

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tasigna 150 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една твърда капсула съдържа 150 mg нилотиниб (*nilotinib*) (като хидрохлорид монохидрат).

Помощно вещество

Лактоза монохидрат: 117,08 mg в капсула.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Бял до жълтеникав прах в червени непрозрачни твърди желатинови капсули, размер 1 с черен надлъжен надпис "NVR/BCR".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tasigna е показана за лечение на възрастни пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филадельфийска хромозома хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в хронична фаза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в диагностиката и лечението на пациенти с ХМЛ.

Дозировка

Препоръчваната доза на Tasigna е 300 mg два пъти дневно. Лечението трябва да продължи, докато пациентът има полза от него.

За доза от 400 mg веднъж дневно (вж. коригиране на дозата по-долу) има налични капсули от 200 mg.

Коригиране или модифициране на дозата

Може да е необходимо лечението с Tasigna временно да се преустанови и/или дозата да се намали поради хематологична токсичност (неутропения, тромбоцитопения), която не е свързана с подлежащата левкемия (вж. Таблица 1).

Таблица 1 Коригиране на дозата при неутропения и тромбоцитопения

Новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза при 300 mg два пъти дневно	АБН* $<1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцитен брой $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Лечението с Tasigna трябва да се преустанови и да се проследи кръвната картина.2. Лечението трябва да се възобнови след 2 седмици при предходната доза, ако АБН $>1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $>50 \times 10^9/l$.3. В случай, че броят на кръвните клетки продължава да е нисък, може да е необходимо намаляване на дозата на 400 mg един път дневно.
--	--	---

*АБН = абсолютен брой неутрофили

При настъпване на клинично значима умерена или тежка нехематологична токсичност, приложението трябва да се преустанови и може да се възобнови в доза от 400 mg един път дневно след отзвучаване на токсичните явления. Ако е подходящо от клинична гледна точка, трябва да се обмисли повторно увеличаване на дозата до 300 mg два пъти дневно.

Покачване на серумната липаза: При покачване на серумната липаза степен 3-4 дозите трябва да се намалят до 400 mg един път дневно или приемът да се преустанови. Стойностите на серумната липаза трябва да се изследват всеки месец или при наличие на клинични показания (вж. точка 4.4).

Повишен билирубин и чернодробни трансминази: При повишаване на билирубина и на чернодробните трансминази степен 3-4, дозите трябва да се намалят до 400 mg един път дневно или приемът да се преустанови. Стойностите на билирубина и чернодробните трансминази трябва да се изследват всеки месец или при наличие на клинични показания.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tasigna при пациенти на възраст под 18 години все още не са установени (вж. точка 5.1). Следователно употребата при педиатрични пациенти не се препоръчва поради липсата на данни относно безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

Приблизително 12% от участниците в клиничното проучване са били на/над 65-годишна възраст. Не се установяват съществени различия по отношение на безопасността и ефикасността при пациенти на възраст ≥ 65 години в сравнение с пациенти на възраст от 18 до 65 години.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти с нарушена бъбречна функция. Тъй като нилотиниб и неговите метаболити не се екскретират през бъбреците, при пациентите с бъбречно увреждане не се очаква намаляване на тоталния телесен клирънс.

Пациенти с чернодробно увреждане

Увреждането на черния дроб повлиява умерено фармакокинетиката на нилотиниб. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Независимо от това, пациентите с чернодробно увреждане трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Сърдечни нарушения

От клиничните проучвания са изключени пациентите с неконтролирани или значими сърдечни заболявания (напр. скоро прекаран инфаркт на миокарда, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна ангина или клинично значима брадикардия). Необходимо е повишено внимание при пациенти със съответни сърдечни заболявания (вж. точка 4.4)

Начин на приложение

Tasigna трябва да се приема два пъти дневно през интервал от приблизително 12 часа и не трябва да се приема с храна. Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода. Не трябва да се приема храна два часа преди приема на дозата и поне един час след това.

В случай, че се пропусне един прием пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а да се приеме обичайната следваща доза, както е предписано.

При пациенти, които не могат да преглътнат капсулите, съдържанието на всяка капсула може да се разтвори в една чаена лъжичка ябълково пюре и да се приеме незабавно. Не трябва да се използва повече от една чаена лъжичка ябълково пюре или друг вид храна освен ябълково пюре (вж. 4.4 и 5.2).

При наличие на клинични показания Tasigna може да се прилага в комбинация с хемопоетични растежни фактори като еритропоетин и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF). При наличие на клинични показания може да се прилага с хидроксиурея или анагрелид.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

Лечението с Tasigna се свързва с (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria степен 3-4) тромбоцитопения, неутропения и анемия. Изследване на пълна кръвна картина трябва да се провежда на всеки две седмици през първите 2 месеца, а след това всеки месец или при клинични показания. Миелосупресията като цяло е обратима и обикновено се овладява с временно преустановяване на лечението с Tasigna или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Удължаване на QT интервала

Доказано е, че Tasigna удължава по зависим от концентрацията начин сърдечната камерна реполяризация, определена чрез QT интервала на ЕКГ с повърхностни отвеждания.

При Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, приемащи 300 mg нилотиниб два пъти дневно, промяната в средния, осреднен по време QTcF интервал в стационарно състояние спрямо изходния е 6 msec. Няма пациенти с QTcF >480 msec. Не са наблюдавани епизоди на "torsade de pointes".

При проучване със здрави доброволци с експозиция, която е сравнима с експозициите наблюдавани при пациенти, осреднената по време, средна, извлечена от плацебо промяна в QTcF спрямо изходния е 7 msec (ДИ \pm 4 msec). Никой от изследваните няма QTcF >450 msec. В допълнение, в хода на провеждане на проучването не са наблюдавани клинично значими аритмии. В частност, не са наблюдавани епизоди на torsade de pointes (преходни или продължителни).

Значимо удължаване на QT интервала може да настъпи, когато нилотиниб се приема неправилно със силни инхибитори на CYP3A4 и/или лекарствени продукти с известен потенциал да удължават QT, и/или с храна (вж. точка 4.5). Наличието на хипокалиемия и хипомагниемия може допълнително да засили този ефект. Удължаването на QT интервала може да изложи пациентите на риск от фатален изход.

Tasigna трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат или които са със значителен риск от развитие на удължаване на QTc като такива:

- с вроден удължен QT интервал
- с неконтролирани или значими сърдечни заболявания като скоро прекаран инфаркт на миокарда, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна ангина или клинично значима брадикардия.
- приемащи антиаритмични лекарства или други вещества, които водят до удължаване на QT.

Препоръчва се строго проследяване на ефекта върху QTc интервала и регистриране на изходно ЕКГ, преди започване на лечението с Tasigna и при наличие на клинични показания.

Хипокалиемията и хипомагнезиемията трябва да бъдат коригирани преди приложението на Tasigna и да се проследяват по време на лечението.

Внезапна смърт

Има съобщения за нечести случаи (0,1 до 1%) на внезапна смърт при пациенти с ХМЛ в хронична фаза или във фаза на акселерация, резистентни или с непоносимост към иматиниб, с предшестваща анамнеза за сърдечно заболяване или значими рискови фактори за развитие на сърдечно заболяване. Към основното злокачествено заболяване често пъти са налице и придружаващи заболявания, за които се получават съпътстващи лекарствени продукти. Нарушенията в камерната реполяризация също могат да бъдат допринасящ фактор. По време на Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза не са съобщавани случаи на внезапна сърдечна смърт.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Трябва да се избягва приложението на Tasigna с лекарства, които са мощни инхибитори на CYP3A4 (включващи, но не ограничени до кетоназол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир). В случай че лечението с някое от тези лекарствени средства е наложително, се препоръчва ако е възможно терапията да бъде преустановена (вж. точка 4.5). При положение че не е възможно временно да се преустанови лечението с Tasigna, е необходимо стриктно проследяване на пациента за удължаване на QT интервала (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2).

Едновременната употреба на Tasigna с лекарствени средства, които са мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и жълт кантарион) има вероятност да намали експозицията на нилотиниб в клинично значима степен. Ето защо, при пациенти получаващи Tasigna за съпътстващо лечение трябва да се подберат алтернативни лекарствени продукти с по-слаб потенциал за индукция на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Ефект на храната

Бионаличността на нилотиниб се увеличава от храната. Tasigna не трябва да се приема с храна (вж. точки 4.2 и 4.5) и трябва да се приема 2 часа след хранене. Не трябва да се приема храна поне един час след приетата доза. Сокът от грейпфрут и други храни, за които се знае, че инхибират CYP3A4 трябва да се избягват. При пациенти, които не могат да преглътнат капсулите, съдържанието на всяка капсула може да се разтвори в една чаена лъжичка ябълково пюре и да се приеме незабавно. Не трябва да се използва повече от една чаена лъжица ябълково пюре или друг вид храна освен ябълково пюре (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Увреждането на черния дроб повлиява умерено фармакокинетиката на нилотиниб. Прилагането на еднократна доза от 200 mg нилотиниб води до повишаване на AUC с 35%, 35% и 19% съответно при индивиди с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане спрямо контролна група индивиди с нормална чернодробна функция. Предвидената C_{max} на нилотиниб в стационарно състояние показва повишение съответно с 29%, 18% и 22%. От клиничните проучвания са изключвани пациенти с аланин аминотрансаминаза (ALT) и/или аспартат аминотрансаминаза (AST) >2,5 (или >5, ако е свързано със заболяването) пъти над горната граница на нормата и/или общ билирубин >1,5 пъти над горната граница на нормата.

Метаболизмът на нилотиниб е основно чернодробен. Следователно при пациентите с чернодробно увреждане може да има повишена експозиция на нилотиниб и трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Серумна липаза

Наблюдавано е покачване на стойностите на серумната липаза. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит. В случай че повишаването на серумната липаза е съпроводено от коремни симптоми, приемът на Tasigna трябва да се преустанови и да се предприемат необходимите диагностични мерки за изключване на панкреатит.

Тотална гастректомия

Бионаличността на нилотиниб може да бъде намалена при пациенти с тотална гастректомия (вж. точка 5.2). Трябва да се има предвид по-често клинично проследяване на такива пациенти.

Лактоза

Капсулите Tasigna съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вещества, които могат да повишат серумните концентрации на нилотиниб

Нилотиниб основно се метаболизира в черния дроб и също така е субстрат на ефлуксната помпа за редица лекарства, Р-гликопротеин (Р-гр). Ето защо, абсорбцията и последващото елиминиране на системно абсорбирания нилотиниб могат да се повлияят от вещества, които повлияват СYP3A4 и/или Р-гр. Едновременното прилагане на нилотиниб и иматиниб (субстрат и модератор на Р-гр и СYP3A4) има слаб инхибиторен ефект върху СYP3A4 и/или Р-гр. АUC на иматиниб се повишава с 18% до 39%, а АUC на нилотиниб се повишава с 18% до 40%. Малко вероятно е описаните промени да имат някакво клинично значение.

При здрави лица експозицията на нилотиниб се увеличава 3-пъти, когато се прилага едновременно с мощния инхибитор на СYP3A4 кетоконазол. Ето защо, съпътстващото лечение с мощни инхибитори на СYP3A4 включващи кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин трябва да се избягва (вж. точки 4.2 и 4.4). Повишена експозиция на нилотиниб може също да се очаква и при умерени инхибитори на СYP3A4. Трябва да се обмисли съпътстващо приложение с алтернативни лекарствени продукти, които нямат или имат минимално инхибиращо действие върху СYP3A4.

Вещества, които могат да понижат серумната концентрация на нилотиниб

Рифампицин, мощен индуктор на СYP3A4, понижава C_{max} на нилотиниб с 64% и води до намаляване на АUC на нилотиниб с 80%. Рифампицин и нилотиниб не трябва да се прилагат едновременно.

Едновременното приложение на други лекарствени продукти, които индуцират СYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и жълт кантарион) също така има вероятност да понижи експозицията на нилотиниб в клинично значима степен. При пациенти, при които е показана употребата на индуктори на СYP3A4, е необходимо да се изберат алтернативни средства с по-малък потенциал за ензимна индукция.

Разтворимостта на нилотиниб зависи от рН и е по-ниска при по-високо рН. При здрави доброволци, приемащи есомепразол 40 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни, се наблюдава значимо повишаване на стомашното рН, докато абсорбцията на нилотиниб е само умерено понижена (27% понижение на C_{max} и 34% понижение на АUC_{0-∞}). Нилотиниб може да се използва едновременно с есомепразол или други инхибитори на протонната помпа при нужда.

Вещества, чиято системна концентрация може да бъде променена от нилотиниб

Нилотиниб е относително силен инхибитор на CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и UGT1A1 *in vitro*, с най-ниска стойност на K_i за CYP2C9 ($K_i=0,13 \text{ microM}$).

В проучване за лекарствени взаимодействия прилагането на еднократна доза нилотиниб 800 mg при здрави доброволци, приемащи варфарин 25 mg, който е чувствителен субстрат на CYP2C9, не води до никакви промени във фармакокинетичните показатели на варфарин или във фармакодинамиката на варфарин, измерена чрез протромбиновото време (PT) или международното нормализирано съотношение (INR). Липсват данни относно ефектите в стационарно състояние. Проучването дава основание да се смята, че при дози на варфарин до 25 mg е малко вероятно да има значими лекарствени взаимодействия между варфарин и нилотиниб. Поради липсата на данни относно ефектите в стационарно състояние се препоръчва контролиране на фармакодинамичните показатели на варфарин (INR или PT) след започване на лечение с нилотиниб (поне през първите 2 седмици).

Освен това, прилагането на еднократна доза Tasigna с перорален мидазолам при здрави лица повишава експозицията на мидазолам с 30%. Не може да се изключи по-голям на ефект нилотиниб в стационарно състояние. Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на Tasigna със субстрати на тези ензими, които имат тесен терапевтичен индекс [напр. астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ерготаминови алкалоиди (ерготамин, дихидроерготамин)].

Антиаритмични лекарствени продукти и други вещества, които могат да удължат QT интервала

Нилотиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат, или при които може да настъпи удължаване на QT интервала, в това число пациенти, които приемат антиаритмични лекарствени продукти като амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол или други лекарствени продукти, които могат да доведат до удължаване QT интервала като хлорохин, халопантрин, кларитромицин, халоперидол, метадон и моксифлоксацин (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия, които могат да повлияят серумната концентрация

Абсорбцията на Tasigna се увеличава, когато се приема с храна, което води до по-висока серумна концентрация (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2). Сокът от грейпфрут и другите храни, за които се знае, че инхибират CYP3A4 трябва да се избягват.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението с Tasigna.

Бременност

Няма достатъчно данни относно употребата на нилотиниб при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Tasigna не трябва да се използва при бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с нилотиниб. В случай на употреба по време на бременността, бременната жена трябва да бъде информирана за възможните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали нилотиниб се екскретира в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на нилотиниб в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Tasigna не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват влияние върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на нилотиниб върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които имат замаяност, умора, зрителни нарушения или други нежелани реакции с възможно влияние върху способността за шофиране или безопасна работа с машини, трябва да се въздържат от извършване на тези дейности докато са на лице тези нежелани реакции (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Данните, представени по-долу, отразяват експозицията спрямо Tasigna на общо 279 пациенти по време на рандомизирано Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, лекувани с нилотиниб 300 mg два пъти дневно. При приключване на проучването, 64% от пациентите са имали продължителност на експозицията над 12 месеца, а 16,5% от пациентите са имали продължителност на експозицията над 18 месеца. Средната продължителност на експозицията е била 14 месеца.

Най-честите нехематологични, свързани с лекарството нежелани реакции са били обрив, сърбеж, главоболие, гадене, умора и миалгия. По-голямата част от тези нежелани реакции са били леки до умерени по тежест. По-рядко са били наблюдавани болка в горната част на корема, алопеция, запек, диария, астения, суха кожа, мускулни спазми, артралгия, повръщане, коремна болка и периферни отоци, които са били леки до умерени по тежест. Преустановяване на лечението поради поява на нежелани реакции, независимо от причинно-следствената връзка, е наблюдавано при 6,8% от пациентите.

Появилата се във връзка с лечението хематологична токсичност включва миелосупресия: тромбоцитопения (17%), неутропения (14%) и анемия (6%). Плеврални и перикардни изливи са настъпили при <1% от пациентите получаващи Tasigna. Кръвоизливи от стомашно-чревния тракт са били съобщени при <1% от пациентите.

Промяната в средния, осреднен по време QTcF интервал в стационарно състояние спрямо изходния е била 6 msec. Не е имало пациенти с QTcF >480 msec. Удължаване на QTcF с над 60 msec спрямо изходния е наблюдавано при <1% от пациентите. Не са наблюдавани епизоди на внезапна сърдечна смърт или “torsade de pointes” (транзиторна или постоянна). В нито един момент от лечението не е наблюдавана редукция на фракцията на изтласкване на лява камера (ФИЛК) спрямо изходната. По време на лечението нито един пациент не е имал ФИЛК <45% нито абсолютна редукция на ФИЛК надвишаваща 15%.

Нехематологичните нежелани реакции (с изключение на отклоненията в лабораторните показатели), които са били съобщени при поне 5% от пациентите, лекувани с нилотиниб 300 mg два пъти дневно в хода на рандомизирано Фаза III проучване са показани в Таблица 2. Подредени са по честота, както е прието: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нехематологични нежелани реакции ($\geq 5\%$ от всички пациенти)

Системо-органни класове	Честота	Нежелана реакция	Всички степени %	Степен 3-4 %
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие	14	1
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене	12	<1
	Чести	Запек	8	0
	Чести	Диария	8	<1
	Чести	Повръщане	5	0
	Чести	Болка в горната част на корема	9	<1
	Чести	Коремна болка	5	0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив	31	<1
	Много чести	Сърбеж	15	<1
	Чести	Алопеция	8	0
	Чести	Суша кожа	7	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия	10	<1
	Чести	Артралгия	6	0
	Чести	Мускулни спазми	7	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	11	0
	Чести	Астения	7	<1
	Чести	Периферни отоци	5	0

Следващите нежелани реакции са съобщени в хода на Фаза III проучване с Tasigna с честота под 5%. По отношение на отклоненията в лабораторните показатели, също така са съобщени много чести реакции ($\geq 1/10$), които не са включени в Таблица 2. Тези нежелани реакции са включени въз основа на клиничната значимост и във всяка категория са подредени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации:

Чести: фоликулит.

Нечести: инфекция на горните дихателни пътища.

С неизвестна честота: инфекция на дихателните пътища, херпес вирусна инфекция, перорална кандидоза, подкожен абсцес, анален абсцес, фурункул, назофарингит, ринит, тинеа педис.

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи):

Чести: кожен папилом.

С неизвестна честота: папилом.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Чести: лимфопения.

Нечести: панцитопения.

С неизвестна честота: фебрилна неутропения.

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: свръхчувствителност.

Нарушения на ендокринната система:

С неизвестна честота: вторичен хиперпаратиреоидизъм.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: хипокалиемия, захарен диабет, хиперхолестеролемиа, хиперлипидемиа, хипергликемиа, хипофосфатемиа, анорексия.

Нечести: хиперкалиемия, хипокалциемия, понижен апетит.

С неизвестна честота: хиперурикемиа, подагра, хипогликемиа, дислипидемиа, нарушения в апетита.

Психични нарушения:

Чести: безсъние.

Нечести: тревожност.

С неизвестна честота: депресивно настроение, амнезия, дисфория.

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, хипоестезия.

Нечести: парестезии.

С неизвестна честота: синкоп, мигрена, тремор, периферна невропатия, летаргия, дизестезия.

Нарушения на очите:

Чести: сърбеж в очите, конюнктивит, сухо око.

Нечести: оток на клепачите, фотопсия.

С неизвестна честота: периорбитален оток, възпаление на очите, блефарит, болка в окото, хориоретинопатия, конюнктивална хеморагия, алергичен конюнктивит, конюнктивална хиперемия, очна хиперемия, заболявания на очната повърхност, хиперемия на склерата.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Чести: световъртеж.

Сърдечни нарушения:

Чести: удължен QT интервал на електрокардиограмата, палпитации.

Нечести: цианоза.

С неизвестна честота: аритмия, намалена фракция на изтласкване, перикарден излив, синусова брадикардия.

Съдови нарушения:

Чести: хипертония, зачервяване.

С неизвестна честота: хематом.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: диспнея, кашлица.

С неизвестна честота: плеврален излив, диспнея при усилие, плеврит, епистаксис.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: раздуване на корема, коремен дискомфорт, диспепсия, флатуленция.

Нечести: панкреатит, езофагеална болка, дисгеузия.

С неизвестна честота: улцеративен езофагит, язва на стомаха, стоматит, сухота в устата, гастрит, хемороиди, хиатална херния, ректална хеморагия, чувствителност на зъбите, гингивит.

Хепатобилиарни нарушения:

Чести: нарушена чернодробна функция.

Нечести: хепатит, жълтеница.

С неизвестна честота: хепатотоксичност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: еритем, хиперхидроза, контузии, акне, дерматит, нощно изпотвяване.

Нечести: лекарствена ерупция, кожна болка.

С неизвестна честота: екзема, уртикария, образуване на мехури, дермални кисти, хиперплазия на мастните жлези, оток на лицето, атрофия на кожата, хипертрофия на кожата, ексфолиация на кожата, хиперпигментация на кожата, обезцветяване на кожата.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: костна болка, болка в крайниците, болка в гърба.

Нечести: мускулна болка, болка.

Неизвестна честота: мускулна слабост, болка в хълбока.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: дизурия, полакиурия, хроматурия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

С неизвестна честота: гинекомастия, втвърдяване на гърдите, менорагия, подуване на зърната.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: пирексия, болка в гърдите, дискомфорт в областта на гърдите.

Нечести: втрисане.

С неизвестна честота: оток на лицето, неразположение, усещане за горещина, локализиран оток.

Изследвания:

Чести: понижен брой на тромбоцитите, повишаване на серумната амилаза, повишаване на серумната алкална фосфатаза, повишаване на теглото.

Нечести: понижаване на хемоглобина, понижаване на броя на неутрофилите, понижаване на серумния фосфор, повишаване на гама-глутамилтрансферазата.

С неизвестна честота: повишаване на инсулина в кръвта, повишаване на липопротеините с много ниска плътност, повишаване на паратхормона в кръвта, повишаване на серумния калий, повишаване на артериалното налягане, понижаване на броя на белите кръвни клетки, понижаване на теглото.

Клинично значимите или големи отклонения в стойностите на рутинните хематологични или биохимични лабораторни показатели са представени в Таблица 3.

Таблица 3 Отклонения в лабораторните показатели Степен 3-4

	n=279 (%)
Хематологични показатели	
Миелосупресия	
- Неутропения	12
- Тромбоцитопения	10
- Анемия	3
Биохимични показатели	
- Повишен креатинин	0
- Повишена липаза	6
- Повишена СГОТ (AST)	1
- Повишана СГПТ (ALT)	4
- Хипофосфатемия	5
- Повишен билирубин (общ)	4

4.9 Предозиране

Съобщава се за отделни случаи на умишлено предозиране с нилотиниб, при които неустановен брой капсули Tasigna са били погълнати в комбинация с алкохол или други лекарствени продукти. Наблюдаваните случаи включват неутропения, повръщане и замаяност. Не се съобщава за ЕКГ промени или хепатотоксичност. Крайният изход е благоприятен.

В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава и да се приложи подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Протеин киназни инхибитори, АТС код: L01XE08

Нилотиниб е мощен инхибитор на Abl тирозинкиназната активност на Bcr-Abl онкопротеина, както в клетъчни линии, така и в първично положителни за Филадельфийска хромозома левкемични клетки. Веществото се свързва с висок афинитет към АТР-свързващото място по такъв начин, че се явява мощен инхибитор на дивия тип Bcr-Abl и поддържа активност срещу 32/33 иматиниб-резистентни мутантни форми на Bcr-Abl. В резултат на тази биохимична активност, нилотиниб селективно инхибира пролиферацията и индуцира апоптозата в клетъчни линии и в първично положителни за Филадельфийска хромозома клетки от пациенти с ХМЛ. При модели на мишки с ХМЛ, като самостоятелно средство, нилотиниб намалява туморното натоварване и удължава преживяемостта след перорално приложение.

Нилотиниб има малък ефект или няма ефект срещу по-голяма част от другите изследвани протеинкинази, в това число Src, с изключение на PDGF, Kit и Ephrin рецепторните кинази, които инхибира в концентрации намиращи се в интервала постигнат след перорално приложение на терапевтични дози, препоръчвани за лечение на ХМЛ (вж. таблица 4).

Таблица 4 Киназен профил на нилотиниб (фосфорилационен IC₅₀ nM)

Bcr-Abl	PDGFR	KIT
20	69	210

Клинични проучвания при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза

Проведено е отворено, многоцентрово, рандомизирано Фаза III проучване за определяне на ефикасността на нилотиниб спрямо иматиниб при 846 възрастни пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза, потвърдена цитогенетично. Пациентите са били в рамките на шест месеца от поставянето на диагнозата и преди това не са приемали лечение, с изключение на хидроксиурея и/или анагрелид. Пациентите са рандомизирани 1:1:1 да приемат нилотиниб 300 mg два пъти дневно (n=282), нилотиниб 400 mg два пъти дневно (n=281) или иматиниб 400 mg веднъж дневно (n=283). Рандомизацията е стратифицирана по скор на риска по Sokal при поставяне на диагнозата.

Изходните характеристики са били добре балансирани между трите терапевтични рамена. Медианата на възрастта е била 47 години в двете рамена на нилотиниб и 46 години в рамото на иматиниб, като 12,8%, 10,0% и 12,4% от пациентите са били на възраст ≥65 години, съответно в терапевтичните рамена на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно. Сред пациентите е имало малко повече мъже отколкото жени (56,0%, 62,3% и 55,8%, съответно в рамото на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 400 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно). Над 60% от пациентите са били от бялата раса, а 25% са били азиатци.

Първоначален анализ на данните е направен когато при всички 846 пациенти е проведено 12 месечно лечение (или преустановено по-рано). Средната продължителност на лечението е била 14 месеца. Над 60% от пациентите са провеждали лечение над 12 месеца. Медианата на действителния интензитет на дозата е била 592 mg/ден за нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 779 mg/ден за нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 400 mg/ден за иматиниб веднъж дневно.

Първичната крайна точка за ефикасност е била голям молекулярен отговор (MMR) на 12 месец. MMR се дефинира като съотношение Vcr-Abl/Abl % $\leq 0,1\%$ по международната скала, измерено чрез RQ-PCR, което съответства на ≥ 3 log редукция на Vcr-Abl транскриптите спрямо стандартизирано изходно ниво. Честотата на MMR на 12-ия месец е статистически значимо по-висока при нилотиниб 300 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно (44,3% спрямо 22,3%, $p < 0,0001$). Честотата на MMR на 12-ия месец е също така статистически значимо по-висока при нилотиниб 400 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно (42,7% спрямо 22,3%, $p < 0,0001$).

Честотата на MMR на 3, 6, 9 и 12 месец е бил 8,9%, 33,0%, 43,3% и 44,3% при нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 5,0%, 29,5%, 38,1% и 42,7% при нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 0,7%, 12,0%, 18,0% и 22,3% при иматиниб 400 mg веднъж дневно.

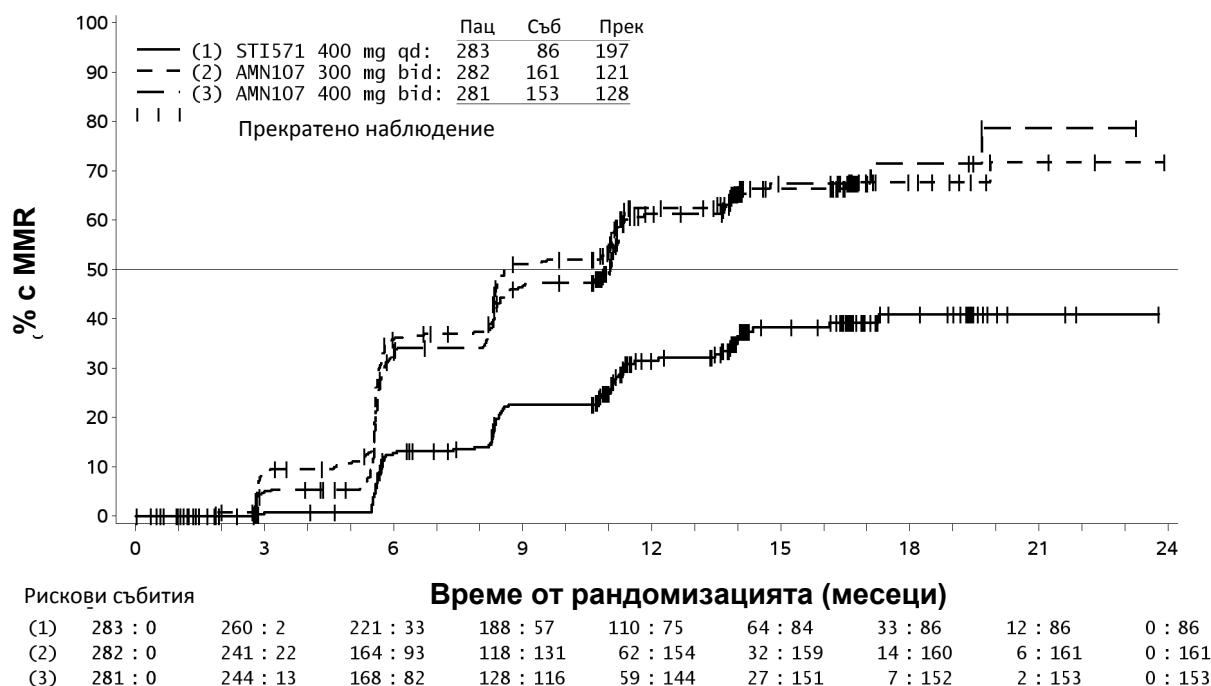
На Фигура 1 е показан анализ по Kaplan-Meier на времето до първия MMR. Вероятността за постигане на MMR в различните времеви точки е по-висока както при нилотиниб 300 mg два пъти дневно, така и при нилотиниб 400 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно (HR=2,6 и стратифицирана log-rank $p < 0,0001$ между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно, HR=1,6 и стратифицирана log-rank $p < 0,0001$ между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно). Процентът на пациентите постигнали съотношение Vcr-Abl $\leq 0,01\%$ (4 log редукция) и $\leq 0,0032\%$ (4,5 log редукция) на 12-ия месец е статистически значимо по-висок както при нилотиниб 300 mg два пъти дневно (съответно 11,7% и 4,3%), така и при нилотиниб 400 mg два пъти дневно (съответно 8,5% и 4,6%) в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно (съответно 3,9% и 0,4%). При всички рискови групи по Sokal процентът на постигане на отговор е по-висок при нилотиниб 300 mg и 400 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно.

Таблица 5 Честота на голям молекулярен отговор (MMR) на 12-ия месец

	Tasigna (нилотиниб) AMN107 300 mg два пъти дневно n=282 (%)	Tasigna (нилотиниб) AMN107 400 mg два пъти дневно n=281 (%)	Glivec (иматиниб) STI571 400 mg веднъж дневно n=283 (%)
Отговорили (95% CI)	44,3 (38,4; 50,3)	42,7 (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
Неотговорили	55,7	57,3	77,7
p-стойност от CMH* тест за честотата на отговор (спрямо иматиниб 400 mg веднъж дневно)	<0,0001	<0,0001	

*CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Фигура 1 Крива на Карпан-Меиер на времето до първия голям молекулярен отговор (MMR)



Пълен цитогенетичен отговор (CCyR) се дефинира като 0% Ph+ метафазни пластинки в костния мозък при изследвани поне 20 метафазни пластинки. Честотата на най-добър CCyR на 12-ия месец (включително пациентите, постигнали CCyR преди 12-ия месец) е статистически значимо по-висока при нилотитиб 300 mg и 400 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно.

Таблица 6 Най-добър цитогенетичен отговор (CCyR) на 12-ия месец

	Tasigna (нилотиниб) 300 mg два пъти дневно n=282 (%)	Tasigna (нилотиниб) 400 mg два пъти дневно n=281 (%)	Glivec (иматиниб) 400 mg веднъж дневно n=283 (%)
Отговорили (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Неотговорили	19,9	22,1	35,0
p-стойност от СМН* тест за честотата на отговор (спрямо иматиниб 400 mg веднъж дневно)	<0,0001	0,0005	

В хода на лечението прогресия към фаза на акселерация или бластна криза се наблюдава при общо 14 пациенти: 2-ма пациенти на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 1 пациент на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 11 пациенти на иматиниб 400 mg веднъж дневно. Нито един от пациентите, при които се наблюдава прогресия, не е постигнал MMR, въпреки че 3-ма от пациентите, приемали иматиниб 400 mg веднъж дневно са постигнали CCyR. Има статистически значима разлика по отношение на честотата на прогресия към фаза на акселерация или бластна криза между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно (p=0,0095) и между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно (p=0,0037) в полза на нилотиниб.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tasigna при педиатрични пациенти на възраст под 18 години при лечение на положителна за Филадельфийска хромозома хронична миелоидна левкемия (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пикова концентрация на нилотиниб се достига 3 часа след перорален прием. Абсорбцията на нилотиниб след перорално приложение е приблизително 30%. При здрави доброволци, когато Tasigna се прилага с храна, C_{max} и площта под кривата серумна концентрация-време (AUC) за нилотиниб са увеличени съответно със 112% и 82% в сравнение с условията на гладно. Приложението на Tasigna 30 минути или 2 часа след нахранване повишава бионаличността на нилотиниб съответно с 29% и 15% (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Доказана е биоеквивалентност при еднократен прием на 400 mg нилотиниб под формата на 2 капсули от 200 mg, съдържанието на всяка от които е било разтворено в една чаена лъжичка ябълково пюре и еднократен прием на 2 интактни капсули от 200 mg.

Абсорбцията на нилотиниб (относителна бионаличност) може да бъде намалена с 48% и 22% съответно при пациенти с тотална и парциална гастректомия.

Разпределение

Съотношението кръв-плазма за нилотиниб е 0,71. Свързването с плазмените протеини е приблизително 98% въз основа на експерименти *in vitro*.

Биотрансформация

Главните метаболитни пътища установени при здрави лица са окисление и хидроксилиране. Нилотиниб е основното, циркулиращо в серума, съединение. Нито един от метаболитите не допринася значимо за фармакологичната активност на нилотиниб. Нилотиниб се метаболизира главно от CYP3A4, с възможно минимално участие на CYP2C8.

Елиминиране

След еднократна доза радиомаркиран нилотиниб при здрави лица, повече от 90% от дозата се елиминира в рамките на 7 дни, главно във фецеса (94% от дозата). Неметаболизираното лекарство съставлява 69% от дозата.

Линейност / нелинейност

Експозицията на нилотиниб в стационарно състояние е доза-зависима, с по-малки от доза-пропорционалните увеличения при системна експозиция в дозови нива по-високи от 400 mg приложени като еднократна дневна доза. Дневната серумна експозиция на нилотиниб при 400 mg приложени два пъти дневно в стационарно състояние е с 35% по-висока от тази при 800 mg приложени веднъж дневно. Системната експозиция (AUC) на нилотиниб в стационарно състояние при доза от 400 mg два пъти дневно е 13,4% по-висока от тази при доза 300 mg два пъти дневно. Средните най-ниски и пикови концентрации за период от 12 месеца са били приблизително с 15,7% и 14,8% по-високи при прилагане на 400 mg два пъти дневно спрямо 300 mg два пъти дневно. Няма приложимо повишаване на експозицията на нилотиниб когато дозата е увеличена от 400 mg двукратно дневно до 600 mg двукратно дневно.

Особености при пациенти

Стационарно състояние практически се постига на 8-мия ден. Увеличението на серумната експозиция на нилотиниб между първата доза и стационарното състояние е приблизително двукратно при приложение веднъж дневно и 3,8 пъти при приложение два пъти дневно. Привидният елиминационен полуживот, оценен при проучване на фармакокинетиката при многократно прилагане веднъж дневно е приблизително 17 часа. Разликата във фармакокинетиката на нилотиниб между отделните пациенти е умерена до голяма.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нилотиниб е изследван във фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и фототоксичност.

Нилотиниб няма ефект върху ЦНС или дихателната функция. *In vitro* проучвания за безопасност по отношение на сърцето дават предклиничен сигнал за удължаване на QT интервала, въз основа на предизвикани от нилотиниб блокиране на hERG зарядите и удължаване продължителността на акционния потенциал в изолирани сърца от зайци. Не са наблюдавани ефекти при измерване на ЕКГ при кучета и маймуни лекувани до 39 седмици или при специални телеметрични проучвания при кучета.

Проучванията за токсичност при многократно прилагане при кучета, с продължителност до 4 седмици, и при маймуни *cynomolgus*, с продължителност до 9 месеца, показват, че черният дроб е първичният прицелен орган за токсичност на нилотиниб. Промените включват повишена активност на аланин аминотрансфразата и алкалната фосфатаза, и хистопатологични находки (главно хиперплазия/хипертрофия на синусоидални клетки или клетки на Купфер, хиперплазия на жлъчния канал и перипортална фиброза). Като цяло биохимичните промени са напълно обратими след четири седмичен период на възстановяване, а хистологичните промени показват частична обратимост. Експозицията на най-ниските дозови нива, при които се наблюдават ефекти върху черния дроб, е по-ниска от експозицията при хора при доза 800 mg/дневно. При мишки и плъхове третирани за период до 26 седмици се наблюдават само незначителни промени в черния дроб. При плъхове, кучета и маймуни се наблюдава главно обратимо повишаване на стойностите на холестерола.

Проучвания за генотоксичност при бактериални *in vitro* системи и при *in vitro* и *in vivo* системи при бозайници с и без метаболитно активиране, не показват никакви данни за мутагенен потенциал на нилотиниб.

Нилотиниб не индуцира тератогенност, но показва ембрио- и фетотоксичност в дози, които показват също и токсичност при майката. Увеличена постимплантационна загуба е наблюдавана както при проучване за фертилитет, което включва третиране и на мъжки и на женски екземпляри, така и при проучване за ембриотоксичност, което включва третиране на женски екземпляри. При проучвания за ембриотоксичност се наблюдават ембрионална смъртност и фетални ефекти (главно понижено тегло на плода, преждевременно срастване на лицевите кости (срастване на максила/зигоматикус), висцерални и скелетни вариации) при плъхове, и увеличена резорбция на фетусите и скелетни вариации при зайци. В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове майчината експозиция на нилотиниб е довела до намаляване на теглото на малките, свързано с промени в показателите за физическо развитие, както и с понижаване на показателите за размножаване и фертилитет при поколението. Експозицията на нилотиниб при женски екземпляри, при нива при които не се наблюдават нежелани реакции, обикновено е по-малка или равна на тази при хора при доза 800 mg/дневно.

В проучване по отношение на ювенилно развитие нилотиниб е прилаган перорално при млади плъхове от първата седмица след раждането до превръщането им в млади зрели индивиди (70 ден след раждането) в дози от 2, 6 и 20 mg/kg/ден. Освен стандартните показатели в проучването са оценени и показателите за развитие, както и ефектите върху ЦНС, чифтосването и фертилитета. Въз основа на редуцията на теглото и при двата пола и забавянето в отделянето на препуциума при мъжките (което може да е свързано с редуцията на теглото) е преценено, че при млади плъхове нивото, при които не се наблюдават нежелани реакции (No-Observed-Effect-Level) е 6 mg/kg/ден. Младите животни нямат по-голяма чувствителност към нилотиниб отколкото възрастните. Освен това, профилът на токсичност при младите плъхове е подобен на този при възрастните.

Не е наблюдаван ефект върху броя/подвижността на сперматозоидите или върху фертилитета при мъжки и женски плъхове до най-високата изследвана доза, която е приблизително 5 пъти препоръчаната доза при хора.

Доказано е, че нилотиниб абсорбира светлината от UV-B и UV-A спектъра, разпределя се в кожата и показва фототоксичен потенциал *in vitro*, но не са наблюдавани ефекти *in vivo*. По тази причина се счита, че рискът нилотиниб на предизвика фотосенсибилизиране при пациентите е много нисък.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с нилотиниб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Лактоза монохидрат

Кросповидон

Полоксамер 188

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Обвивка на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Печатно мастило

Шеллак

Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC/Al блистери.

Tasigna се предлага в седмични и месечни опаковки:

- Седмичната опаковка съдържа 28 капсули (7-дневни блистери, всеки от които съдържа 4 капсули).
- Месечната опаковка съдържа 112 капсули (4 отделни седмични опаковки, всяка от които съдържа 28 капсули).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/422/005-006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

19.11.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tasigna 200 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една твърда капсула съдържа 200 mg нилотиниб (*nilotinib*) (като хидрохлорид монохидрат).

Помощно вещество

Лактоза монохидрат: 156,11 mg в капсула.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Бял до жълтеникав прах в светложълти непрозрачни твърди желатинови капсули, размер 0 с червен надлъжен надпис "NVR/TKI".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tasigna е показана за лечение на възрастни пациенти с:

- новодиагностицирана, положителна за Филадельфийска хромозома хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в хронична фаза,
- хронична фаза и фаза на акселерация на ХМЛ, положителна за Филадельфийска хромозома, при пациенти, които са резистентни или не понасят добре предхождаща терапия, включваща иматиниб. Няма данни за ефикасност при пациенти с ХМЛ в бластна криза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в диагностиката и лечението на пациенти с ХМЛ.

Дозировка

Препоръчаната доза на Tasigna е:

- 300 mg два пъти дневно при новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза,
- 400 mg два пъти дневно при пациенти в хронична фаза или във фаза на акселерация на ХМЛ, които са резистентни или не понасят добре предхождащата терапия.

Лечението трябва да продължи, докато пациентът има полза от него.

За доза от 300 mg два пъти дневно има налични капсули от 150 mg.

Коригиране или модифициране на дозата

Може да е необходимо лечението с Tasigna временно да се преустанови и/или дозата да се намали поради хематологична токсичност (неутропения, тромбоцитопения), която не е свързана с подлежащата левкемия (вж. Таблица 1).

Таблица 1 Коригиране на дозата при неутропения и тромбоцитопения

Новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза при 300 mg два пъти дневно и ХМЛ в хронична фаза при пациенти, резистентни или с непоносимост към иматиниб при 400 mg два пъти дневно	АБН* <1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцитен брой <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1. Лечението с Tasigna трябва да се преустанови и да се проследи кръвната картина.2. Лечението трябва да се възобнови след 2 седмици при предходната доза, ако АБН >1,0 x 10⁹/l и/или тромбоцити >50 x 10⁹/l.3. В случай, че броя на кръвните клетки продължава да е нисък, може да е необходимо намаляване на дозата на 400 mg един път дневно.
ХМЛ във фаза на акселерация при пациенти, резистентни или с непоносимост към иматиниб при 400 mg два пъти дневно	АБН* <0,5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцитен брой <10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1. Лечението с Tasigna трябва да се преустанови и да се проследи кръвната картина.2. Лечението трябва да се възобнови след 2 седмици при предходната доза, ако АБН >1,0 x 10⁹/l и/или тромбоцити >20 x 10⁹/l.3. В случай, че броя на кръвните клетки продължава да е нисък, може да е необходимо намаляване на дозата на 400 mg един път дневно.

*АБН = абсолютен брой неутрофили

При настъпване на клинично значима умерена или тежка нехематологична токсичност, приложението трябва да се преустанови и може да се възобнови в доза от 400 mg един път дневно след отзвучаване на токсичните явления. Ако е подходящо от клинична гледна точка, трябва да се обмисли повторно увеличаване на дозата до начална доза от 300 mg два пъти дневно при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза или до 400 mg два пъти дневно при пациенти с ХМЛ в хронична фаза или във фаза на акселерация, резистентни или с непоносимост към иматиниб.

Покачване на серумната липаза: При покачване на серумната липаза степен 3-4 дозите трябва да се намалят до 400 mg един път дневно или приемът да се преустанови. Стойностите на серумната липаза трябва да се изследват всеки месец или при наличие на клинични показания (вж. точка 4.4).

Повишен билирубин и чернодробни трансминази: При покачване на билирубина и на чернодробните трансминази степен 3-4, дозите трябва да се намалят до 400 mg един път дневно или приемът да се преустанови. Стойностите на билирубина и чернодробните трансминази трябва да се изследват всеки месец или при наличие на клинични показания.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tasigna при пациенти на възраст под 18 години все още не са установени (вж. точка 5.1). Следователно употребата при педиатрични пациенти не се препоръчва поради липсата на данни относно безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

Приблизително 12% от участниците във Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза и приблизително 30% от участниците във Фаза II проучване при пациенти с ХМЛ в хронична фаза или във фаза на акселерация, резистентни или с непоносимост към иматиниб, са били на/над 65-годишна възраст. Не се установяват съществени различия по отношение на безопасността и ефикасността при пациенти на възраст ≥ 65 години в сравнение с пациенти на възраст от 18 до 65 години.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти с нарушена бъбречна функция. Тъй като нилотиниб и неговите метаболити не се екскретират през бъбреците, при пациентите с бъбречно увреждане не се очаква намаляване на тоталния телесен клирънс.

Пациенти с чернодробно увреждане

Увреждането на черния дроб повлиява умерено фармакокинетиката на нилотиниб. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Независимо от това, пациентите с чернодробно увреждане трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Сърдечни нарушения

От клиничните проучвания са изключени пациентите с неконтролирани или значими сърдечни заболявания (напр. скоро прекаран инфаркт на миокарда, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна ангина или клинично значима брадикардия). Необходимо е повишено внимание при пациенти със съответни сърдечни заболявания (вж. точка 4.4)

Начин на приложение

Tasigna трябва да се приема два пъти дневно през интервал от приблизително 12 часа и не трябва да се приема с храна. Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода. Не трябва да се приема храна 2 часа преди приема на дозата и поне един час след това.

Ако се пропусне приема на една доза, пациентът трябва да приеме една допълнителна доза, съответстваща на обичайната предписана следваща доза.

При пациенти, които не могат да преглътнат капсулите, съдържанието на всяка капсула може да се разтвори в една чаена лъжичка ябълково пюре и да се приеме незабавно. Не трябва да се използва повече от една чаена лъжичка ябълково пюре или друг вид храна освен ябълково пюре (вж. 4.4 и 5.2).

При наличие на клинични показатели Tasigna може да се прилага в комбинация с хемопоеетични растежни фактори като еритропоетин и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF). При наличие на клинични показатели може да се прилага с хидроксиурея или анагрелид.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

Лечението с Tasigna се свързва с (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria степен 3-4) тромбоцитопения, неутропения и анемия. Изявата е по-честа при пациенти с ХМЛ, резистентни или с непоносимост към иматиниб и особено при пациенти с ХМЛ във фаза на акселерация. Изследване на пълна кръвна картина трябва да се провежда на всеки две седмици през първите 2 месеца, а след това всеки месец или при клинични показатели. Миелосупресията като цяло е обратима и обикновено се овладява с временно преустановяване на лечението с Tasigna или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Удължаване на QT интервала

Доказано е, че Tasigna удължава по зависим от концентрацията начин сърдечната камерна реполяризация, определена чрез QT интервала на ЕКГ с повърхностни отвеждания.

Във Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, приемащи 300 mg нилотиниб два пъти дневно, промяната в средния, осреднен по време QTcF интервал в стационарно състояние спрямо изходния е 6 msec. Няма пациенти с QTcF >480 msec. Не са наблюдавани епизоди на “torsade de pointes”.

Във Фаза II проучване при пациенти с ХМЛ в хронична фаза и във фаза на акселерация, приемащи 400 mg нилотиниб два пъти дневно, резистентни или с непоносимост към иматиниб, промяната в средния, осреднен по време QTcF интервал спрямо изходния в стационарно състояние е съответно 5 и 8 msec. QTcF >500 msec се наблюдава при <1% от тези пациенти. В клинични проучвания не са наблюдавани епизоди на torsade de pointes.

При проучване със здрави доброволци с експозиция, която е сравнима с експозициите наблюдавани при пациенти, осреднената по време, средна, извлечена от плацебо промяна в QTcF спрямо изходния е 7 msec (ДИ ± 4 msec). Никой от изследваните няма QTcF >450 msec. В допълнение, в хода на провеждане на проучването не са наблюдавани клинично значими аритмии. В частност, не са наблюдавани епизоди на torsade de pointes (преходни или продължителни).

Значимо удължаване на QT интервала може да настъпи, когато нилотиниб се приема неправилно със силни инхибитори на CYP3A4 и/или лекарствени продукти с известен потенциал да удължават QT, и/или с храна (вж. точка 4.5). Наличието на хипокалиемия и хипомагниемия може допълнително да засили този ефект. Удължаването на QT интервала може да изложи пациентите на риск от фатален изход.

Tasigna трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат или които са със значителен риск от развитие на удължаване на QTc като такива:

- с вроден удължен QT интервал
- с неконтролирани или значими сърдечни заболявания като скоро прекаран инфаркт на миокарда, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна ангина или клинично значима брадикардия.
- приемащи антиаритмични лекарства или други вещества, които водят до удължаване на QT.

Препоръчва се строго проследяване на ефекта върху QTc интервала и регистриране на изходно ЕКГ, преди започване на лечението с Tasigna и при наличие на клинични показания.

Хипокалиемията и хипомагниемията трябва да бъдат коригирани преди приложението на Tasigna и да се проследяват по време на лечението.

Внезапна смърт

Има съобщения за нечести случаи (0,1 до 1%) на внезапна смърт при пациенти с ХМЛ в хронична фаза или във фаза на акселерация, резистентни или с непоносимост към иматиниб, с предшестваща анамнеза за сърдечно заболяване или значими рискови фактори за развитие на сърдечно заболяване. Към основното злокачествено заболяване често пъти са налице и придружаващи заболявания, за които се получават съпътстващи лекарствени продукти. Нарушенията в камерната реполяризация също могат да бъдат допринасящ фактор. По време на Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза не са съобщавани случаи на внезапна сърдечна смърт.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Трябва да се избягва приложението на Tasigna с лекарства, които са мощни инхибитори на CYP3A4 (включващи, но не ограничени до кетоназол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир). В случай че лечението с някое от тези лекарствени средства е наложително, се препоръчва ако е възможно терапията с Tasigna да бъде преустановена (вж. точка 4.5). При положение че не е възможно временно да се преустанови

лечението, е необходимо стриктно проследяване на пациента за удължаване на QT интервала (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2).

Едновременната употреба на Tasigna с лекарствени средства, които са мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и жълт кантарион) има вероятност да намали експозицията на нилотиниб в клинично значима степен. Ето защо, при пациенти получаващи Tasigna за съпътстващо лечение трябва да се подберат алтернативни лекарствени продукти с по-слаб потенциал за индукция на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Ефект на храната

Бионаличността на нилотиниб се увеличава от храната. Tasigna не трябва да се приема с храна (вж. точки 4.2 и 4.5) и трябва да се приема 2 часа след хранене. Не трябва да се приема храна поне един час след приетата доза. Сокът от грейпфрут и други храни, за които се знае, че инхибират CYP3A4 трябва да се избягват. При пациенти, които не могат да преглътнат капсулите, съдържанието на всяка капсула може да се разтвори в една чаена лъжичка ябълково пюре и да се приеме незабавно. Не трябва да се използва повече от една чаена лъжичка ябълково пюре или друг вид храна освен ябълково пюре (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Увреждането на черния дроб повлиява умерено фармакокинетиката на нилотиниб. Прилагането на еднократна доза от 200 mg нилотиниб води до повишаване на AUC с 35%, 35% и 19% съответно при индивиди с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане спрямо контролна група индивиди с нормална чернодробна функция. Предвидената C_{max} на нилотиниб в стационарно състояние показва повишение съответно с 29%, 18% и 22%. От клиничните проучвания са изключвани пациенти с аланин аминотрансаминаза (ALT) и/или аспартат аминотрансаминаза (AST) >2,5 (или >5, ако е свързано със заболяването) пъти над горната граница на нормата и/или общ билирубин >1,5 пъти над горната граница на нормата. Метаболизмът на нилотиниб е основно чернодробен. Следователно при пациентите с чернодробно увреждане може да има повишена експозиция на нилотиниб и трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Серумна липаза

Наблюдавано е покачване на стойностите на серумната липаза. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит. В случай че повишаването на серумната липаза е съпроводено от коремни симптоми, приемът на Tasigna трябва да се преустанови и да се предприемат необходимите диагностични мерки за изключване на панкреатит.

Тотална гастректомия

Бионаличността на нилотиниб може да бъде намалена при пациенти с тотална гастректомия (вж. точка 5.2). Трябва да се има предвид по-често клинично проследяване на такива пациенти.

Лактоза

Капсулите Tasigna съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вещества, които могат да повишат серумните концентрации на нилотиниб

Нилотиниб основно се метаболизира в черния дроб и също така е субстрат на ефлуксната помпа за редица лекарства, P-гликопротеин (P-гр). Ето защо, абсорбцията и последващото елиминиране на системно абсорбирания нилотиниб могат да се повлияят от вещества, които повлияват CYP3A4 и/или P-гр. Едновременното прилагане на нилотиниб и иматиниб (субстрат и модератор на P-гр и CYP3A4) има слаб инхибиторен ефект върху CYP3A4 и/или P-гр. AUC на иматиниб се повишава с 18% до 39%, а AUC на нилотиниб се повишава с 18% до 40%. Малко вероятно е описаните промени да имат някакво клинично значение.

При здрави лица експозицията на нилотиниб се увеличава 3-пъти, когато се прилага едновременно с мощния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол. Ето защо, съпътстващото лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 включващи кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин трябва да се избягва (вж. точки 4.2 и 4.4). Повишена експозиция на нилотиниб може също да се очаква и при умерени инхибитори на CYP3A4. Трябва да се обмисли съпътстващо приложение с алтернативни лекарствени продукти, които нямат или имат минимално инхибиращо действие върху CYP3A4.

Вещества, които могат да понижат серумната концентрация на нилотиниб

Рифампицин, мощен индуктор на CYP3A4, понижава C_{max} на нилотиниб с 64% и води до намаляване на AUC на нилотиниб с 80%. Рифампицин и нилотиниб не трябва да се прилагат едновременно.

Едновременното приложение на други лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и жълт кантарион) също така има вероятност да понижи експозицията на нилотиниб в клинично значима степен. При пациенти, при които е показана употребата на индуктори на CYP3A4, е необходимо да се изберат алтернативни средства с по-малък потенциал за ензимна индукция.

Разтворимостта на нилотиниб зависи от рН и е по-ниска при по-високо рН. При здрави доброволци, приемащи есомепразол 40 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни, се наблюдава значимо повишаване на стомашното рН, докато абсорбцията на нилотиниб е само умерено понижена (27% понижение на C_{max} и 34% понижение на $AUC_{0-\infty}$). Нилотиниб може да се използва едновременно с есомепразол или други инхибитори на протонната помпа при нужда.

Вещества, чиято системна концентрация може да бъде променена от нилотиниб

Нилотиниб е относително силен инхибитор на CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и UGT1A1 *in vitro*, с най-ниска стойност на K_i за CYP2C9 ($K_i=0,13 \text{ microM}$).

В проучване за лекарствени взаимодействия прилагането на еднократна доза нилотиниб 800 mg при здрави доброволци, приемащи варфарин 25 mg, който е чувствителен субстрат на CYP2C9, не води до някакви промени във фармакокинетичните показатели на варфарин или във фармакодинамиката на варфарин, измерена чрез протромбиновото време (PT) или международното нормализирано съотношение (INR). Липсват данни относно ефектите в стационарно състояние. Проучването дава основание да се смята, че при дози на варфарин до 25 mg е малко вероятно да има значими лекарствени взаимодействия между варфарин и нилотиниб. Поради липсата на данни относно ефектите в стационарно състояние се препоръчва контролиране на фармакодинамичните показатели на варфарин (INR или PT) след започване на лечение с нилотиниб (поне през първите 2 седмици).

Освен това, прилагането на еднократна доза Tasigna с перорален мидазолам при здрави лица повишава експозицията на мидазолам с 30%. Не може да се изключи по-голям на ефект нилотиниб в стационарно състояние. Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на Tasigna със субстрати на тези ензими, които имат тесен терапевтичен индекс [напр. астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ерготаминови алкалоиди (ерготамин, дихидроерготамин)].

Антиаритмични лекарствени продукти и други вещества, които могат да удължат QT интервала

Нилотиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат, или при които може да настъпи удължаване на QT интервала, в това число пациенти, които приемат антиаритмични лекарствени продукти като амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол или други лекарствени продукти, които могат да доведат до удължаване QT интервала като хлорохин, халопантрин, кларитромицин, халоперидол, метадон и моксифлоксацин (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия, които могат да повлияят серумната концентрация

Абсорбцията на Tasigna се увеличава, когато се приема с храна, което води до по-висока серумна концентрация (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2). Сокът от грейпфрут и другите храни, за които се знае, че инхибират CYP3A4 трябва да се избягват.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението с Tasigna.

Бременност

Няма достатъчно данни относно употребата на нилотиниб при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Tasigna не трябва да се използва при бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с нилотиниб. В случай на употреба по време на бременността, бременната жена трябва да бъде информирана за възможните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали нилотиниб се екскретира в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на нилотиниб в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Tasigna не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват влияние върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на нилотиниб върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които имат замаяност, умора, зрителни нарушения или други нежелани реакции с възможно влияние върху способността за шофиране или безопасна работа с машини, трябва да се въздържат от извършване на тези дейности докато са на лице тези нежелани реакции (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Данните, представени по-долу, отразяват експозицията спрямо Tasigna на общо 717 пациенти по време на рандомизирано Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, лекувани с препоръчаната доза от 300 mg два пъти дневно (n=279) и по време на отворено многоцентрово Фаза II проучване при пациенти с ХМЛ в хронична фаза (n=318) и във фаза на акселерация (n=120), резистентни или с непоносимост към иматиниб, лекувани с препоръчаната доза от 400 mg два пъти дневно.

Новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза

При приключване на Фаза III проучването, 64% от пациентите са имали продължителност на експозицията над 12 месеца, а 16,5% от пациентите са имали продължителност на експозицията над 18 месеца, средната продължителност на експозицията е била 14 месеца.

Най-честите нехематологични, свързани с лекарството нежелани реакции са били обрив, сърбеж, главоболие, гадене, умора и миалгия. По-голямата част от тези нежелани реакции са били леки до умерени по тежест. По-рядко са били наблюдавани болка в горната част на корема, алопеция, запек, диария, астения, суха кожа, мускулни спазми, артралгия, повръщане, коремна болка и периферни отоци, които са били леки до умерени по тежест. Преустановяване на лечението поради поява на нежелани реакции, независимо от причинно-следствената връзка, е наблюдавано при 6,8% от пациентите.

Появилата се във връзка с лечението хематологична токсичност включва миелосупресия: тромбоцитопения (17%), неутропения (14%) и анемия (6%). Плеврални и перикардни изливи са настъпили при <1% от пациентите получаващи Tassigna. Кръвоизливи от стомашно-чревния тракт са били съобщени при <1% от пациентите.

Промяната в средния, осреднен по време QTcF интервал в стационарно състояние спрямо изходния е била 6 msec. Не е имало пациенти с QTcF >480 msec. Удължаване на QTcF с над 60 msec спрямо изходния е наблюдавано при <1% от пациентите. Не са наблюдавани епизоди на внезапна сърдечна смърт или “torsade de pointes” (транзиторна или постоянна). В нито един момент от лечението не е наблюдавана редукция на фракцията на изтласкване на лява камера (ФИЛК) спрямо изходната. По време на лечението нито един пациент не е имал ФИЛК <45% нито абсолютна редукция на ФИЛК надвишаваща 15%.

Пациенти с ХМЛ в хронична фаза, резистентни или с непоносимост към иматиниб

Данните, представени по-долу, отразяват резултатите от експозиция на Tassigna на 458 пациенти в хода на отворено многоцентрово Фаза II проучване при пациенти с ХМЛ в хронична фаза (n=321) и във фаза на акселерация (n=137), резистентни или с непоносимост към иматиниб, лекувани с препоръчаната доза от 400 mg два пъти дневно. Средната продължителност на експозицията в дни е 561 (1-1 096) за пациентите с ХМЛ-ХФ и 264 (2-1 160) за пациентите с ХМЛ-ФА.

Най-честите нехематологични, свързани с лекарството нежелани реакции са обрив, сърбеж, гадене, умора, главоболие, коремна болка, запек и диария. По-голямата част от тези нежелани реакции са леки до умерени по тежест. Повръщане, миалгия, алоpecia, мускулни спазми, анорексия, артралгия, костна болка, периферни отоци и астения се наблюдават често и са леки до умерени по тежест (Степен 1 или 2). Преустановяване на лечението по повод на свързани с лекарството нежелани реакции, независимо от причинно-следствената връзка, се наблюдава при 16% от пациентите в хронична фаза и при 10% от пациентите във фаза на акселерация.

Появилата се във връзка с лечението хематологична токсичност включва миелосупресия: тромбоцитопения (31%), неутропения (17%) и анемия (14%). Плеврални и перикардни изливи, както и усложнения от задръжка на течности настъпват при <1% от пациентите получаващи Tassigna. Сърдечна недостатъчност при <1% от пациентите. Кръвоизливи от стомашно-чревния тракт и ЦНС се наблюдават съответно при 1% и <1% от пациентите.

QTcF надвишаващ 500 msec се наблюдава при <1% от пациентите. Не са наблюдавани епизоди на torsade de pointes (преходни или продължителни).

Най-често съобщавани нежелани реакции при клинични проучвания с Tassigna

Нехематологичните нежелани реакции (с изключение на отклоненията в лабораторните показатели), които се съобщават при поне 5% от пациентите при клиничните проучвания с Tassigna са показани в Таблица 2. Подредени са по честота, както е прието: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота [от наличните данни не може да бъде направена оценка]. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нехематологични нежелани реакции ($\geq 5\%$ от всички пациенти)

Системо- органи класове/ Нежелана реакция	Новодиагностицирана ХМЛ-ХФ 300 mg два пъти дневно n=279			ХМЛ-ХФ и ХМЛ-АФ при пациенти, резистентни или с непоносимост към иматиниб 400 mg два пъти дневно n=458				
	Честота	Всички степени	Степен 3-4	Честота	Всички степени	Степен 3-4	ХМЛ- ХФ n=321 Степен 3-4	ХМЛ- АФ n=137 Степен 3-4
		%	%		%	%	%	%
Нарушения на метаболизма и храненето								
Анорексия	Чести	2	0	Чести	7	<1	<1	0
Нарушения на нервната система								
Главоболие	Много чести	14	1	Много чести	15	1	2	<1
Стомашно-чревни нарушения								
Гадене	Много чести	12	<1	Много чести	20	<1	<1	<1
Запек	Чести	8	0	Много чести	12	<1	<1	0
Диария	Чести	8	<1	Много чести	11	2	2	<1
Повръщане	Чести	5	0	Чести	10	<1	<1	0
Болка в горната част на корема	Чести	9	<1	Чести	5	<1	<1	0
Коремна болка	Чести	5	0	Чести	6	<1	<1	<1
Нарушения на кожата и подкожната тъкан								
Обрив	Много чести	31	<1	Много чести	28	1	2	0
Сърбеж	Много чести	15	<1	Много чести	24	<1	<1	0
Алоpecia	Чести	8	0	Чести	9	0	0	0
Суха кожа	Чести	7	0	Чести	5	0	0	0
Еритем	-	-	-	Чести	5	<1	<1	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан								
Миалгия	Много чести	10	<1	Чести	10	<1	<1	<1
Артралгия	Чести	6	0	Чести	7	<1	1	0
Мускулни спазми	Чести	7	0	Чести	8	<1	<1	0
Костна болка	Чести	4	0	Чести	6	<1	<1	0
Болка в крайниците	-	-	-	Чести	5	<1	<1	<1
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение								
Умора	Много чести	11	0	Много чести	17	1	1	<1
Астения	Чести	7	<1	Чести	6	<1	0	<1
Периферни отоци	Чести	5	0	Чести	6	0	0	0

Следващите нежелани реакции са съобщени при пациенти в хода на клинични проучвания с Tasigna с честота под 5%. По отношение на отклоненията в лабораторните показатели, също така са съобщени много чести реакции ($\geq 1/10$), които не са включени в Таблица 2. Тези нежелани реакции са включени въз основа на клиничната значимост и във всяка категория са подредени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации:

Чести: фоликулит

Нечести: пневмония, инфекция на пикочните пътища, гастроентерит, инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, херпес вирусна инфекция, кандидоза.

С неизвестна честота: сепсис, инфекции на дихателните пътища, подкожен абсцес, анален абсцес, фурункул, назофарингит, ринит, тинеа педис.

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи):

Чести: кожен папилом.

С неизвестна честота: папилом.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Чести: фебрилна неутропения, панцитопения, лимфопения.

Нечести: тромбоцитемия, левкоцитоза.

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: свръхчувствителност.

Нарушения на ендокринната система:

Нечести: хипертиреозидизъм, хипотиреоидизъм.

С неизвестна честота: вторичен хиперпаратиреоидизъм, тиреоидит.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: електролитен дисбаланс (включително хипомагнезиемия, хиперкалиемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипокалциемия, хипофосфатемия, хиперкалциемия, хиперфосфатемия), захарен диабет, хипергликемия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия.

Нечести: дехидратация, понижен апетит, повишен апетит.

С неизвестна честота: хиперурикемия, подагра, хипогликемия, дислипидемия.

Психични нарушения:

Чести: депресия, безсъние.

Нечести: тревожност.

С неизвестна честота: дезориентация, обърканост, амнезия, дисфория.

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, хипоестезия, парестезии.

Нечести: вътречерепни кръвоизливи, мигрена, загуба на съзнание (включително синкоп), тремор, нарушено внимание, хиперестезия.

С неизвестна честота: мозъчен оток, неврит на зрителния нерв, периферна невропатия, летаргия, дизестезия.

Нарушения на очите:

Чести: кръвоизлив в окото, периорбитален оток, сърбеж в очите, конюнктивит, сухо око.

Нечести: нарушение на зрението, замъгляване на зрението, намалена зрителна острота, оток на клепачите, фотопсия, възпаление на очите.

С неизвестна честота: едем на папилите, хориоретинопатия, диплопия, фотофобия, подуване на очите, блефарит, болка в окото, конюнктивална хеморагия, алергичен конюнктивит, конюнктивална хиперемия, очна хиперемия, заболявания на очната повърхност, хиперемия на склерата.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Чести: световъртеж.

С неизвестна честота: влошен слух, болка в ухото, тинитус.

Сърдечни нарушения:

Чести: стенокардия, аритмии (включително атриовентрикуларен блок, предсърдно трептене, екстрасистоли, тахикардия, предсърдно мъждене, брадикардия) палпитации, удължен QT интервал на електрокардиограмата.

Нечести: сърдечна недостатъчност, перикарден излив, коронарна болест на сърцето, шум на сърцето, цианоза.

С неизвестна честота: миокарден инфаркт, камерна дисфункция, перикардит, намалена фракция на изтласкване.

Съдови нарушения:

Чести: хипертония, зачервяване.

Нечести: хипертонични кризи, хематом.

С неизвестна честота: хеморагичен шок, хипотония, тромбоза.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: диспнея, диспнея при натоварване, епистаксис, кашлица, дисфония.

Нечести: белодробен оток, плеврален излив, интерстициална белодробна болест, плеврална болка, плеврит, фаринголарингеална болка, дразнене на гърлото.

С неизвестна честота: белодробна хипертония, хрипове.

Стомашино-чревни нарушения:

Чести: панкреатит, коремен дискомфорт, раздуване на корема, диспепсия, флатуленция.

Нечести: гастроинтестинална хеморагия, мелена, улцерации в устата, гастроезофагеален рефлукс, езофагеална болка, дисгеузия, сухота в устата.

С неизвестна честота: перфорация на гастроинтестинална язва, ретроперитонеална хеморагия, хематемеза, язва на стомаха, улцеративен езофагит, субилеус, гастрит, хемороиди, хиатална херния, ректална хеморагия, чувствителност на зъбите, гингивит.

Хепатобилиарни нарушения:

Чести: нарушена чернодробна функция.

Нечести: хепатит, жълтеница.

С неизвестна честота: холестаза, хепатотоксичност, хепатомегалия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: нощно изпотяване, екзема, уртикария, еритем, хиперхидроза, контузии, акне, дерматит, суха кожа.

Нечести: ексфолиативен обрив, лекарствена ерупция, кожна болка, екхимоза, подуване на лицето.

С неизвестна честота: erythema nodosum, кожна язва, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, петехии, фоточувствителност, образуване на мехури, дермални кисти, хиперплазия на мастните жлези, атрофия на кожата, обезцветяване на кожата, ексфолиация на кожата, хиперпигментация на кожата, хипертрофия на кожата.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетна болка в областта на гърдите, мускулно-скелетна болка, болка в крайниците, болка в гърба.

Нечести: болка в хълбока, скованост на мускулите и ставите, болка, мускулна слабост, оток на ставите.

С неизвестна честота: артрит.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Чести: полакиурия.

Нечести: дизурия, чести позиви за уриниране, никтурия.

С неизвестна честота: бъбречна недостатъчност, хематурия, инконтиненция на урината, хроматурия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: болка в гърдите, гинекомастия, еректилна дисфункция.

С неизвестна честота: втвърдяване на гърдите, менорагия, подуване на зърната.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: болка в гърдите, болка (включително болка във врата и болка в гърба), пирексия, дискомфорт в областта на гърдите, неразположение.

Нечести: оток на лицето, ортостатични отоци, грипopodobно заболяване, втрисане.

С неизвестна честота: усещане за горещина, локализиран оток.

Изследвания:

Чести: понижен брой на тромбоцитите, повишаване на серумната амилаза, повишаване на серумната алкална фосфатаза, повишаване на гама-глутамилтрансферазата, повишаване на серумната креатинин фосфокиназа, понижаване на теглото, повишаване на теглото.

Нечести: понижаване на хемоглобина, понижаване на броя на неутрофилите, повишаване на серумната лактатдеhidрогеназа, понижаване на кръвната захар, повишаване на уреята в кръвта, понижаване на серумния фосфор.

С неизвестна честота: повишаване на инсулина в кръвта, повишаване на липопротеините с много ниска плътност, повишаване на паратхормона в кръвта, повишаване на серумния калий, повишаване на артериалното налягане, понижаване на броя на белите кръвни клетки.

Клинично значимите или големи отклонения в стойностите на рутинните хематологични или биохимични лабораторни показатели са представени в Таблица 3.

Таблица 3 Отклонения в лабораторните показатели Степен 3-4

	Новодиагностицирана ХМЛ-ХФ 300 mg два пъти дневно n=279 (%)	ХМЛ-ХФ и ХМЛ-АФ при пациенти, резистентни или с непоносимост към иматиниб 400 mg два пъти дневно	
		ХМЛ-ХФ n=321 (%)	ХМЛ-АФ n=137 (%)
Хематологични показатели			
Миелосупресия			
- Неутропения	12	31	42
- Тромбоцитопения	10	30	42
- Анемия	3	11	27
Биохимични показатели			
- Повишен креатинин	0	1	<1
- Повишена липаза	6	18	18
- Повишена СГOT (AST)	1	3	2
- Повишена СГПТ (ALT)	4	4	4
- Хипофосфатемия	5	17	15
- Повишен билирубин (общ)	4	7	9

Внезапна смърт

Съобщава се за нечести случаи (0,1 до 1%) на внезапна смърт по време на клиничните изпитвания с Tasigna и/или програмите за милосърдна употреба при пациенти с ХМЛ в хронична фаза или във фаза на акселерация, резистентни или с непоносимост към иматиниб и предшестваща анамнеза за сърдечно заболяване или значими рискови фактори за развитие на сърдечно заболяване (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Съобщава се за отделни случаи на умишлено предозиране с нилотиниб, при които неустановен брой капсули Tasigna са били погълнати в комбинация с алкохол или други лекарствени продукти. Наблюдаваните случаи включват неутропения, повръщане и замаяност. Не се съобщава за ЕКГ промени или хепатотоксичност. Крайният изход е благоприятен.

В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава и да се приложи подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Протеин киназни инхибитори, АТС код: L01XE08

Нилотиниб е мощен инхибитор на Abl тирозинкиназната активност на Bcr-Abl онкопротеина, както в клетъчни линии, така и в първично положителни за Филадельфийска хромозома левкемични клетки. Веществото се свързва с висок афинитет към АТР-свързващото място по такъв начин, че се явява мощен инхибитор на дивия тип Bcr-Abl и поддържа активност срещу 32/33 иматиниб-резистентни мутантни форми на Bcr-Abl. В резултат на тази биохимична активност, нилотиниб селективно инхибира пролиферацията и индуцира апоптозата в клетъчни линии и в първично положителни за Филадельфийска хромозома клетки от пациенти с ХМЛ. При модели на мишки с ХМЛ, като самостоятелно средство, нилотиниб намалява туморното натоварване и удължава преживяемостта след перорално приложение.

Нилотиниб има малък ефект или няма ефект срещу по-голяма част от другите изследвани протеинкинази, в това число Src, с изключение на PDGF, Kit и Ephrin рецепторните кинази, които инхибира в концентрации намиращи се в интервала постигнат след перорално приложение на терапевтични дози, препоръчвани за лечение на ХМЛ (вж. таблица 4).

Таблица 4 Киназен профил на нилотиниб (фосфорилационен IC₅₀ nM)

Bcr-Abl	PDGFR	Kit
20	69	210

Клинични проучвания при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза

Проведено е отворено, многоцентрово, рандомизирано Фаза III проучване за определяне на ефикасността на нилотиниб спрямо иматиниб при 846 възрастни пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза, потвърдена цитогенетично. Пациентите са били в рамките на шест месеца от поставянето на диагнозата и преди това не са приемали лечение, с изключение на хидроксиурей и/или анагрелид. Пациентите са рандомизирани 1:1:1 да приемат нилотиниб 300 mg два пъти дневно (n=282), нилотиниб 400 mg два пъти дневно (n=281) или иматиниб 400 mg веднъж дневно (n=283). Рандомизацията е стратифицирана по скор на риска по Sokal при поставяне на диагнозата.

Изходните характеристики са били добре балансирани между трите терапевтични рамена. Медианата на възрастта е била 47 години в двете рамена на нилотиниб и 46 години в рамото на иматиниб, като 12,8%, 10,0% и 12,4% от пациентите са били на възраст ≥ 65 години, съответно в терапевтичните рамена на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно. Сред пациентите е имало малко повече мъже отколкото жени (56,0%, 62,3% и 55,8%, съответно в рамото на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 400 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно). Над 60% от пациентите са били от бялата раса, а 25% са били азиатци.

Първоначален анализ на данните е направен когато при всички 846 пациенти е проведено 12 месечно лечение (или преустановено по-рано). Средната продължителност на лечението е била 14 месеца. Над 60% от пациентите са провеждали лечение над 12 месеца. Медианата на действителния интензитет на дозата е била 592 mg/ден за нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 779 mg/ден за нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 400 mg/ден за иматиниб веднъж дневно.

Първичната крайна точка за ефикасност е била голям молекулярен отговор (MMR) на 12 месец. MMR се дефинира като съотношение Vcr-Abl/Abl $\leq 0,1\%$ по международната скала, измерено чрез RQ-PCR, което съответства на ≥ 3 log редукция на Vcr-Abl транскриптите спрямо стандартизирано изходно ниво. Честотата на MMR на 12-ия месец е статистически значимо по-висока при нилотиниб 300 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно (44,3% спрямо 22,3%, $p < 0,0001$). Честотата на MMR на 12-ия месец е също така статистически значимо по-висока при нилотиниб 400 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно (42,7% спрямо 22,3%, $p < 0,0001$).

Честотата на MMR на 3, 6, 9 и 12 месец е бил 8,9%, 33,0%, 43,3% и 44,3% при нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 5,0%, 29,5%, 38,1% и 42,7% при нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 0,7%, 12,0%, 18,0% и 22,3% при иматиниб 400 mg веднъж дневно.

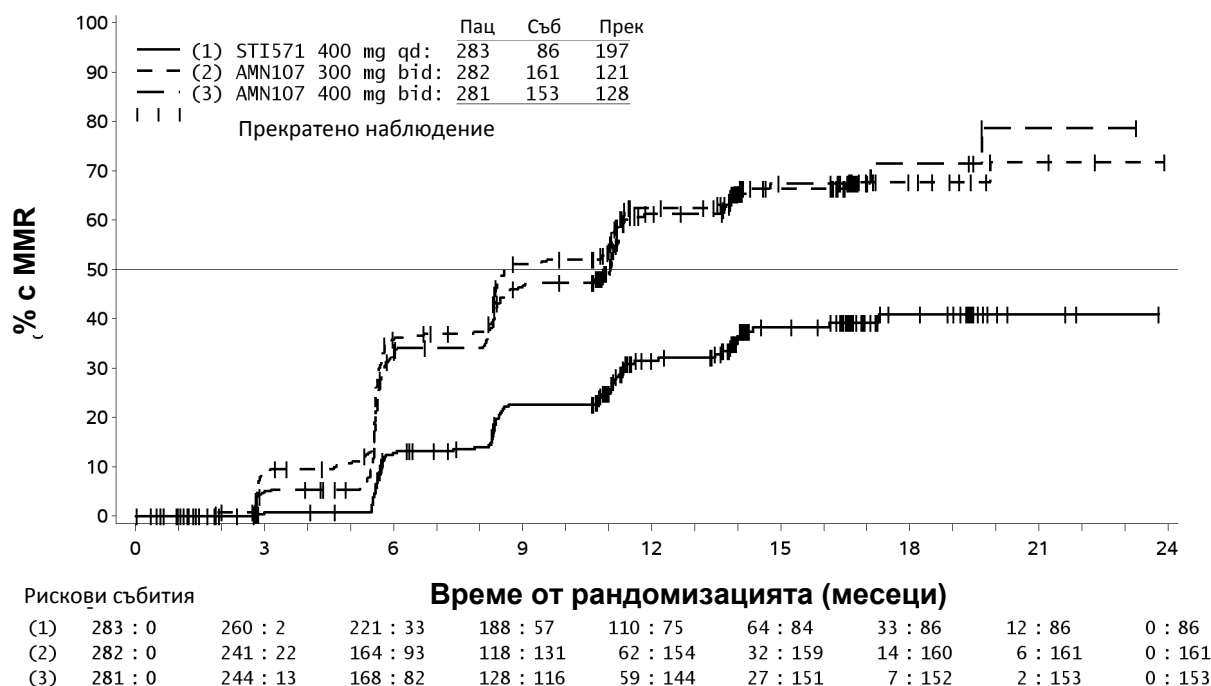
На Фигура 1 е показан анализ по Kaplan-Meier на времето до първия MMR. Вероятността за постигане на MMR в различните времеви точки е по-висока както при нилотиниб 300 mg два пъти дневно, така и при нилотиниб 400 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно (HR=2,6 и стратифицирана log-rank $p < 0,0001$ между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно, HR=1,6 и стратифицирана log-rank $p < 0,0001$ между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно). Процентът на пациентите постигнали съотношение Vcr-Abl $\leq 0,01\%$ (4 log редукция) и $\leq 0,0032\%$ (4,5 log редукция) на 12-ия месец е статистически значимо по-висок както при нилотиниб 300 mg два пъти дневно (съответно 11,7% и 4,3%), така и при нилотиниб 400 mg два пъти дневно (съответно 8,5% и 4,6%) в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно (съответно 3,9% и 0,4%). При всички рискови групи по Sokal процентът на постигане на отговор е по-висок при нилотиниб 300 mg и 400 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно.

Таблица 5 Честота на голям молекулярен отговор (MMR) на 12-ия месец

	Tasigna (нилотиниб) AMN107 300 mg два пъти дневно n=282 (%)	Tasigna (нилотиниб) AMN107 400 mg два пъти дневно n=281 (%)	Glivec (иматиниб) STI571 400 mg веднъж дневно n=283 (%)
Отговорили (95% CI)	44,3 (38,4; 50,3)	42,7 (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
Неотговорили	55,7	57,3	77,7
p-стойност от CMH* тест за честотата на отговор (спрямо иматиниб 400 mg веднъж дневно)	<0,0001	<0,0001	

*CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Фигура 1 Крива на Kaplan-Meier на времето до първия голям молекулярен отговор (MMR)



Пълен цитогенетичен отговор (CCyR) се дефинира като 0% Ph+ метафазни пластинки в костния мозък при изследвани поне 20 метафазни пластинки. Честотата на най-добър CCyR на 12-ия месец (включително пациентите, постигнали CCyR преди 12-ия месец) е статистически значимо по-висока при нилотитиб 300 mg и 400 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно.

Таблица 6 Най-добър цитогенетичен отговор (CCyR) на 12-ия месец

	Tasigna (нилотиниб) 300 mg два пъти дневно n=282 (%)	Tasigna (нилотиниб) 400 mg два пъти дневно n=281 (%)	Glivec (иматиниб) 400 mg веднъж дневно n=283 (%)
Отговорили (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Неотговорили	19,9	22,1	35,0
p-стойност от СМН* тест за честотата на отговор (спрямо иматиниб 400 mg веднъж дневно)	<0,0001	0,0005	

В хода на лечението прогресия към фаза на акселерация или бластна криза се наблюдава при общо 14 пациенти: 2-ма пациенти на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 1 пациент на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 11 пациенти на иматиниб 400 mg веднъж дневно. Нито един от пациентите, при които се наблюдава прогресия, не е постигнал MMR, въпреки че 3-ма от пациентите, приемали иматиниб 400 mg веднъж дневно са постигнали CCyR. Има статистически значима разлика по отношение на честотата на прогресия към фаза на акселерация или бластна криза между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно (p=0,0095) и между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно (p=0,0037) в полза на нилотиниб.

Клинични проучвания при пациенти с ХМЛ в хронична фаза или фаза на акселерация, резистентни или с непоносимост към иматиниб

Проведено е отворено, неконтролирано, многоцентрово проучване във Фаза II за определяне на ефикасността на Tasigna при пациенти с ХМЛ, с резистентност или непоносимост към иматиниб, с отделни терапевтични рамена за хронична фаза и фаза на акселерация на заболяването. Проучването продължава. Ефикасността се основава на включените 321 пациенти в ХФ и 137 пациенти в АФ. Медианата на продължителност на лечението е 561 дни при пациентите в ХФ и 264 дни при пациентите в АФ (вж. Таблица 7). Tasigna е приложен продължително (двукратно дневно 2 часа след нахранване и без прием на храна най-малко един час след прилагането) до поява на данни за неадекватен отговор или прогресия на заболяването. Дозата е била 400 mg два пъти дневно и е било позволено покачване на дозата до 600 mg двукратно дневно.

Таблица 7 Продължителност на експозицията на Tasigna

	Хронична фаза n=321	Фаза на акселерация n=137
Средна продължителност на лечението в дни (25-ти-75-ти перцентил)	561 (196-852)	264 (115-595)

Резистентността към иматиниб включва неуспех за постигане на пълен хематологичен отговор (за 3 месеца), цитогенетичен отговор (за 6 месеца) или голям цитогенетичен отговор (за 12 месеца) или прогресия на заболяването след предварително постигнат цитогенетичен или хематологичен отговор. Липсата на толеранс към иматиниб включва пациенти, които прекратяват приема на иматиниб поради токсичност и нямат голям цитогенетичен отговор по време на започване на проучването.

Общо, 73% от пациентите са резистентни към иматиниб, докато 27% имат непоносимост към иматиниб. По-голяма част от пациентите имат анамнеза за продължителна ХМЛ, която включва екстензивно предшестващо лечение с други антинеопластични средства, в това число иматиниб, хидроксиуреен продукт, интерферон, а някои са имали дори неуспешна органна трансплантация (Таблица 8). Медианата на най-високата предшестваща доза иматиниб е 600 mg/дневно. Най-високата предшестваща доза на иматиниб е ≥ 600 mg/дневно при 74% от всички пациенти, като 40% от пациентите са получавали иматиниб в дози ≥ 800 mg/дневно.

Таблица 8 Характеристики на хода на протичане на ХМЛ

	Хронична фаза (n=321)	Фаза на акселерация (n=137)*
Медиана на времето след поставяне на диагнозата в месеци (интервал)	58 (5-275)	71 (2-298)
Иматиниб		
Резистентни	226 (70%)	109 (80%)
Нетолерантни без МСyR	95 (30%)	27 (20%)
Среден период на лечение с иматиниб в дни (25-ти-75 ^{ти} перцентил)	975 (519-1 488)	857 (424-1 497)
Предшестващо приложение на хидроксиуреен продукт	83%	91%
Предшестващо приложение на интерферон	58%	50%
Предшестваща костно-мозъчна трансплантация	7%	8%

* При един пациент липсва информация относно резистентността/поносимостта към иматиниб.

Първичната крайна точка при пациентите в ХФ е голям цитогенетичен отговор (МСуR), дефиниран като елиминиране (ССуR, пълен цитогенетичен отговор) или значимо понижаване до <35% Ph+ метафази (частичен цитогенетичен отговор) на Ph+ хематопоеични клетки. Пълният хематологичен отговор (ПХО) при пациентите в ХФ е проследен като вторична крайна точка. Първичната крайна точка при пациентите в АФ е общ потвърден хематологичен отговор (ХО), дефиниран или като пълен хематологичен отговор, липса на доказателства за левкемия или като възвръщане към хронична фаза.

Хронична фаза

Честотата на МСуR при 321 пациенти в ХФ е 51%. Повечето отговорили постигат своя МСуR бързо в интервал от 3 месеца (средно 2,8 месеца) след започване на лечението с Tasigna и отговорът е траен. Медианата на времето за постигане на ССуR е 3 пълни месеца (медиана 3,4 месеца). От пациентите, постигнали МСуR, 77% (95% CI: 70% - 84%) задържат отговора в рамките на 24 месеца. Медиана на продължителност на МСуR не е достигната. От пациентите, постигнали ССуR, 85% (95% CI: 78% - 93%) задържат отговора в рамките на 24 месеца. Медиана на продължителност на ССуR не е достигната. Пациентите с изходен ПХО постигат по-бързо МСуR (1,9 спр. 2,8 месеца). От пациентите в ХФ без изходен ПХО, 70% постигат ПХО като медианата на времето до ПХО е 1 месец, а медианата на продължителност на ПХО е била 32,8 месеца. Изчислената 24-месечна степен на обща преживяемост при пациентите с ХМЛ-ХФ е 87%.

Фаза на акселерация

Общата потвърдена степен на ХО при 137 пациенти в АФ е 50%. Повечето отговорили постигат ХО с лечението с Tasigna рано (средно 1,0 месец) като отговорът е траен (медианата на продължителност на потвърден ХО е 24,2 месеца). От пациентите, постигнали ХО, 53% (95% CI: 39% - 67%) задържат отговора в рамките на 24 месеца. Честотата на МСуR е 30% с медиана на продължителност на отговора 2,8 месеца. От пациентите, постигнали МСуR, 63% (95% CI: 45% - 80%) задържат отговора в рамките на 24 месеца. Медиана на продължителност на МСуR е била 32,7 месеца. Изчислената 24-месечна степен на обща преживяемост при пациентите с ХМЛ-АФ е 70%.

Степента на отговор за двете терапевтични рамена са съобщени в Таблица 9.

Таблица 9 Отговор при ХМЛ

(Най-висока степен на отговор)	Хронична фаза			Фаза на акселерация		
	С неноси-мост (n=95)	Резис-тентни (n=226)	Общо (n=321)	С неноси-мост (n=27)	Резис-тентни (n=109)	Общо* (n=137)
Хематологичен отговор (%)						
Общ (95%ДИ)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Пълен	87 (74-94)	65 (56-72)	70 ¹ (63-76)	37	28	30
NEI	-	-	-	7	10	9
Възвръщане към ХФ	-	-	-	4	13	11
Цитогенетичен отговор (%)						
Голям (95%ДИ)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Пълен	41	35	37	22	19	20
Частичен	16	14	15	11	10	10

NEI = без данни за левкемия/отговор на костния мозък

¹ 114 пациенти в ХФ са имали ПХО на изходно ниво и следователно не могат да бъдат оценени за пълен хематологичен отговор.

* При един пациент липсва информация относно резистентността/поносимостта към иматиниб.

Все още няма данни за ефикасност при пациенти с ХМЛ-БК. Отделни терапевтични рамена са включени също във Фаза II проучването за изследване на Tasigna в група от пациенти в ХФ или АФ, които преди това са екстензивно лекувани с редица терапевтични схеми в това число инхибитор на тирозин киназата в допълнение към иматиниб. Проучването продължава. От тези пациенти 30/36 (83%) са резистентни или нетолерантни към лечението. При 22-ма пациенти в ХФ, оценени за ефикасност, Tasigna индуцира 32% степен на МСуR и 50% степен на ПХО. При 11 пациенти в АФ, оценени за ефикасност, лечението индуцира 36% степен на общ ХО.

След неуспех на лечение с иматиниб, са забелязани 24 различни Vcr-Abl мутации при 42% от пациентите с ХМЛ в хронична фаза и при 54% от пациентите с ХМЛ във фаза на акселерация, които са изследвани за мутации. Tasigna показва ефикасност при пациентите, които имат различни Vcr-Abl мутации свързани с резистентност към иматиниб, с изключение на T315I.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tasigna при педиатрични пациенти на възраст под 18 години при лечение на положителна за Филадельфийска хромозома хронична миелоидна левкемия (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пикова концентрация на нилотиниб се достига 3 часа след перорален прием. Абсорбцията на нилотиниб след перорално приложение е приблизително 30%. При здрави доброволци, когато Tasigna се прилага с храна, C_{max} и площта под кривата серумна концентрация-време (AUC) за нилотиниб са увеличени съответно със 112% и 82% в сравнение с условията на гладно. Приложението на Tasigna 30 минути или 2 часа след нахранване повишава бионаличността на нилотиниб съответно с 29% и 15% (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Доказана е биоеквивалентност при еднократен прием на 400 mg нилотиниб под формата на 2 капсули от 200 mg, съдържанието на всяка от които е било разтворено в една чаена лъжичка ябълково пюре и еднократен прием на 2 интактни капсули от 200 mg.

Абсорбцията на нилотиниб (относителна бионаличност) може да бъде намалена с 48% и 22% съответно при пациенти с тотална и парциална гастректомия.

Разпределение

Съотношението кръв-плазма за нилотиниб е 0,71. Свързването с плазмените протеини е приблизително 98% въз основа на експерименти *in vitro*.

Биотрансформация

Главните метаболитни пътища установени при здрави лица са окисление и хидроксилиране. Нилотиниб е основното, циркулиращо в серума, съединение. Нито един от метаболитите не допринася значимо за фармакологичната активност на нилотиниб. Нилотиниб се метаболизира главно от CYP3A4, с възможно минимално участие на CYP2C8.

Елиминиране

След еднократна доза радиомаркиран нилотиниб при здрави лица, повече от 90% от дозата се елиминира в рамките на 7 дни, главно във фецеса (94% от дозата). Неметаболизираното лекарство съставлява 69% от дозата.

Линейност / нелинейност

Експозицията на нилотиниб в стационарно състояние е доза-зависима, с по-малки от доза-пропорционалните увеличения при системна експозиция в дозови нива по-високи от 400 mg приложени като еднократна дневна доза. Дневната серумна експозиция на нилотиниб при 400 mg приложени два пъти дневно в стационарно състояние е с 35% по-висока от тази при

800 mg приложени веднъж дневно. Системната експозиция (AUC) на нилотиниб в стационарно състояние при доза от 400 mg два пъти дневно е 13,4% по-висока от тази при доза 300 mg два пъти дневно. Средните най-ниски и пикови концентрации за период от 12 месеца са били приблизително с 15,7% и 14,8% по-високи при прилагане на 400 mg два пъти дневно спрямо 300 mg два пъти дневно. Няма приложимо повишаване на експозицията на нилотиниб когато дозата е увеличена от 400 mg двукратно дневно до 600 mg двукратно дневно.

Особености при пациенти

Стационарно състояние практически се постига на 8-мия ден. Увеличението на серумната експозиция на нилотиниб между първата доза и стационарното състояние е приблизително двукратно при приложение веднъж дневно и 3,8 пъти при приложение два пъти дневно. Привидният елиминационен полуживот, оценен при проучване на фармакокинетиката при многократно прилагане веднъж дневно е приблизително 17 часа. Разликата във фармакокинетиката на нилотиниб между отделните пациенти е умерена до голяма.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нилотиниб е изследван във фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и фототоксичност.

Нилотиниб няма ефект върху ЦНС или дихателната функция. *In vitro* проучвания за безопасност по отношение на сърцето дават предклиничен сигнал за удължаване на QT интервала, въз основа на предизвикани от нилотиниб блокиране на hERG зарядите и удължаване продължителността на акционния потенциал в изолирани сърца от зайци. Не са наблюдавани ефекти при измерване на ЕКГ при кучета и маймуни лекувани до 39 седмици или при специални телеметрични проучвания при кучета.

Проучванията за токсичност при многократно прилагане при кучета, с продължителност до 4 седмици, и при маймуни *subcutis*, с продължителност до 9 месеца, показват, че черният дроб е първичният прицелен орган за токсичност на нилотиниб. Промените включват повишена активност на аланин аминотрансфразата и алкалната фосфатаза, и хистопатологични находки (главно хиперплазия/хипертрофия на синусоидални клетки или клетки на Купфер, хиперплазия на жлъчния канал и перипортална фиброза). Като цяло биохимичните промени са напълно обратими след четири седмичен период на възстановяване, а хистологичните промени показват частична обратимост. Експозицията на най-ниските дозови нива, при които се наблюдават ефекти върху черния дроб, е по-ниска от експозицията при хора при доза 800 mg/дневно. При мишки и плъхове третирани за период до 26 седмици се наблюдават само незначителни промени в черния дроб. При плъхове, кучета и маймуни се наблюдава главно обратимо повишаване на стойностите на холестерола.

Проучвания за генотоксичност при бактериални *in vitro* системи и при *in vitro* и *in vivo* системи при бозайници с и без метаболитно активиране, не показват никакви данни за мутагенен потенциал на нилотиниб.

Нилотиниб не индуцира тератогенност, но показва ембрио- и фетотоксичност в дози, които показват също и токсичност при майката. Увеличена постимплантационна загуба е наблюдавана както при проучване за фертилитет, което включва третиране и на мъжки и на женски екземпляри, така и при проучване за ембриотоксичност, което включва третиране на женски екземпляри. При проучвания за ембриотоксичност се наблюдават ембрионална смъртност и фетални ефекти (главно понижено тегло на плода, преждевременно срастване на лицевите кости (срастване на максила/зигоматикус), висцерални и скелетни вариации) при плъхове, и увеличена резорбция на фетусите и скелетни вариации при зайци. В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове майчината експозиция на нилотиниб е довела до намаляване на теглото на малките, свързано с промени в показателите за физическо развитие, както и с понижаване на показателите за размножаване и фертилитет при поколението. Експозицията на нилотиниб при женски екземпляри, при нива при които не се наблюдават нежелани реакции, обикновено е по-малка или равна на тази при хора при доза 800 mg/дневно.

В проучване по отношение на ювенилно развитие нилотиниб е прилаган перорално при млади плъхове от първата седмица след раждането до превръщането им в млади зрели индивиди (70 ден след раждането) в дози от 2, 6 и 20 mg/kg/ден. Освен стандартните показатели в проучването са оценени и показателите за развитие, както и ефектите върху ЦНС, чифтосването и фертилитета. Въз основа на редуцията на теглото и при двата пола и забавянето в отделянето на препуциума при мъжките (което може да е свързано с редуцията на теглото) е преценено, че при млади плъхове нивото, при които не се наблюдават нежелани реакции (No-Observed-Effect-Level) е 6 mg/kg/ден. Младите животни нямат по-голяма чувствителност към нилотиниб отколкото възрастните. Освен това, профилът на токсичност при младите плъхове е подобен на този при възрастните.

Не е наблюдаван ефект върху броя/подвижността на сперматозоидите или върху фертилитета при мъжки и женски плъхове до най-високата изследвана доза, която е приблизително 5 пъти препоръчаната доза при хора.

Доказано е, че нилотиниб абсорбира светлината от UV-B и UV-A спектъра, разпределя се в кожата и показва фототоксичен потенциал *in vitro*, но не са наблюдавани ефекти *in vivo*. По тази причина се счита, че рискът нилотиниб на предизвика фотосенсибилизация при пациентите е много нисък.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с нилотиниб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Лактоза монохидрат

Кросповидон

Полоксамер 188

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Печатно мастило

Шеллак

Червен железен оксид (E172)

Соев лецитин (E322)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC/Al и PA/Al/PVC/Al блистери.

Tasigna се предлага в седмични и месечни опаковки:

- Седмичната опаковка съдържа 28 капсули.
- Месечната опаковка съдържа 112 капсули (4 отделни седмични опаковки, всяка съдържаща 28 капсули).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/422/001-004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

19.11.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Преди пускане на пазара ПРУ трябва да осигури всички лекари, които възнамеряват да предписват Tasigna, и всички фармацевти, които може да отпускат Tasigna, да бъдат снабдени с информационен пакет за медицински специалист, съдържащ следното:

- Образователна брошура
- Кратка характеристика на продукта (КХП), листовка и означения върху опаковката

Основни части, които трябва да включва образователната брошура

- Кратко описание на Tasigna, нейните одобрени показания и дозировка
- Информация за сърдечния риск, свързан с употребата на Tasigna
 - че Tasigna може да предизвика удължаване на QT интервала и че Tasigna не трябва да се предписва на пациенти с риск от аритмия, особено torsade de pointes.
 - за необходимостта да се избягва едновременното преписване с други лекарства, които могат да удължат QT интервала
 - за повишено внимание при предписване на пациенти с анамнеза или рискови фактори за коронарна болест на сърцето
 - че Tasigna може да предизвика задръжка на течности, сърдечна недостатъчност и белодробен оток
- Че Tasigna се метаболизира от CYP3A4 и че мощните инхибитори или индуктори на тези ензими могат значимо да повлияят експозицията на Tasigna.
 - че инхибиторите могат да повишат потенциала от възникване на нежелани лекарствени реакции и особено удължаване на QT интервала.
 - да предупреди пациентите за лекарствата, които се отпускат без рецепта и особено за жълт кантарион.
- Необходимостта да се информират пациентите за ефектите на храната върху Tasigna
 - да не се приема храна два часа преди и един час след прием на Tasigna
 - необходимостта да се избягват храни като сок от грейпфрут, които инхибират CYP3A4 ензимите

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, която да функционира преди и докато продуктът е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извърши проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно версия 8.1 на Плана за управление на риска (ПУР), представена в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано със СНМР.

Съгласно Указание на СНМР относно Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЕДМИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tasigna 150 mg твърди капсули
Нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Една твърда капсула съдържа 150 mg нилотиниб (като хидрохлорид монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза - за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/422/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tasigna 150 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tasigna 150 mg твърди капсули
Нилотиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА МЕСЕЧНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tasigna 150 mg твърди капсули
Нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Една твърда капсула съдържа 150 mg нилотиниб (като хидрохлорид монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза - за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

112 твърди капсули
Месечна опаковка, съдържаща 4 седмични опаковки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/422/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tasigna 150 mg

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА МЕСЕЧНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tasigna 150 mg твърди капсули
Нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Една твърда капсула съдържа 150 mg нилотиниб (като хидрохлорид монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза - за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди капсули
Съставна част на месечната опаковка, съдържаща 4 седмични опаковки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/422/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tasigna 150 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЕДМИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tasigna 200 mg твърди капсули
Нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Една твърда капсула съдържа 200 mg нилотиниб (като хидрохлорид монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза - за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/422/001	PVC/PVDC/Al
EU/1/07/422/002	PA/Al/PVC/Al

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tasigna 200 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tasigna 200 mg твърди капсули
Нилотиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА МЕСЕЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tasigna 200 mg твърди капсули
Нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Една твърда капсула съдържа 200 mg нилотиниб (като хидрохлорид монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза - за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

112 твърди капсули
Месечна опаковка, съдържаща 4 междинни седмични опаковки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/422/003 PVC/PVDC/Al
EU/1/07/422/004 PA/Al/PVC/Al

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tasigna 200 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА СЕДМИЧНА ОПАКОВКА В МЕСЕЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tasigna 200 mg твърди капсули
Нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Една твърда капсула съдържа 200 mg нилотиниб (като хидрохлорид монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза - за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди капсули
Съставна част на месечната опаковка, съдържаща 4 междинни седмични опаковки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/422/003 PVC/PVDC/Al
EU/1/07/422/004 PA/Al/PVC/Al

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tasigna 200 mg

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Tasigna 150 mg твърди капсули Nilotinib (Нилотиниб)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Tasigna и за какво се използва
2. Преди да приемете Tasigna
3. Как да приемате Tasigna
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tasigna
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА TASIGNA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Какво представлява Tasigna

Tasigna е лекарство съдържащо активно вещество наречено нилотиниб.

За какво се използва Tasigna

Tasigna се използва за лечение на вид левкемия наречена хронична миелоидна левкемия, положителна за Филадельфийска хромозома (Ph-позитивна ХМЛ). ХМЛ представлява рак на кръвта, който води до образуване на прекалено много абнормни бели кръвни клетки.

Tasigna се прилага при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ.

Как действа Tasigna

При пациенти с ХМЛ, промяна в ДНК (генетичния материал) поражда сигнал, който кара организма да произвежда абнормни бели кръвни клетки. Tasigna блокира този сигнал и по този начин спира образуването на тези клетки.

Проследяване на Вашето лечение с Tasigna

По време на лечението ще се правят редовни изследвания, включително изследвания на кръвта Ви. Чрез тях ще се проследява количеството на кръвните клетки в организма Ви (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити), за да се установи как понасяте лечението с Tasigna.

Ако имате въпроси за това как действа Tasigna или защо Ви е предписана, моля обърнете се към Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕМЕ TASIGNA

Спазвайте внимателно всички инструкции на лекаря. Те могат да се различават от общата информация, съдържаща се в тази листовка.

Не приемайте Tassigna

- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към нилотиниб или към някоя от останалите съставки на Tassigna, изброени в края на тази листовка.

Ако считате, че може да сте алергични, информирайте Вашия лекар **преди да приемете Tassigna**.

Обърнете специално внимание при употребата на Tassigna

- ако имате **сърдечно заболяване**, като променен електрически сигнал наречен “удължаване на QT интервала”.
- ако провеждате **лечение с лекарства**, които повлияват ритъма на сърцето (антиаритмични) или черния дроб (вж. **Прием на други лекарства**).
- ако страдате от липса на калий или магнезий.
- ако сте лекувани с лекарство от групата на антрациклините (често използвани при лечение на левкемия).
- ако имате заболяване на черния дроб или панкреаса.

Ако някое от тези състояния се отнася за Вас, уведомете Вашия лекар.

По време на лечение с Tassigna

- ако припаднете (загубите съзнание) или имате неправилен сърдечен ритъм докато сте на лечение с Tassigna, **информирайте Вашия лекар незабавно**, тъй като това може да е признак на сериозно сърдечно заболяване. Удълженият QT интервал и неправилният сърдечен ритъм могат да доведат до настъпване на внезапна смърт. Има съобщения за нечести случаи на внезапна смърт при пациенти, лекувани с Tassigna.

Прием на други лекарства

Tassigna може да взаимодейства с някои други лекарства.

Моля, **преди да приемете Tassigna**, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без рецепта. В частност, това включва:

- антиаритмични лекарства – използвани за лечение на неправилен сърдечен ритъм;
- хлорохин, халофантрин, кларитромицин, халоперидол, метадон, моксифлоксацин – лекарства, които биха могли да имат нежелан ефект върху функцията на сърцето;
- кетоконазол, интраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин – използвани за лечение на инфекции;
- ритонавир – лекарство от групата на протеазните инхибитори, използвано за лечение на вируса на СПИН;
- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин – използвани за лечение на епилепсия;
- рифампицин – използван за лечение на туберкулоза;
- жълт кантарион – растителен продукт, който се използва за лечение на депресия и други състояния (също известен като *Hypericum perforatum*);
- мидазолам – използван за намаляване на тревожността преди операция;
- варфарин – използван за лечение на нарушения в съсирването на кръвта (като кръвни съсиреци или тромбози);
- астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ерготаминови алкалоиди (ерготамин, дихидроерготамин).

Тези лекарства трябва да се избягват, докато провеждате лечение с Tassigna. Ако приемате някое от тях, Вашият лекар може да Ви предпише други алтернативни лекарства.

Също така, трябва да съобщите на Вашия лекар, ако **приемате Tasigna** и Ви е предписано ново лекарство, което преди не сте приемали по време на лечение с Tasigna.

Прием на Tasigna с храни и напитки

- **Не приемайте Tasigna с храна.** Приемайте капсулите поне 2 часа след каквато и да е храна и изчакайте поне 1 час преди да започнете да се храните отново. За повече информация, вижте “Кога да приемате Tasigna” в точка 3.
- Не пийте сок от грейпфрут и не яжте грейпфрути. Това може да увеличи количеството на Tasigna в кръвта до ниво, при което е възможно да Ви навреди.

Ако не можете да преглътнете капсулите, може да разтворите съдържанието на всяка капсула в една чаена лъжичка ябълково пюре и да го приемете незабавно. **Не използвайте повече от една чаена лъжичка ябълково пюре за отделните капсули и не използвайте друг вид храна освен ябълково пюре.**

По-възрастни хора (на/над 65 години)

Tasigna може да се използва от пациенти на възраст на/над 65 години в същите дози както и при останалите възрастни.

Бременност и кърмене

- **Tasigna не се препоръчва по време на бременност** освен в случай на категорична необходимост. Ако сте бременна или предполагате, че може да сте бременна, кажете на Вашия лекар, който ще обсъди с Вас дали можете да продължите да приемате Tasigna по време на бременността.
- **На жени, които е възможно да забременеят** се препоръчва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението.
- **Кърменето** по време на лечение с Tasigna **не се препоръчва**. Ако кърмите, кажете на Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ако след приема на Tasigna получите нежелани реакции (като замаяност и нарушения в зрението) с потенциално влияние върху способността за безопасно шофиране или работа с инструменти или машини, трябва да се въздържате от тези дейности, докато реакцията отmine.

Важна информация относно някои от съставките на Tasigna

Това лекарство съдържа лактоза (известна също като млечна захар). Ако Ви е казано от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ TASIGNA

Винаги приемайте Tasigna точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Tasigna да приемете

- Началната доза е 600 mg дневно. Тази доза се постига чрез приемане на две капсули по 150 mg два пъти дневно.

Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза в зависимост от това, как се повлиявате от лечението.

Кога да приемете Tasigna

Приемайте капсулите:

- два пъти дневно (приблизително на всеки 12 часа);
- поне 2 часа след каквато и да е хранене;
- след това изчакайте 1 час преди да се храните отново.

Ако имате въпроси относно това, кога да приемате Tasigna, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Приемът на Tasigna по едно и също време всеки ден ще Ви помогне да запомните кога да приемате капсулите.

Как да приемате Tasigna

- Поглъщайте капсулите цели с вода.
- Не приемайте никаква храна едновременно с капсулите.
- Не отваряйте капсулите, освен ако Ви е невъзможно да ги преглътнете цели. В такъв случай може да разтворите съдържанието на всяка капсула в една чаена лъжичка ябълково пюре и да го приемете незабавно. Не използвайте повече от една чаена лъжичка ябълково пюре за отделните капсули и не използвайте друг вид храна освен ябълково пюре.

Колко дълго да приемате Tasigna

Продължавайте да приемате Tasigna всеки ден толкова дълго, колкото Ви е казал Вашия лекар. Това е дългосрочно лечение. Вашият лекар редовно ще проследява състоянието Ви, за да провери дали лечението има желаните ефекти.

Ако имате въпроси по отношение на това колко дълго да приемате Tasigna, попитайте Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tasigna

Ако сте приели повече от необходимата доза Tasigna, или ако някой друг случайно приеме Вашите капсули, незабавно се свържете за съвет с лекар или с болница. Покажете им опаковката с капсулите и листовката. Може да се наложи медицинско лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Tasigna

Ако сте пропуснали доза, приемете следващата си доза така както е назначено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите капсули.

Ако сте спрели приема на Tasigna

Не спирайте приема на Tasigna, докато Вашия лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Tasigna може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени и обикновено изчезват след няколко дни до няколко седмици от лечението.

Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни.

Тези нежелани реакции са чести, нечести или са съобщени при много малко пациенти.

- бързо покачване на телесното тегло, подуване на ръцете, глезените, ходилата или лицето (признаци на задръжка на вода)
- гръдна болка, високо артериално налягане, неправилен сърдечен ритъм, синьо оцветяване на устните, езика или кожата (признаци на сърдечни заболявания)
- затруднено дишане, кашлица, хрипове, подуване на ходилата или краката (признаци на белодробни заболявания)

- висока температура, лесно образуване на синини, чести инфекции (признаци на кръвни заболявания)
- замъглено зрение, загуба на зрение, кръвоизлив в окото (признаци на заболявания на очите)
- подуване и болка в една част от тялото (признаци на образуване на тромб във вена)
- коремна болка, гадене, запек, подуване на корема (признаци на стомашно-чревни заболявания)
- силна болка в горната част на корема (признак на панкреатит)
- пожълтяване на кожата и очите, гадене, липса на апетит, светло оцветяване на урината (признаци на заболяване на черния дроб)
- обрив, болезнени червени бучки, болка в ставите и мускулите (признаци на заболявания на кожата)
- много силна жажда, голямо количество отделена урина, повишен апетит при намаляване на телесното тегло, уморяемост (признаци на високи стойности на кръвната захар)

Ако получите някоя от описаните нежелани реакции, **незабавно уведомете Вашия лекар.**

Някои нежелани реакции са много чести (могат да засегнат повече от 10 на всеки 100 пациенти)

- главоболие
- уморяемост
- мускулна болка
- сърбеж, обрив, уртикария

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар.

Някои нежелани реакции са чести (могат да засегнат между 1 и 10 на всеки 100 пациенти)

- диария, повръщане, коремен дискомфорт, стомашен дискомфорт след нахранване, газове, подуване или балониране на корема
- костни болки, болки в ставите, мускулни спазми, болка в крайниците, болка в гърба
- възпаление на очите, подуване, секреция, сърбеж или зачервяване, сухота в очите (признаци на заболявания на очите)
- зачервяване на кожата, суха кожа, акне, брадавици, намалена чувствителност на кожата
- загуба на апетит, увеличаване на теглото
- косопад
- безсъние
- нощни изпотявания, засилено изпотяване, горещи вълни
- замаяност, световъртеж
- палпитации (усещане за сърцебиене)

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар.

Някои нежелани реакции са нечести (могат да засегнат по-малко от 1 на всеки 100 пациенти)

- кожна болка
- подуване на клепачите
- нарушаване на вкуса
- кръвене от носа
- тревожност
- грипозни симптоми
- мравучкане или изтръпване
- зрителни нарушения

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар.

Следните други нежелани реакции са съобщени при много малко от пациентите лекувани с Tasigna:

- загуба на паметта, промени в настроението или депресивно настроение, липса на енергия, общо неразположение
- млечница, бактериална инфекция на кожата
- образуване на мехури, кожна киста, мазна кожа, изтъняване на кожата, тъмни петна по кожата, промяна в цвета на кожата
- повишена чувствителност на кожата
- чувствителност на зъбите, кървене, чувствителност или разрастване на венците
- хрема или запушен нос, кихане
- сухота в устата, възпалено гърло, афти в устата
- треперене
- болка или зачервяване на очите, болка, сърбеж на клепачите
- болезненост и оток на ставите (подагра), мускулна слабост, болка от едната страна на тялото
- безсъзнание
- затруднено или болезнено уриниране, засилени позиви за уриниране
- често уриниране, необичаен цвят на урината
- хемороиди
- усещане за тежест в гърдите, тежки менструации, подуване на зърната
- усещане за горещина
- нарушения в апетита, намаляване на теллото
- силно главоболие често пъти съпроводено от гадене, повръщане и чувствителност към светлина
- киселини
- уголемяване на гърдите при мъже

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар.

По време на лечението с Tasigna може да получите отклонения в някои от кръвните показатели, като понижаване на броя на кръвните клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и кръвни плочици), повишаване на нивата на серумната липаза или амилаза (панкреатична функция), повишени нива на билирубин в кръвта (чернодробна функция) или повишени нива на креатинин в кръвта (бъбречна функция).

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ TASIGNA

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Tasigna след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Да не се използва опаковка, която е повредена или показва признаци на фалшификация.
- Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Tasigna

- Активното вещество е: нилотиниб. Всяка капсула съдържа 150 mg нилотиниб (като хидрохлорид монохидрат).
- Другите съставки са: лактоз монохидрат, кросповидон, полуксамер 188, колоиден безводен силициев диоксид и магнезиев стеарат. Капсулата е съставена от желатин, титанов диоксид (E171), червен и жълт железен оксид (E172) и шеллак и черен железен оксид (E172) за отпечатване на надписа.

Как изглежда Tasigna и какво съдържа опаковката

Tasigna се предлага под формата на твърди капсули. Капсулите са червени. На всяка капсула има черен надпис (“NVR/BCR”).

Tasigna се предлага в седмични или месечни опаковки:

- Седмичната опаковка съдържа 28 капсули (7-дневни блистери, всеки от които съдържа 4 капсули).
- Месечната опаковка съдържа 112 капсули (4 отделни седмични опаковки, всяка от които съдържа 28 капсули).

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Тел.: +36 1 457 65 00

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

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 22 550 8888

Portugal

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

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>. Там са посочени и линкове към други уебсайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Tasigna 200 mg твърди капсули Nilotinib (Нилотиниб)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Tasigna и за какво се използва
2. Преди да приемете Tasigna
3. Как да приемате Tasigna
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tasigna
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА TASIGNA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Какво представлява Tasigna

Tasigna е лекарство съдържащо активно вещество наречено нилотиниб.

За какво се използва Tasigna

Tasigna се използва за лечение на вид левкемия наречена хронична миелоидна левкемия, положителна за Филадельфийска хромозома (Ph-позитивна ХМЛ). ХМЛ представлява рак на кръвта, който води до образуване на прекалено много абнормни бели кръвни клетки.

Tasigna се прилага при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ или при пациенти с ХМЛ, които вече не се повлияват от предшестващо лечение, включващо иматиниб. Също така се прилага при пациенти, които имат сериозни нежелани реакции от предшестващото лечение и поради това не могат да го продължат.

Как действа Tasigna

При пациенти с ХМЛ, промяна в ДНК (генетичния материал) поражда сигнал, който кара организма да произвежда абнормни бели кръвни клетки. Tasigna блокира този сигнал и по този начин спира образуването на тези клетки.

Проследяване на Вашето лечение с Tasigna

По време на лечението ще се правят редовни изследвания, включително изследвания на кръвта Ви. Чрез тях ще се проследява количеството на кръвните клетки в организма Ви (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити), за да се установи как понасяте лечението с Tasigna.

Ако имате въпроси за това как действа Tasigna или защо Ви е предписана, моля обърнете се към Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ TASIGNA

Спазвайте внимателно всички инструкции на лекаря. Те могат да се различават от общата информация, съдържаща се в тази листовка.

Не приемайте Tassigna

- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към нилотиниб или към някоя от останалите съставки на Tassigna, изброени в края на тази листовка.

Ако считате, че може да сте алергични, информирайте Вашия лекар **преди да приемете Tassigna**.

Обърнете специално внимание при употребата на Tassigna

- ако имате **сърдечно заболяване**, като променен електрически сигнал наречен “удължаване на QT интервала”.
- ако провеждате **лечение с лекарства**, които повлияват ритъма на сърцето (антиаритмични) или черния дроб (вж. **Прием на други лекарства**).
- ако страдате от липса на калий или магнезий.
- ако сте лекувани с лекарство от групата на антрациклините (често използвани при лечение на левкемия).
- ако имате заболяване на черния дроб или панкреаса.

Ако някое от тези състояния се отнася за Вас, уведомете Вашия лекар.

По време на лечение с Tassigna

- ако припаднете (загубите съзнание) или имате неправилен сърдечен ритъм докато сте на лечение с Tassigna, **информирайте Вашия лекар незабавно**, тъй като това може да е признак на сериозно сърдечно заболяване. Удълженият QT интервал и неправилният сърдечен ритъм могат да доведат до настъпване на внезапна смърт. Има съобщения за нечести случаи на внезапна смърт при пациенти, лекувани с Tassigna.

Прием на други лекарства

Tassigna може да взаимодейства с някои други лекарства.

Моля, **преди да приемете Tassigna**, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без рецепта. В частност, това включва:

- антиаритмични лекарства – използвани за лечение на неправилен сърдечен ритъм;
- хлорохин, халофантрин, кларитромицин, халоперидол, метадон, моксифлоксацин – лекарства, които биха могли да имат нежелан ефект върху функцията на сърцето;
- кетоконазол, интраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин – използвани за лечение на инфекции;
- ритонавир – лекарство от групата на протеазните инхибитори, използвано за лечение на вируса на СПИН;
- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин – използвани за лечение на епилепсия;
- рифампицин – използван за лечение на туберкулоза;
- жълт кантарион – растителен продукт, който се използва за лечение на депресия и други състояния (също известен като *Hypericum perforatum*);
- мидазолам – използван за намаляване на тревожността преди операция;
- варфарин – използван за лечение на нарушения в съсирването на кръвта (като кръвни съсиреци или тромбози);
- астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ерготаминови алкалоиди (ерготамин, дихидроерготамин).

Тези лекарства трябва да се избягват, докато провеждате лечение с Tassigna. Ако приемате някое от тях, Вашият лекар може да Ви предпише други алтернативни лекарства.

Също така, трябва да съобщите на Вашия лекар, ако **приемате Tasigna** и Ви е предписано ново лекарство, което преди не сте приемали по време на лечение с Tasigna.

Прием на Tasigna с храни и напитки

- **Не приемайте Tasigna с храна.** Приемайте капсулите поне 2 часа след каквато и да е храна и изчакайте поне 1 час преди да започнете да се храните отново. За повече информация, вижте “Кога да приемате Tasigna” в точка 3.
- Не пийте сок от грейпфрут и не яжте грейпфрути. Това може да увеличи количеството на Tasigna в кръвта до ниво, при което е възможно да Ви навреди.

Ако не можете да преглътнете капсулите, може да разтворите съдържанието на всяка капсула в една чаена лъжичка ябълково пюре и да го приемете незабавно. **Не използвайте повече от една чаена лъжичка ябълково пюре за отделните капсули и не използвайте друг вид храна освен ябълково пюре.**

По-възрастни хора (на/над 65 години)

Tasigna може да се използва от пациенти на възраст на/над 65 години в същите дози както и при останалите възрастни.

Бременност и кърмене

- **Tasigna не се препоръчва по време на бременност** освен в случай на категорична необходимост. Ако сте бременна или предполагате, че може да сте бременна, кажете на Вашия лекар, който ще обсъди с Вас дали можете да продължите да приемате Tasigna по време на бременността.
- **На жени, които е възможно да забременеят** се препоръчва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението.
- **Кърменето** по време на лечение с Tasigna **не се препоръчва**. Ако кърмите, кажете на Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ако след приема на Tasigna получите нежелани реакции (като замаяност и нарушения в зрението) с потенциално влияние върху способността за безопасно шофиране или работа с инструменти или машини, трябва да се въздържате от тези дейности, докато реакцията отmine.

Важна информация относно някои от съставките на Tasigna

Това лекарство съдържа лактоза (известна също като млечна захар). Ако Ви е казано от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ TASIGNA

Винаги приемайте Tasigna точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Tasigna да приемете

- Началната доза е 800 mg дневно. Тази доза се постига чрез приемане на две капсули по 200 mg два пъти дневно.

Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза в зависимост от това, как се повлиявате от лечението.

Кога да приемете Tasigna

Приемайте капсулите:

- два пъти дневно (приблизително на всеки 12 часа);
- поне 2 часа след каквато и да е хранене;
- след това изчакайте 1 час преди да се храните отново.

Ако имате въпроси относно това, кога да приемате Tasigna, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Приемът на Tasigna по едно и също време всеки ден ще Ви помогне да запомните кога да приемате капсулите.

Как да приемате Tasigna

- Поглъщайте капсулите цели с вода.
- Не приемайте никаква храна едновременно с капсулите.
- Не отваряйте капсулите освен ако Ви е невъзможно да ги преглътнете цели. В такъв случай може да разтворите съдържанието на всяка капсула в една чаена лъжичка ябълково пюре и да го приемете незабавно. Не използвайте повече от една чаена лъжичка ябълково пюре за отделните капсули и не използвайте друг вид храна освен ябълково пюре.

Колко дълго да приемате Tasigna

Продължавайте да приемате Tasigna всеки ден толкова дълго, колкото Ви е казал Вашия лекар. Това е дългосрочно лечение. Вашият лекар редовно ще проследява състоянието Ви, за да провери дали лечението има желания ефект.

Ако имате въпроси по отношение на това колко дълго да приемате Tasigna, попитайте Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tasigna

Ако сте приели повече от необходимата доза Tasigna, или ако някой друг случайно приеме Вашите капсули, незабавно се свържете за съвет с лекар или с болница. Покажете им опаковката с капсулите и листовката. Може да се наложи медицинско лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Tasigna

Ако сте пропуснали доза, приемете следващата си доза така както е назначено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите капсули.

Ако сте спрели приема на Tasigna

Не спирайте приема на Tasigna, докато Вашия лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Tasigna може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени и обикновено изчезват след няколко дни до няколко седмици от лечението.

Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни.

Тези нежелани реакции са чести, нечести или са съобщени при много малко пациенти.

- бързо покачване на телесното тегло, подуване на ръцете, глезените, ходилата или лицето (признаци на задръжка на вода)
- гръдна болка, високо артериално налягане, неправилен сърдечен ритъм, синьо оцветяване на устните, езика или кожата (признаци на сърдечни заболявания)
- затруднено дишане, кашлица, хрипове, подуване на ходилата или краката (признаци на белодробни заболявания)

- висока температура, лесно образуване на синини, чести инфекции (признаци на кръвни заболявания)
- слабост или парализа на крайниците или лицето, затруднения в говора, тежко главоболие, виждане, усещане или чуване на несъществуващи неща (признаци на заболявания на нервната система)
- жажда, суха кожа, раздразнителност, тъмна урина, намалено количество на отделената урина (признаци на заболявания на бъбреците)
- замъглено зрение, загуба на зрение, кръвоизлив в окото (признаци на заболявания на очите)
- подуване и болка в една част от тялото (признаци на образуване на тромб във вена)
- коремна болка, гадене, повръщане на кръв, черни изпражнения, запек, подуване на корема (признаци на стомашно-чревни заболявания)
- силна болка в горната част на корема (признак на панкреатит)
- пожълтяване на кожата и очите, гадене, липса на апетит, светло оцветяване на урината (признаци на заболяване на черния дроб)
- обрив, болезнени червени бучки, болка в ставите и мускулите (признаци на заболявания на кожата)
- много силна жажда, голямо количество отделена урина, повишен апетит при намаляване на телесното тегло, уморяемост (признаци на високи стойности на кръвната захар)
- ускорено сърцебиене, изпъкване на очите, загуба на тегло, подутина в предната част на шията (признаци на свръхактивна щитовидна жлеза)

Ако получите някоя от описаните нежелани реакции, **незабавно уведомете Вашия лекар.**

Някои нежелани реакции са много чести (могат да засегнат повече от 10 на 100 пациенти)

- диария
- главоболие
- уморяемост
- мускулна болка
- сърбеж, обрив, уртикария

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар.

Някои нежелани реакции са чести (могат да засегнат между 1 и 10 на 100 пациенти)

- повръщане, стомашен дискомфорт, стомашен дискомфорт след нахранване, газове, подуване или балониране на корема
- костни болки, болки в ставите, мускулни спазми
- болка, включително болка в гърба, болка във врата и болка в крайниците
- възпаление на очите, подуване, секреция, сърбеж или зачервяване, сухота в очите (признаци на заболявания на очите)
- зачервяване на кожата, суха кожа, акне, брадавици, намалена чувствителност на кожата
- загуба на апетит, намаляване или увеличаване на теглото
- косопад
- безсъние, депресия
- нощни изпотявания, засилено изпотяване, горещи вълни
- замаяност, общо чувство за неразположение световъртеж
- мравучкане или изтръпване
- промяна на гласа
- кръвотечение от носа
- често уриниране
- палпитации (усещане за сърцебиене)

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар.

Някои нежелани реакции са нечести (могат да засегнат по-малко от 1 на 100 пациенти)

- повишена чувствителност на кожата, кожна болка
- подуване на клепачите
- сухота в устата, възпалено гърло, афти в устата, нарушаване на вкуса
- киселини
- болка в областта на гърдите
- повишен апетит
- тревожност, нарушено внимание
- затруднение и болка при уриниране, засилени позиви за уриниране
- неспособност за постигане и задържане на ерекция
- уголемяване на гърдите при мъже
- грипоподобни симптоми, мускулна слабост
- треперене
- намалена острота на зрението
- силно главоболие, често съпътствано от гадене, повръщане и чувствителност към светлина
- зрителни нарушения
- млечница в устата и влагалището
- болка или дискомфорт отстрани на тялото
- мускулна и ставна скованост
- безсъзнание
- повишаване на телното, усещане за студ

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар.

Следните други нежелани реакции са съобщени при много малко от пациентите лекувани с Tasigna:

- объркване, дезориентация, загуба на паметта, промени в настроението, липса на енергия
- бактериална инфекция на кожата
- образуване на мехури, кожна киста, мазна кожа, изтъняване на кожата, тъмни петна по кожата, промяна в цвета на кожата
- чувствителност на зъбите, кървене, чувствителност или разрастване на венците
- хрема или запушване на носа, кихане
- зачервяване и/или подуване и евентуално белене на кожата на дланите и ходилата (така наречения синдром ръка-крак)
- повишена чувствителност на очите или кожата към светлина
- болка или зачервяване на очите, болка, сърбеж на клепачите
- намаление на слуха, болка в ушите, шум (звънене) в ушите
- болезненост и оток на ставите (подагра)
- кръв в урината, необичайно оцветяване на урината, незадържане на урина
- хемороиди
- усещане за тежест в гърдите, тежки менструации, подуване на зърната
- усещане за горещина.

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар.

По време на лечението с Tasigna може да получите отклонения в някои от кръвните показатели, като понижаване на броя на кръвните клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и кръвни плочици), повишаване на нивата на серумната липаза или амилаза (панкреатична функция), повишени нива на билирубин в кръвта (чернодробна функция) или повишени нива на креатинин в кръвта (бъбречна функция).

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ TASIGNA

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Tasigna след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Да не се използва опаковка, която е повредена или показва признаци на фалшификация.
- Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Tasigna

- Активното вещество е: нилотиниб. Всяка капсула съдържа 200 mg нилотиниб (като хидрохлорид монохидрат).
- Другите съставки са: лактоз монохидрат, кросповидон, полоксамер 188, колоиден безводен силициев диоксид и магнезиев стеарат. Капсулата е съставена от желатин, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и шеллак, червен железен оксид (E172) и соев лецитин (E322) за отпечатване на надписа.

Как изглежда Tasigna и какво съдържа опаковката

Tasigna се предлага под формата на твърди капсули. Капсулите са светложълти. На всяка капсула има червен надпис ("NVR/TKI").

Tasigna се предлага в седмични или месечни опаковки:

- Седмичната опаковка съдържа 28 капсули.
- Месечната опаковка съдържа 112 капсули (4 отделни седмични опаковки, всяка от които съдържа 28 капсули).

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
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

Novartis Pharma Services Inc.
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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

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 22 550 8888

Portugal

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

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>. Там са посочени и линкове към други уебсайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.