxx ta' manjeżju, potassju, sodju, kalċju jew fosfru fid-demm
- žieda fil-livell ta' potassju, kalċju jew fosfru fid-demm
- livell għoli ta' xahmijiet fid-demm (inkluż kolesterol)
- livell għoli ta' acidu uriku fid-demm

Xi effetti sekondarji mhumiex komuni (jistgħu jaffettaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- allergija (sensittività eċċessiva għal Tasigna)
- ħalq xott
- uġiġħ tas-sider
- uġiġħ jew skumdità mal-ġenb ta' ġismek
- žieda tal-apptit
- jikber is-sider fl-irġiel
- infezzjoni bil-virus tal-erpete
- ebusija fil-muskoli u fil-ġġogi, ġġog i minfuħin
- thoss bidla fit-temperatura tal-ġisem (inkluż li thoss is-shana, thoss il-bard)
- disturb fit-tegħim
- tghaddi l-awrina b'mod frekwenti
- sinjali ta' infjammazzjoni tar-rita tal-istonku: uġiġħ fl-addome, dardir, rimettar, dijarrea, addome minfuħ
- telf ta' memorja
- česta tal-ġilda, traqqiġ jew thaxxin tal-ġilda, thaxxin tal-aktar saff estern tal-ġilda, il-ġilda titlef il-kulur
- sinjali ta' psorjasi: irraqja' hoxnix fuq il-ġilda lewn hamrani/il-fidda
- žieda tas-sensittività tal-ġilda għad-dawl
- tbatija biex tisma'
- infjammazzjoni tal-ġġogi
- inkontinenza tal-awrina
- infjammazzjoni tal-imsaren (imsejha wkoll enterkolite)
- axxess anali
- beżżeu minfuħa
- sintomi tas-sindrome tas-saqajn mingħajr mistrieħ (kilba irreżistibbli biex iċċaqlaq parti minn ġismek, normalment ir-riġlejn, flimkien ma' sesnsazzjonijiet ta' skumdità)
- sinjali ta' sepsi: deni, uġiġħ fis-sider, rata tat-taħbit tal-qalb għolja/miżjudha, qtugħi ta' nifs jew teħid mgħaġġel tan-nifs
- infezzjoni fil-ġilda (axxess taħti il-ġilda)
- felul fil-ġilda
- žieda f'tipi speċifici ta' ċelluli bojod tad-demm (imsejha eosinofili)
- sinjali ta' limfopenijja: livell baxx ta' ċelluli bojod fid-demm
- livell għoli tal-ormon paratirojde fid-demm (ormon li jirregola l-livell tal-kalċju u tal-fosfru)
- livell għoli ta' lactate dehydrogenase fid-demm (enzima)
- sinjali ta' livell baxx ta' zokkor fid-demm: dardir, toghroq, dghufija, sturdament, tregħid, uġiġħ ta' ras
- deidratazzjoni
- livell mhux normali ta' xaham fid-demm
- tregħid involontarju (imsejjah ukoll roghħda)
- diffikultà biex tikkonċentra
- ma thossox tajjeb u normali meta xi hadd imissek (imsejha wkoll disaestesija)
- għejja
- sensazzjoni ta' titrix jew tnemnim fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn (imsejha wkoll newtropatja periferali)
- paraliżi ta' xi muskulū tal-wiċċ
- roqgħa hamra fil-abjad tal-ġħajnej minn vini tad-demm mifquġħin (imsejha wkoll emorraġja kongunktivali)
- demm fl-ġħajnejn (imsejha wkoll emorraġja)

- irritazzjoni fl-ġħajn
- sinjali ta' attakk tal-qalb (imsejha wkoll infart mijokardijaku): tagħfi bl-uġiġħ f'sidrek għal għarrieda, għeja, taħbi tal-qalb irregolari
- sinjali ta' tharħir fil-qalb: għeja, skumdità fis-sider, thoss rasek iddur bik, uġiġħ fis-sider, palpitazzjonijiet
- infel-żonja fungali tas-saqajn
- sinjari ta' insuffiċjenza kardijaka: qtugħi ta' nifs, diffikultà biex tieħu n-nifs meta timtedd, saqajn jew riġlejn minfuhi
- uġiġħ fuq wara tal-qafas ta' sidrek (imsejha wkoll perikardite)
- sinjali ta' križi ta' sensittivitā eċċessiva: uġiġħ ta' ras qawwi, sturdament, dardir uġiġħ u dgħufija fir-riġlejn wara li timxi (imsejha wkoll klawdikazzjoni intermittenti)
- sinjali ta' tidjiq tal-arterji tal-estremitajiet: possibbiltà ta' pressjoni għolja, bughawwiġ bl-uġiġħ f'genb minnhom jew fit-tnejn, fil-koxxtejn jew fil-muskoli tal-pexxul wara ġerti attivitajiet bħalma huma l-mixi jew it-tluġħ tat-taraġġ, riġlejn imtarrxin jew dgħajfin tbengħil (meta ma tkunx weġġajt)
- depožiti ta' xaham fl-arterji li jistgħu jwasslu biex jinstaddu l-arterji (imsejha wkoll arteriosklerozi)
- sinjali ta' pressjoni baxxa fid-demm (imsejha wkoll ipotensjoni): thoss rasek iddur bik, sturdament jew mejt
- sinjali ta' edema pulmonari: qtugħi ta' nifs
- sinjali ta' effużjoni tal-plewra: ġmigħi ta' fluwidu bejn is-saffi tat-tessut li jiksi l-pulmun u l-qafas ta' sidrek (li, jekk gravi, jista' jwassal biex tonqos il-hila tal-qalb li tippompja d-demm), sogħla, sogħla b'uġiġħ f'sidrek, sulluzzu, teħid tan-nifs bl-ġhaġla
- sinjali ta' mard fl-insterstizju tal-pulmun: sogħla, diffikultà biex tieħu n-nifs, uġiġħ biex tieħu n-nifs
- sinjali ta' uġiġħ fil-plewra: uġiġħ f'sidrek
- sinjali ta' plewriżi: sogħla, uġiġħ biex tieħu n-nifs
- leħen maħnuq
- sinjali ta' pressjoni għolja fil-pulmun: pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun ħarhir
- snien sensitivi
- sinjali ta' infjammazzjoni (imsejha wkoll ġingħivite): demm mill-ħanek, ħanek tari jew minfuħ livell għoli ta' demm fl-urea (funzjoni tal-kliewi)
- bidla fil-proteini fid-demm (livell baxx ta' globulini jew preżenza ta' paraproteina)
- livell għoli ta' bilirubina mhux konjugata fid-demm
- livell għoli ta' tropnini fid-demm

Uhud mill-effetti sekondarji huma rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- ħmura u/jew nefħa u jista' jkun hemmm ukoll tqaxxir fil-keff tal-id u l-qiegħ tas-sieq (hekk imsejja ġi sindrome tal-id u tas-sieq)
- felul fil-ħalq
- thoss sidrek jibbies
- infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde (imsejha wkoll tirojdite)
- burdata ddisturbata jew dipressa
- sinjali ta' iperparatirojdiżmu: uġiġħ fl-ġħadu u l-ġogi, awrina eċċessiva, uġiġħ fl-addome, dgħufija, għeja
- sinjali ta' tidjiq tal-arterji fil-mohħ: telf tal-vista f'parti mill-ġħajnejn jew fit-tnejn li huma, tara doppju, vertigo (thoss kollox idur bik), titrix jew tnemnim, telf ta' koordinazzjoni, sturdament jew konfuzjoni
- moħħ jintefah (jista' jkun hemm uġiġħ ta' ras u/jew tibdil fil-qagħda mentali)
- sinjali ta' newrite ottika: vista mċajpra, telf ta' vista
- sinjali ta' disfunzjoni kardijaka (tnaqqis fil-frazzjoni ta' tħalli 'il barra): għeja, skumdità fis-sider, thoss rasek iddur bik, uġiġħ, palpitazzjonijiet
- livell għoli jew baxx ta' insulinā fid-demm (ormon li jirregola l-livell ta' zokkor fid-demm)
- livell baxx ta' C-peptide tal-insulina (funzjoni tal-frixa)
- mewt zoptu

L-effetti sekondarji oħrajn li kienu rrappurtati bi frekwenza mhijiex magħrufa u (ma tistax tkun stmata mid-dejta disponibbli):

- sinjali ta' disfunzjoni kardijaka (disfunzjoni ventrikulari): qtugħi ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, skumdità fis-sider, thoss rasek ħafifa, uġiġi, palpitazzjonijiet, awrina eċċessiva, nefha fir-riglejn, fl-ġhekiesi u fl-addome

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tīgi pprovdu aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen Tasigna

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C
- Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.
- Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-pakkett huwa bil-ħsara jew juri sinjali ta' tbagħbis.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għaddekk tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tasigna

- Is-sustanza attiva hi nilotinib.
 - Kull kapsula iebsa tal-50 mg fiha 50 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).
Is-sustanzi l-oħra huma:
Kontenut tal-kapsula: Lactose monohydrate, crospovidone type A, poloxamer 188, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate
Qoxra tal-kapsula: Gelatin, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172)
Linka tat-timbru: Shellac (E904), black iron oxide (E172), propylene glycol, ammonium hydroxide
 - Kull kapsula iebsa tal-150 mg fiha 150 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).
Is-sustanzi l-oħra huma:
Kontenut tal-kapsula: Lactose monohydrate, crospovidone type A, poloxamer 188, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate
Qoxra tal-kapsula: Gelatin, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172)
Linka tat-timbru: Shellac (E904), black iron oxide (E172), n-butyl alcohol, propylene glycol, dehydrated ethanol, isopropyl alcohol, ammonium hydroxide
 - Kull kapsula iebsa tal-200 mg fiha 200 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).
Is-sustanzi l-oħra huma:
Kontenut tal-kapsula: Lactose monohydrate, crospovidone type A, poloxamer 188, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate
Qoxra tal-kapsula: Gelatin, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172)
Linka tat-timbru: Shellac (E904), dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, propylene glycol, strong ammonia solution, potassium hydroxide, red iron oxide (E172)

Kif jidher Tasigna u l-kontenut tal-pakkett

Tasigna tal-50 mg jiġi bħala kapsuli ibsin. Il-kapsuli ibsin huma sofor/ħomor ċari. Timbru iswed huwa stampat fuq kull kapsula iebsa (“NVR/ABL”).

Tasigna tal-150 mg jiġi bħala kapsuli ibsin. Il-kapsuli ibsin huma ħomor. Timbru iswed huwa stampat fuq kull kapsula iebsa (“NVR/BCR”).

Tasigna tal-200 mg jiġi bħala kapsuli ibsin. Il-kapsuli ibsin huma sofor ċari. Timbru aħmar huwa stampat fuq kull kapsula iebsa (“NVR/TKI”).

Tasigna kapsuli iebsa tal-50 mg jiġu f'pakkett li fih 120 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 40 kapsula iebsa). Tasigna kapsuli iebsa tal-150 mg jiġu f'pakketti li fihom 28 jew 40 kapsula iebsa u f'pakketti multipli ta' 112-il kapsula iebsa (li jinkludu 4 kartuniet, kull waħda fiha 28 kapsula iebsa), 120 kapsula iebsa (li jinkludu 3 kartuniet, kull waħda fiha 40 kapsula iebsa) jew 392 kapsula iebsa (li jinkludu 14-il kartuna, kull waħda fiha 28 kapsula iebsa).

Tasigna kapsuli iebsa tal-200 mg jiġu f'wolit li fih 28 kapsula iebsa u f'pakkett li fih 28 jew 40 kapsula iebsa. Tasigna jiġi wkoll f'pakketti multipli ta' 112-il kapsula iebsa (li jinkludu 4 wolits, kull wieħed fih 28 kapsula iebsa), 112-il kapsula iebsa (li jinkludu 4 kartuniet, kull waħda fiha 28 kapsula iebsa), 120 kapsula iebsa (li jinkludu 3 kartuniet, kull waħda fiha 40 kapsula iebsa) jew 392 kapsula iebsa (li jinkludu 14-il kartuna, kull waħda fiha 28 kapsula iebsa).

Jista' jkun li mhux il-pakketti kollha jkunu fis-suq f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

Manifattur

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenja

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanja

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nuremberg

Il-Ġermanja

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA

Trimlini 2D

Lendava, 9220

Slovenja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.