

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tasigna 50 mg kapsułki twarde
Tasigna 200 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tasigna 50 mg kapsułki twarde

Jedna twarda kapsułka zawiera 50 mg nilotynibu (w postaci jednowodnego chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna kapsułka twarda zawiera 39,03 mg laktozy jednowodnej.

Tasigna 200 mg kapsułki twarde

Jedna twarda kapsułka zawiera 200 mg nilotynibu (w postaci jednowodnego chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna kapsułka twarda zawiera 156,11 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Tasigna 50 mg kapsułki twarde

Proszek barwy białej do żółtawej, w twardych żelatynowych kapsułkach rozmiaru 4, o jasnożółtym nieprzezroczystym korpusie i czerwonym, nieprzezroczystym wieczku, z czarnym nadrukiem „NVR/ABL” umieszczonym promieniście na wieczku.

Tasigna 200 mg kapsułki twarde

Proszek barwy białej do żółtawej, w jasnożółtych twardych nieprzezroczystych żelatynowych kapsułkach rozmiaru 0, z czerwonym nadrukiem „NVR/TKI” wzdłuż osi.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Tasigna jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej,
- pacjentów dorosłych z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności u pacjentów z CML w przełomie blastycznym,
- dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z CML.

Dawkowanie

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

W razie pominięcia dawki, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale kolejną przepisaną dawkę przyjąć o zwykłej porze.

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z CML z chromosomem Philadelphia

Zalecana dawka produktu leczniczego:

- 300 mg dwa razy na dobę u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej,
- 400 mg dwa razy na dobę u pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, z nietolerancją lub opornością na uprzednie leczenie.

Dla dawki 300 mg podawanej dwa razy na dobę dostępne są kapsułki twarde po 150 mg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia

Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest ustalane indywidualnie i zależy od powierzchni ciała pacjenta (mg/m² pc.). Zalecana dawka nilotynibu wynosi 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 50 mg (nie przekraczając maksymalnej dawki pojedynczej wynoszącej 400 mg) (patrz Tabela 1). Aby uzyskać żadaną dawkę, można łączyć kapsułki twarde Tasigna o różnej mocy.

Brak jest doświadczenia w leczeniu dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 10 lat z nowo rozpoznaną chorobą i istnieją ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu.

Tabela 1 Schemat dawkowania nilotynibu w dawce 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży

Powierzchnia ciała	Dawka w mg (dwa razy na dobę)
Do 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥1,64 m ²	400 mg

Dorośli pacjenci z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, którzy byli leczeni nilotynibem w terapii pierwszego rzutu i którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (MR4,5)

Można rozważyć zakończenie leczenia u spełniających kryteria dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia (Ph+), którzy byli leczeni nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 3 lata, jeśli głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed zakończeniem leczenia. Zakończenie leczenia nilotynibem powinno być inicjowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z CML (patrz punkty 4.4 i 5.1).

U spełniających kryteria pacjentów, którzy zakończą leczenie nilotynibem, konieczne jest

comiesięczne monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozmazem przez jeden rok, następnie co 6 tygodni w drugim roku, a później co 12 tygodni. Monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL musi być wykonywane za pomocą ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnych w Skali Międzynarodowej (IS) o czułości przynajmniej MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\% IS$).

U pacjentów, którzy utracą MR4 ($MR4=BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%IS$), ale nie utracą MMR ($MMR=BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%IS$) w fazie bez leczenia, poziom transkryptów BCR-ABL należy monitorować co 2 tygodnie aż do chwili, gdy poziom BCR-ABL powróci do zakresu pomiędzy MR4 a MR4,5. Pacjenci, którzy utrzymują poziom BCR-ABL pomiędzy MMR a MR4 w minimum 4 kolejnych pomiarach mogą wrócić do pierwotnego harmonogramu monitorowania.

Pacjenci, którzy utracą MMR, muszą wznowić leczenie w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. Leczenie nilotynibem należy wznowić w dawce 300 mg dwa razy na dobę lub w zmniejszonej dawce wynoszącej 400 mg raz na dobę, jeśli przed zakończeniem leczenia u pacjenta zmniejszono dawkę. U pacjentów wznawiających leczenie nilotynibem należy monitorować poziom transkryptów BCR-ABL co miesiąc aż do ponownego stwierdzenia MMR, a następnie co 12 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dorośli pacjenci z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (MR4,5) podczas leczenia nilotynibem po wcześniejszym leczeniu imatynibem

Można rozważyć zakończenie leczenia u spełniających kryteria dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia (Ph+), którzy byli leczeni nilotynibem przez co najmniej 3 lata, jeśli głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed zakończeniem leczenia. Zakończenie leczenia nilotynibem powinno być inicjowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z CML (patrz punkty 4.4 i 5.1).

U spełniających kryteria pacjentów, którzy zakończą leczenie nilotynibem, konieczne jest comiesięczne monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozmazem przez jeden rok, następnie co 6 tygodni w drugim roku, a później co 12 tygodni. Monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL musi być wykonywane za pomocą ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnych w Skali Międzynarodowej (IS) o czułości przynajmniej MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\% IS$).

Pacjenci z potwierdzoną utratą MR4 ($MR4=BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%IS$) w fazie bez leczenia (dwa kolejne pomiary wykonywane w odstępie co najmniej 4 tygodni wykazujące utratę MR4) lub utratą większej odpowiedzi molekularnej ($MMR=BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%IS$) muszą wznowić leczenie w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. Leczenie nilotynibem należy wznowić w dawce 300 mg lub 400 mg dwa razy na dobę. U pacjentów wznawiających leczenie nilotynibem należy monitorować poziom transkryptów BCR-ABL co miesiąc aż do ponownego stwierdzenia wcześniej występującej większej odpowiedzi molekularnej lub MR4, a następnie co 12 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie lub zmiana dawki

Jeśli wystąpi toksyczność dotycząca układu krwiotwórczego (neutropenia, trombocytopenia) niezwiązana z chorobą podstawową - białaczką - może być konieczne zaprzestanie podawania produktu Tasigna przez pewien czas i (lub) zmniejszenie podawanej dawki (patrz Tabela 2).

Tabela 2 Dostosowanie dawki w razie wystąpienia neutropenii i trombocytopenii

Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, dawka 300 mg dwa razy na dobę oraz CML w fazie przewlekłej z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu dawka 400 mg dwa razy na dobę	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Leczenie nilotynibem należy przerwać i kontrolować morfologię krwi.2. W ciągu dwóch tygodni należy ponownie podjąć leczenie poprzednią dawką, jeśli ANC $>1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $>50 \times 10^9/l$.3. Jeśli liczba krwinek utrzymuje się na niskim poziomie, może być konieczne zmniejszenie dawki do 400 mg raz na dobę.
Dorośli pacjenci z CML w fazie akceleracji z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu dawka 400 mg dwa razy na dobę	ANC* $<0,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Leczenie nilotynibem należy przerwać i kontrolować morfologię krwi.2. W ciągu dwóch tygodni należy ponownie podjąć leczenie uprzednio stosowaną dawką, jeśli ANC $>1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $>20 \times 10^9/l$.3. Jeśli liczba krwinek utrzymuje się na niskim poziomie, może być konieczne zmniejszenie dawki do 400 mg raz na dobę.
Dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, dawka 230 mg/m ² pc. dwa razy na dobę oraz CML w fazie przewlekłej z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu dawka 230 mg/m ² pc. dwa razy na dobę.	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Leczenie nilotynibem należy przerwać i kontrolować morfologię krwi.2. W ciągu dwóch tygodni należy ponownie podjąć leczenie poprzednią dawką, jeśli ANC $>1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $>75 \times 10^9/l$.3. Jeśli liczba krwinek utrzymuje się na niskim poziomie, może być konieczne zmniejszenie dawki do 230 mg/m² pc. raz na dobę.4. Jeśli zdarzenie wystąpi po zmniejszeniu dawki, należy rozważyć zakończenie leczenia.

* ANC = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. absolute neutrophil count)

Jeśli wystąpi umiarkowana lub ciężka, klinicznie istotna toksyczność nie dotycząca układu krwiotwórczego, należy przerwać podawanie produktu leczniczego, a pacjenci powinni być monitorowani i odpowiednio leczeni. Jeśli uprzednio podawana dawka wynosiła 300 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej lub 400 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji i z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu, lub 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży, podawanie leku można wznowić w dawce 400 mg raz na dobę u pacjentów dorosłych oraz w dawce 230 mg/m² pc. raz na dobę u dzieci i młodzieży, gdy objawy toksyczności ustąpią. Jeśli wcześniej podawano dawkę 400 mg raz na dobę u pacjentów dorosłych lub 230 mg/m² pc. raz na dobę u dzieci i młodzieży, leczenie należy zakończyć. Jeżeli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki do dawki początkowej 300 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej lub do 400 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów

z CML z opornością lub nietolerancją na leczenie imatynibem, w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, lub do 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży.

Zwiększona aktywność lipazy w surowicy. Jeśli nastąpi zwiększenie aktywności lipazy do stopnia 3-4, dawkę u pacjentów dorosłych należy zmniejszyć do 400 mg podawanych raz na dobę lub przerwać podawanie leku. U dzieci i młodzieży leczenie należy przerwać do czasu, gdy wartości aktywności lipazy powrócą do stopnia ≤1. Następnie, jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, leczenie można wznowić w dawce 230 mg/m² pc. raz na dobę. Jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. raz na dobę, leczenie należy zakończyć. Aktywność lipazy w surowicy należy oznaczać co miesiąc lub jeśli zaistnieją wskazania kliniczne (patrz punkt 4.4).

Zwiększone stężenie bilirubiny i zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych. Jeśli nastąpi zwiększenie stężenia bilirubiny do stopnia 3-4 oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych do stopnia 3-4 u pacjentów dorosłych, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg podawanych raz na dobę lub przerwać podawanie leku. W przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny stopnia ≥2 lub zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych stopnia ≥3 u dzieci i młodzieży, leczenie należy przerwać do czasu, gdy wartości powrócą do stopnia ≤1. Następnie, jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, leczenie można wznowić w dawce 230 mg/m² pc. raz na dobę. Jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. raz na dobę, a powrót do stopnia ≤1 trwa dłużej niż 28 dni, leczenie należy zakończyć. Stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych należy oznaczać co miesiąc lub jeśli zaistnieją wskazania kliniczne.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Około 12% pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej biorących udział w badaniu III fazy i około 30% pacjentów z CML w fazie przewlekłej i w fazie akceleracji, z opornością lub nietolerancją imatynibu, biorących udział w badaniu klinicznym II fazy, było w wieku 65 lat lub starszych. Nie zaobserwowano większych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a osobami dorosłymi w wieku 18 do 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ nilotynib i jego metabolity nie są wydalane z moczem, nie przewiduje się zmniejszenia całkowitego klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby mają niewielki wpływ na farmakokinetykę nilotynibu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki. Jednakże podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia serca

Wykluczano z udziału w badaniach klinicznych pacjentów z niewyrównaną lub znaczącą chorobą serca (np. z przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą lub klinicznie istotną bradykardią). Należy zachować ostrożność u pacjentów z istotnymi zaburzeniami serca (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia nilotynibem zgłaszano przypadki zwiększenia całkowitego stężenia cholesterolu w surowicy (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem, a także po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać lipidogram, który należy powtarzać co najmniej raz w roku podczas długotrwałego leczenia.

Podczas leczenia nilotynibem zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem należy oznaczyć stężenie glukozy we krwi i monitorować je podczas leczenia.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Tasigna u dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, w wieku od 2 do mniej niż 18 lat (patrz punkt 4.8 i 5.2). Brak jest doświadczenia u dzieci w wieku poniżej 2 lat oraz u dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego. Nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 10 lat z nowo rozpoznaną chorobą i istnieją ograniczone dane u dzieci w wieku poniżej 6 lat z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tasigna należy przyjmować dwa razy na dobę co około 12 godzin i nie należy przyjmować go z jedzeniem. Kapsułki twarde należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy spożywać żadnych posiłków na 2 godziny przed przyjęciem dawki i przynajmniej jedną godzinę po przyjęciu dawki.

Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek twardych, mogą rozpuścić zawartość każdej kapsułki twardej w jednej łyżeczce do herbaty musu jabłkowego (przecieru jabłkowego) i natychmiast zażyć. Nie wolno używać objętości większej niż zawartość jednej łyżeczki do herbaty przecieru jabłkowego ani żadnego innego pokarmu niż przecier jabłkowy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku

Leczenie nilotynibem wiąże się z wystąpieniem trombocytopenii, neutropenii i niedokrwistości (stopień 3-4 wg skali toksyczności National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Zaburzenia występują częściej u pacjentów z CML i opornością lub nietolerancją imatynibu, a zwłaszcza u chorych w fazie akceleracji CML. W pierwszych dwóch miesiącach leczenia badanie morfologii krwi należy wykonywać co dwa tygodnie, a później co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Zahamowanie czynności szpiku jest zwykle przemijające, a właściwym postępowaniem jest wstrzymanie podawania leku Tasigna na pewien czas lub zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Wydłużenie odstępu QT

Wykazano, że nilotynib może powodować zależne od stężenia wydłużenie repolaryzacji komórek serca, skutkujące wydłużeniem odstępu QT w powierzchniowym zapisie EKG u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży.

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, otrzymujących 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę, w stanie stacjonarnym średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego wyniosła 6 msec. U żadnego z pacjentów nie obserwowano QTcF >480 msec. Nie odnotowano żadnego przypadku zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes”.

W badaniu fazy II u pacjentów nietolerujących imatynibu lub z CML oporną na imatynib, w fazie przewlekłej i w fazie akceleracji, otrzymujących 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę, zaobserwowane średnie zmiany odstępu QTcF od poziomu początkowego w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 5 i 8 milisekund. U mniej niż 1% pacjentów obserwowano QTcF >500 milisekund. W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków występowania zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes”.

W badaniu zdrowych ochotników, narażonych w stopniu porównywalnym z narażeniem pacjentów,

średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego, uzyskana w badaniu z placebo wynosiła 7 milisekund (wskaźnik sercowy $CI \pm 4$ milisekundy). U żadnego z ochotników nie zaobserwowano QTcF >450 milisekund. Ponadto w czasie trwania badań nie zaobserwowano występowania klinicznie istotnej arytmii. Nie zaobserwowano zwłaszcza przypadków częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes” (utrwalonego i nieutrwalonego).

Do istotnego wydłużenia odstępu QT może dojść, gdy nilotynib jest niewłaściwie przyjmowany z silnymi inhibitorami CYP3A4 i (lub) produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, i (lub) z pokarmem (patrz punkt 4.5). Współistniejąca hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą dodatkowo nasilić to działanie. W razie wydłużenia odstępu QT może wystąpić u pacjentów ryzyko zgonu.

Należy zachować ostrożność stosując produkt Tasigna u pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc lub u których występuje znaczne ryzyko wydłużenia odstępu QTc, takich jak:

- pacjentów z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT
- pacjentów z niewyrównanymi lub znaczącymi chorobami serca, w tym z niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub klinicznie istotną bradykardią
- pacjentów przyjmujących leki przeciwarytmiczne lub inne substancje powodujące wydłużenie odstępu QT.

Zaleca się ściśle kontrolowanie wpływu leczenia na wydłużenie odstępu QTc oraz wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem i zawsze, gdy istnieją wskazania kliniczne. Przed podaniem produktu Tasigna należy skorygować istniejącą hipokaliemię i hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu podczas leczenia.

Nagły zgon

U pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, z nietolerancją lub opornością na leczenie imatynibem z chorobą serca w wywiadzie lub z istotnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka, odnotowano niezbyt częste przypadki (0,1 do 1%) nagłych zgonów. U pacjentów tych, oprócz procesu nowotworowego, współistniały często inne choroby, jak również przyjmowali oni inne leki. Czynnikiem sprzyjającym mogły być zaburzenia repolaryzacji komórek. Nie zgłaszano żadnych przypadków nagłego zgonu w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej.

Zatrzymanie płynów i obrzęk

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, niezbyt często (0,1 do 1%) obserwowano ciężkie postaci zatrzymania płynów związanego z przyjmowaniem leku, takie jak wysięk opłucnowy, obrzęk płuc i wysięk osierdziowy. Podobne zdarzenia występowały w doniesieniach po wprowadzeniu leku do obrotu. Należy uważnie badać przypadki niespodziewanego, szybkiego przyrostu masy ciała. Jeżeli w trakcie leczenia nilotynibem wystąpią objawy ciężkiego zatrzymania płynów, należy ustalić ich etiologię i odpowiednio leczyć pacjenta (instrukcja postępowania w przypadku toksyczności nie dotyczącej układu krwiotwórczego, patrz punkt 4.2).

Zdarzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Zdarzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego były zgłaszane w randomizowanym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML oraz opisywano je w doniesieniach po wprowadzeniu produktu do obrotu. W tym badaniu klinicznym z medianą czasu trwania terapii wynoszącą 60,5 miesięcy, zdarzenia stopnia 3-4 dotyczące układu sercowo-naczyniowego obejmowały chorobę zarostową tętnic obwodowych (1,4% i 1,1% odpowiednio po dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę), chorobę niedokrwinną serca (2,2% i 6,1% odpowiednio po dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę) i udary niedokrwienne mózgu (1,1% i 2,2% odpowiednio po dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę). Należy poradzić pacjentom, by w razie wystąpienia ostrych, przedmiotowych i podmiotowych objawów zdarzeń sercowo-

naczyniowych natychmiast zgłaszali się po pomoc medyczną. Podczas stosowania nilotynibu należy oceniać stan układu krążenia pacjenta oraz występowanie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W przypadku pojawienia się w/w czynników ryzyka, należy zastosować odpowiednie leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi (instrukcje postępowania w przypadku wystąpienia toksyczności nie dotyczącej układu krwiotwórczego, patrz punkt 4.2).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia nilotynibem, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Szczególne monitorowanie dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną:

Kryteria zakończenia leczenia

Zakończenie leczenia można rozważyć u spełniających kryteria pacjentów, u których potwierdzono ekspresję typowych transkryptów BCR-ABL, e13a2/b2a2 lub e14a2/b3a2. U pacjentów muszą występować typowe transkrypty BCR/ABL umożliwiające ilościowe określenie BCR-ABL, ocenę głębokości odpowiedzi molekularnej i stwierdzenie ewentualnej utraty remisji molekularnej po zakończeniu leczenia nilotynibem.

Monitorowanie pacjentów, którzy zakończyli leczenie

Konieczne jest częste monitorowanie poziomów transkryptów BCR-ABL u pacjentów spełniających kryteria zakończenia leczenia przy użyciu ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnej o czułości przynajmniej MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS). Poziom transkryptów BCR-ABL musi być oceniony przed i w trakcie przerywania leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Utrata większej odpowiedzi molekularnej (MMR=BCR ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) u pacjentów z CML, którzy otrzymywali nilotynib w leczeniu pierwszego lub drugiego rzutu, lub potwierdzona utrata MR4 (dwa kolejne pomiary w odstępie co najmniej 4 tygodni wykazujące utratę MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS)) u pacjentów z CML, którzy otrzymywali nilotynib w leczeniu drugiego rzutu spowodują konieczność wznowienia leczenia w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. W fazie bez leczenia może wystąpić nawrót molekularny, a dane dotyczące długoterminowych wyników nie są jeszcze dostępne. Dlatego bardzo ważne jest, by prowadzić częste monitorowanie poziomów transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozmazem, aby wykryć ewentualną utratę remisji (patrz punkt 4.2). U pacjentów, którzy nie osiągną MMR po trzech miesiącach od wznowienia leczenia, należy wykonać badanie na obecność mutacji domen kinazy BCR-ABL.

Badania laboratoryjne i kontrolne:

Stężenia lipidów we krwi

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, u 1,1% pacjentów leczonych nilotynibem w dawce 400 mg podawanej dwa razy na dobę wystąpiło zwiększenie stopnia 3-4 stężenia

całkowitego cholesterolu; nie obserwowano jednak zwiększenia stężenia cholesterolu stopnia 3-4 w grupie otrzymującej dawkę 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę (patrz punkt 4.8). Zaleca się, by stężenie lipidów oceniać przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem, po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oraz co najmniej raz w roku podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.2). Jeśli konieczne będzie podanie inhibitora reduktazy HMG-CoA (leku zmniejszającego stężenie lipidów), przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z punktem 4.5, ponieważ niektóre inhibitory reduktazy HMG-CoA są także metabolizowane z udziałem CYP3A4.

Stężenie glukozy we krwi

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, u 6,9% i 7,2% pacjentów leczonych nilotynibem w dawce wynoszącej odpowiednio 400 mg i 300 mg dwa razy na dobę wystąpiło zwiększenie stężenia glukozy we krwi stopnia 3-4. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tasigna ocenić stężenie glukozy we krwi, a w razie wystąpienia wskazań klinicznych monitorować stężenie glukozy we krwi także podczas leczenia (patrz punkt 4.2). Jeśli wyniki badań uzasadniają wprowadzenie leczenia, lekarze powinni przestrzegać lokalnie obowiązujących standardów postępowania i wytycznych dotyczących terapii.

Interakcje z innymi lekami

Należy unikać podawania produktu Tasigna z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A4 (w tym, ale nie tylko, ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, rytonawir). Jeżeli konieczne jest leczenie którymkolwiek z wyżej wymienionych produktów, zaleca się w miarę możliwości przerwanie leczenia nilotynibem (patrz punkt 4.5). Jeżeli przerwanie leczenia nie jest możliwe, wskazana jest dokładna obserwacja, czy nie występuje wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

Równoczesne stosowanie nilotynibu z produktami leczniczymi, które są silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoina, ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca zwyczajnego) prawdopodobnie zmniejsza narażenie na nilotynib w stopniu mającym znaczenie kliniczne. Dlatego też pacjentom przyjmującym nilotynib należy dobrać do stosowania produkty lecznicze słabiej indukujące CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Wpływ pokarmu

Pokarm zwiększa dostępność biologiczną nilotynibu. Produktu Tasigna nie wolno przyjmować w czasie posiłków (patrz punkty 4.2 i 4.5). Lek należy przyjmować dwie godziny po posiłku. Nie należy przyjmować pokarmu w ciągu przynajmniej jednej godziny od przyjęcia dawki leku. Należy unikać spożywania soku z grejpfrutów i innych pokarmów, o których wiadomo, że hamują działanie CYP3A4. Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek twardych, mogą rozpuścić zawartość każdej kapsułki twardej w jednej łyżeczce do herbaty przecieru jabłkowego i natychmiast zażyć. Nie wolno używać objętości większej niż zawartość jednej łyżeczki do herbaty przecieru jabłkowego ani żadnego innego pokarmu niż przecier jabłkowy (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby mają niewielki wpływ na farmakokinetykę nilotynibu. Podawanie pojedynczych dawek 200 mg nilotynibu spowodowało zwiększenie AUC odpowiednio o 35%, 35% i 19% u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Przewidywana wartość C_{max} nilotynibu w stanie stacjonarnym zwiększyła się odpowiednio o 29%, 18% i 22%. Z badań klinicznych wykluczono pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) była 2,5-krotnie większa niż górna granica normy (lub 5-krotnie, jeśli było to związane z chorobą) i (lub) u których stężenie bilirubiny całkowitej przekraczało 1,5-krotnie górną granicę normy. Nilotynib jest metabolizowany głównie w wątrobie. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może dojść do zwiększonego narażenia na nilotynib i należy ich leczyć z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.2).

Lipaza w surowicy

Zaobserwowano zwiększenie aktywności lipazy w surowicy. U pacjentów, którzy przebyli zapalenie trzustki należy zachować ostrożność. Jeśli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy w obrębie jamy brzusznej, leczenie nilotynibem należy przerwać i rozważyć wykonanie odpowiednich badań diagnostycznych w celu wykluczenia zapalenia trzustki.

Całkowite wycięcie żołądka

Dostępność biologiczna nilotynibu może być zmniejszona u pacjentów po zabiegu całkowitego wycięcia żołądka (patrz punkt 5.2). Należy rozważyć częstsze kontrole tych pacjentów.

Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome), przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

Laktoza

Kapsułki twarde produktu leczniczego Tasigna zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dzieci i młodzież

U dzieci obserwowano, częściej niż u dorosłych, odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, tj. przemijające zwiększenie w stopniu łagodnym do umiarkowanego aktywności aminotransferaz wątrobowych i stężenia bilirubiny całkowitej, wskazujące na zwiększone ryzyko hepatotoksyczności u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8). Należy monitorować czynność wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych) raz na miesiąc lub w zależności od wskazań klinicznych. Postępowanie w przypadku zwiększonego stężenia bilirubiny i aktywności aminotransferaz wątrobowych polega na czasowym wstrzymaniu podawania nilotynibu, zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia nilotynibem (patrz punkt 4.2). Długoterminowe skutki przewlekłego leczenia nilotynibem u dzieci i młodzieży są nieznane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Tasigna można podawać w skojarzeniu z hematopoetycznymi czynnikami wzrostu, takimi jak erytropoetyna lub czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF), jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne. Produkt leczniczy można podawać z hydroksymocznikiem lub anagrelidem, jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne.

Nilotynib jest metabolizowany głównie w wątrobie i uważa się, że metabolizm oparty na utlenianiu zachodzi głównie z udziałem CYP3A4. Nilotynib jest również substratem wielolekowej pompy jednokierunkowej, glikoproteiny P (P-gp). Dlatego substancje, które oddziałują na CYP3A4 i (lub) glikoproteinę P, mogą wpływać na wchłanianie i późniejsze wydalanie nilotynibu wchłoniętego do organizmu.

Substancje, które mogą zwiększać stężenie nilotynibu w surowicy

Jednoczesne stosowanie nilotynibu z imatynibem (substrat i moderator P-gp i CYP3A4), miało nieznacznie hamujący wpływ na CYP3A4 i (lub) P-gp. Pole pod krzywą (AUC) imatynibu zwiększyło się o 18% do 39%, zaś AUC nilotynibu zwiększyło się o 18% do 40%. Jest mało prawdopodobne, aby zmiany te miały ważne znaczenie kliniczne.

Narażenie na nilotynib u zdrowych badanych zwiększało się 3-krotnie w przypadku, gdy

równocześnie podawany był ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4. Należy unikać równoczesnego stosowania produktu leczniczego Tasigna z silnymi inhibitorami CYP3A4, w tym ketokonazolem, itrakonazolem, worykonazolem, rytonawirem, klarytromycyną i telitromycyną (patrz punkt 4.4). Zwiększenie narażenia na nilotynib może także wystąpić podczas stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Należy rozważyć leczenie produktami leczniczymi, które nie są lub są słabymi inhibitorami CYP3A4.

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie nilotynibu w surowicy

Ryfampicyna, silny induktor CYP3A4, zmniejsza C_{max} nilotynibu o 64% i AUC nilotynibu o 80%. Nie należy stosować ryfampicyny i nilotynibu równocześnie.

Równoczesne stosowanie innych produktów leczniczych indukujących CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca zwyczajnego) prawdopodobnie również zmniejsza narażenie na nilotynib w stopniu mającym znaczenie kliniczne. Pacjentom, u których wskazane jest leczenie produktami indukującymi CYP3A4, należy wybrać produkty o słabszym potencjale indukowania aktywność enzymu.

Rozpuszczalność nilotynibu zależy od pH - mniejsza rozpuszczalność występuje w wyższym pH. U zdrowych osób otrzymujących ezomeprazol w dawce 40 mg raz na dobę przez 5 dni, pH soku żołądkowego było znacznie wyższe, ale wchłanianie nilotynibu było tylko umiarkowanie zmniejszone (C_{max} mniejsze o 27% a $AUC_{0-\infty}$ mniejsze o 34%). Nilotynib można stosować równocześnie z ezomeprazolem lub innymi inhibitorami pompy protonowej, jeśli jest to wskazane.

W badaniu z udziałem osób zdrowych nie obserwowano istotnych zmian w farmakokinetyce nilotynibu, gdy pojedynczą dawkę 400 mg nilotynibu podawano 10 godzin po podaniu i 2 godziny przed podaniem famotydy. Z tego względu, gdy konieczne jest jednoczesne stosowanie leku blokującego receptor H_2 , może on być podawany około 10 godzin przed podaniem i około 2 godziny po podaniu dawki produktu leczniczego Tasigna.

W tym samym, wspomnianym wyżej badaniu podanie leków zobojętniających (wodorotlenku glinu/wodorotlenku magnezu/symetykonu) 2 godziny przed zastosowaniem lub po zastosowaniu pojedynczej dawki 400 mg nilotynibu również nie powodowało zmian w farmakokinetyce nilotynibu. Z tego względu, w razie konieczności leki zobojętniające mogą być stosowane około 2 godziny przed podaniem i około 2 godziny po podaniu dawki produktu leczniczego Tasigna.

Substancje, których stężenie ogólnoustrojowe może zależeć od nilotynibu

In vitro, nilotynib jest stosunkowo silnym inhibitorem enzymów CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i UGT1A1, z wartością K_i najmniejszą dla enzymu CYP2C9 ($K_i=0,13 \mu\text{mol}$).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, dotyczącym interakcji pomiędzy lekami, po pojedynczym podaniu 25 mg warfaryny, która jest czułym substratem CYP2C9, oraz 800 mg nilotynibu, nie wykazano zmian w parametrach farmakokinetycznych warfaryny, ani w farmakodynamice warfaryny ocenianej za pomocą czasu protrombinowego (PT) oraz międzynarodowego znormalizowanego wskaźnika (INR, ang. international normalised ratio). Nie są dostępne dane dotyczące stanu stacjonarnego. Badanie to wskazuje na mniejsze prawdopodobieństwo istnienia istotnej klinicznie interakcji pomiędzy nilotynibem i warfaryną, jeśli warfaryna stosowana jest w dawkach do 25 mg. Ze względu na brak danych dotyczących stanu stacjonarnego, zaleca się kontrolę markerów farmakodynamicznych warfaryny (INR lub PT) po rozpoczęciu leczenia nilotynibem (przynajmniej w ciągu pierwszych 2 tygodni).

U pacjentów z CML nilotynib podawany w dawce 400 mg dwa razy na dobę przez 12 dni powodował odpowiednio 2,6-krotne i 2,0-krotne zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC i C_{max}) na midazolam podawany doustnie (substrat CYP3A4). Nilotynib jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. W konsekwencji, ekspozycja ogólnoustrojowa na inne produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP3A4 (np. niektóre inhibitory reduktazy HMG-CoA) może być zwiększona podczas

jednoczesnego stosowania nilotynibu. W przypadku produktów leczniczych, które są substratami CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny (w tym m.in. alfentanilu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, fentanilu, syrolimusa i takrolimusa), może być konieczne odpowiednie monitorowanie i dostosowanie dawki, jeśli będą podawane jednocześnie z nilotynibem.

Produkty lecznicze przeciwarrytmiczne i inne substancje mogące wydłużać odstęp QT

Należy zachować ostrożność podając nilotynib pacjentom, u których występuje lub może wystąpić wydłużenie odstępu QT, w tym u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze przeciwarrytmiczne, takie jak amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna i sotalol lub inne produkty lecznicze, które mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QT, takich jak chlorochinina, halofantryna, klarytromycyna, haloperydol, metadon i moksyflokscyna (patrz punkt 4.4).

Interakcje z pokarmem

Wchłanianie i biodostępność nilotynibu są większe, jeżeli produkt podaje się z pokarmem, co prowadzi do większego stężenia w surowicy (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Pacjent powinien unikać spożywania soku z grejpfrutów i innych pokarmów, o których wiadomo, że hamują działanie CYP3A4.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

W trakcie leczenia nilotynibem i przez okres do dwóch tygodni po zakończeniu leczenia konieczne jest stosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym wysoce skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania nilotynibu u kobiet w okresie ciąży lub są one ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Tasigna nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia nilotynibem. Jeżeli produkt jest stosowany w czasie ciąży, pacjentkę należy poinformować o ryzyku dla płodu.

Jeśli kobieta leczona nilotynibem rozważa zajście w ciążę, można rozważyć zakończenie leczenia na podstawie kryteriów kwalifikujących do odstawienia leczenia opisanych w punktach 4.2 i 4.4. Istnieją ograniczone dane dotyczące ciąży u pacjentek podczas próby remisji bez leczenia (ang. treatment-free remission, TFR). W przypadku planowania ciąży w fazie TFR pacjentka musi być poinformowana o potencjalnej potrzebie wznowienia leczenia nilotynibem podczas ciąży (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy nilotynib przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie nilotynibu do mleka (patrz punkt 5.3). Ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt, kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem Tasigna i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki produktu.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność u samców i samic szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Tasigna nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się jednak, aby pacjenci, u których występują zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia lub inne objawy niepożądane mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, unikali wykonywania tych czynności, aż do momentu ustąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane przedstawione poniżej dotyczą narażenia na nilotynib łącznej liczby 737 dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie przewlekłej (n=279), leczonych zalecaną dawką 300 mg dwa razy na dobę w randomizowanym badaniu III fazy oraz dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej (n=321) i w fazie akceleracji (n=137), z opornością lub nietolerancją imatynibu, leczonych zalecaną dawką 400 mg dwa razy na dobę, w ramach wieloośrodkowego, otwartego badania klinicznego II fazy. Przedstawiono również informacje o bezpieczeństwie stosowania pochodzące z dwóch badań z zakończeniem leczenia produktem leczniczym Tasigna.

Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej

Mediana czasu trwania narażenia na lek wyniosła 60,5 miesięcy (zakres 0,1-70,8 miesiąca).

Najczęstszymi ($\geq 10\%$) niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były wysypka, świąd, ból głowy, nudności, uczucie zmęczenia, łysienie, bóle mięśni i bóle w nadbrzuszu. Większość z tych działań niepożądanych miała przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki. Zaparcie, suchość skóry, osłabienie, skurcze mięśni, biegunkę, bóle stawów, ból brzucha, wymioty i obrzęki obwodowe obserwowano rzadziej ($< 10\%$ i $\geq 5\%$), miały one przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki, poddawały się leczeniu i na ogół nie było konieczne zmniejszenie dawki.

Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenię (18%), neutropenię (15%) i niedokrwistość (8%). Do biochemicznych działań niepożądanych leku należą: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (24%), hiperbilirubinemia (16%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (12%), zwiększenie aktywności lipazy (11%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (10%), hiperglikemia (4%), hipercholesterolemia (3%) i hipertrójglicerydemia ($< 1\%$). Wyсіki opłucnowe i osierdziowe wystąpiły, niezależnie od związku przyczynowego, odpowiednio u 2% i $< 1\%$ pacjentów przyjmujących nilotynib w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano, niezależnie od związku przyczynowego, u 3% tych pacjentów.

Średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego w stanie stacjonarnym wyniosła 6 msec. U żadnego z pacjentów nie obserwowano bezwzględnych wartości QTcF > 500 msec podczas leczenia badany produkt leczniczy. Zwiększenie QTcF powyżej 60 msec względem stanu początkowego odnotowano u $< 1\%$ pacjentów podczas leczenia badany produkt leczniczy. Nie odnotowano żadnego przypadku nagłego zgonu lub zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes” (przemijających lub utrwalonych). W żadnym momencie leczenia nie obserwowano zmniejszenia średniej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) względem stanu początkowego. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono LVEF $< 45\%$ podczas leczenia, ani bezwzględnego zmniejszenia LVEF o ponad 15%.

U 10% pacjentów przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Dorośli pacjenci z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu

Dane przedstawione poniżej dotyczą narażenia na nilotynib 458 dorosłych pacjentów z CML, w fazie przewlekłej (n=321) oraz w fazie akceleracji (n=137), z opornością lub nietolerancją imatynibu, leczonych w ramach wieloośrodkowego, otwartego badania II fazy, zalecaną dawką 400 mg dwa razy na dobę.

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 10\%$) niehematologicznymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku były wysypka, świąd, nudności, zmęczenie, ból głowy, wymioty, bóle mięśni, zaparcie i biegunka. Nasilenie większości wyżej wymienionych działań niepożądanych było lekkie do umiarkowanego. Łysienie, kurcze mięśni, zmniejszenie łaknienia, bóle stawów, ból brzucha, bóle kości, obrzęki obwodowe, osłabienie, ból w nadbrzuszu, suchość skóry, rumień i ból kończyn obserwowano rzadziej ($< 10\%$ i $\geq 5\%$) i były o nasileniu lekkim do umiarkowanego (stopień 1 lub 2). Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leku nastąpiło u 16% pacjentów w fazie przewlekłej (CP) i 10% pacjentów w fazie akceleracji (AP).

Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenię (31%), neutropenię (17%) i niedokrwistość (14%). U $< 1\%$ pacjentów przyjmujących produkt Tasigna wystąpiły wysięki opłucnowe i osierdziowe oraz powikłania wskutek zatrzymania płynów. U $\leq 1\%$ pacjentów zaobserwowano niewydolność serca. Krwawienie z przewodu pokarmowego i krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym zgłoszono u odpowiednio 1% i $\leq 1\%$ pacjentów.

U mniej niż 1% pacjentów obserwowano QTcF dłuższe niż 500 milisekund. Nie zaobserwowano przypadków częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes” (przemijającego lub utrwalonego).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane pogrupowano zgodnie z częstością występowania według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Działania niepożądane zgłaszane najczęściej w badaniach klinicznych z produktem Tasigna

Tabela 3 przedstawia niehematologiczne objawy niepożądane (z wyjątkiem zmian w wynikach badań laboratoryjnych) zaobserwowane u co najmniej 5% dorosłych pacjentów w badaniach klinicznych produktu leczniczego Tasigna służących za podstawę dla zatwierdzonych wskazań.

Tabela 3 Działania niepożądane niedotyczące układu krwiotwórczego (obserwowane u $\geq 5\%$ wszystkich pacjentów)*

	Nowo rozpoznana CML-faza przewlekła 300 mg dwa razy na dobę n=279			CML-faza przewlekła i CML-faza akceleracji z opornością lub nietolerancją na imatynib 400 mg dwa razy na dobę n=458				
	Analiza 60-miesięczna			Analiza 24-miesięczna				
Klasyfikacja układów i narządów/ Działanie niepożądane	Częstość	Wszystkie stopnie	Stopień 3-4	Częstość	Wszystkie stopnie	Stopień 3-4	CML-faza przewlekła	CML-faza akceleracji
							n=321	n=137
		%	%		%	%	Stopień 3-4	Stopień 3-4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
Zmniejszenie	Często	4	0	Często	8	<1	<1	0

łaknienia**								
Zaburzenia układu nerwowego								
Ból głowy	Bardzo często	16	2	Bardzo często	15	1	2	<1
Zaburzenia żołądka i jelit								
Nudności	Bardzo często	14	<1	Bardzo często	20	<1	<1	<1
Zaparcia	Często	10	0	Bardzo często	12	<1	<1	0
Biegunka	Często	9	<1	Bardzo często	11	2	2	<1
Wymioty	Często	6	0	Bardzo często	10	<1	<1	0
Ból w nadbrzuszu	Bardzo często	10	1	Często	5	<1	<1	0
Ból brzucha	Często	6	0	Często	6	<1	<1	<1
Niestrawność	Często	5	0	Często	3	0	0	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Wysypka	Bardzo często	33	<1	Bardzo często	28	1	2	0
Świąd	Bardzo często	18	<1	Bardzo często	24	<1	<1	0
Łysienie	Bardzo często	10	0	Często	9	0	0	0
Suchość skóry	Często	10	0	Często	5	0	0	0
Rumień	Często	3	0	Często	5	<1	<1	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
Bóle mięśniowe	Bardzo często	10	<1	Bardzo często	10	<1	<1	<1
Kurcze mięśni	Często	9	0	Często	8	<1	<1	0
Ból stawów	Często	8	<1	Często	7	<1	1	0
Ból kości	Często	4	0	Często	6	<1	<1	0
Ból kończyn	Często	5	<1	Często	5	<1	<1	<1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
Zmęczenie	Bardzo często	12	0	Bardzo często	17	1	1	<1
Oslabienie	Często	9	<1	Często	6	0	0	0
Obrzęki obwodowe	Często	5	<1	Często	6	0	0	0

*Wartości procentowe przedstawione w tabeli zostały zaokrąglone do liczby całkowitej. Jednakże w celu identyfikacji przypadków występujących z częstością co najmniej 5% i zaklasyfikowania ich do odpowiedniej kategorii częstości występowania, wartości procentowe przedstawia się z dokładnością do jednej dziesiątej.

**Obejmuje również termin preferowany: jadłowstręt

Działania niepożądane, które były zgłaszane u dorosłych pacjentów w badaniach klinicznych produktu Tasigna, służących za podstawę dla zatwierdzonych wskazań, z częstością mniejszą niż 5% przedstawiono w Tabeli 4. Uwzględniono również bardzo częste działania niepożądane polegające na zmianach w wynikach badań laboratoryjnych, nieumieszczone w Tabeli 3. Te działania niepożądane podano uwzględniając znaczenie kliniczne.

Tabela 4 Działania niepożądane u dorosłych pacjentów w badaniach klinicznych z produktem Tasigna (<5% wszystkich pacjentów)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zapalenie mieszków włosowych, zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej części nosowej gardła, zapalenie błony śluzowej nosa)
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie oskrzeli, zakażenie wirusem opryszczki, kandydozy (w tym kandydozy jamy ustnej)
Częstość nieznana:	Posocznica, ropień podskórny, ropień odbytu, czyrak, grzybica stóp, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często:	Brodawczak skóry
Częstość nieznana:	Brodawczak jamy ustnej, paraproteinemia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Leukopenia, eozynofilia, neutropenia z gorączką, pancytopenia, limfopenia
Niezbyt często:	Nadpłytkowość, leukocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana:	Nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często:	Nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy
Częstość nieznana:	Wtórna nadczynność przytarczyc, zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hipofosfatemia (w tym zmniejszenie stężenia fosforu we krwi)
Często:	Zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipomagnezemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia, hiperkalcemia, hiperfosfatemia), cukrzyca, hiperglikemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipertriglicerydemia
Niezbyt często:	Odwodnienie, zwiększenie łaknienia, dna, dyslipidemia
Częstość nieznana:	Hiperurykemia, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja, bezsenność, lęk
Częstość nieznana:	Dezorientacja, splątanie, amnezja, dysforia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy, neuropatia obwodowa, niedoczulica, parestezje
Niezbyt często:	Krwotok wewnątrzczaszkowy, udar niedokrwienny, przemijający napad niedokrwienny, zawał mózgu, migrena, utrata przytomności (w tym omdlenia), drżenie, zaburzenia koncentracji, przeczulica
Częstość nieznana:	Epizod mózgowo-naczyniowy, obrzęk mózgu, zapalenie nerwu wzrokowego, letarg, zaburzenia czucia, zespół niespokojnych nóg
Zaburzenia oka	
Często:	Krwawienie do oka, obrzęk wokół oczu, swędzenie oka, zapalenie spojówek, suchość oka (w tym zespół suchego oka)
Niezbyt często:	Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, krwawienie do spojówek, zmniejszona ostrość wzroku, obrzęk powieki, fotopsja, przekrwienie (twardówki, spojówki, oka), podrażnienie oka
Częstość nieznana:	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, chorioretinopatia, podwójne widzenie, światłowstręt, opuchnięcie oka, zapalenie powiek, ból oka, alergiczne zapalenie spojówek, choroby powierzchni oka
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy
Częstość nieznana:	Zaburzenia słuchu, ból ucha, szумы uszne

Zaburzenia serca	
Często:	Dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca (w tym blok przedsionkowo-komorowy, trzepotanie serca, dodatkowe skurcze, tachykardia, migotanie przedsionków, bradykardia), kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie
Niezbyt często:	Niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, szmer sercowy, wysięk osierdziowy, sinica
Częstość nieznana:	Zaburzenia czynności komór, zapalenie osierdzia, zmniejszenie frakcji wyrzutowej
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, zwężenie tętnic obwodowych
Niezbyt często:	Przełom nadciśnieniowy, miażdżycza zarostowa tętnic obwodowych, chromanie przestankowe, zwężenie tętnic kończyn, krwiak, miażdżycza
Częstość nieznana:	Wstrząs krwotoczny, niedociśnienie tętnicze, zakrzepica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, kaszel, dysfonia
Niezbyt często:	Obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, choroba śródmiąższowa płuc, ból opłucnowy, zapalenie opłucnej, ból gardła i krtani, podrażnienie gardła
Częstość nieznana:	Nadciśnienie płucne, świszczący oddech, ból części ustnej gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Zapalenie trzustki, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, rozdęcie jamy brzusznej, zaburzenia smaku, wzdęcia
Niezbyt często:	Krwotok z przewodu pokarmowego, krew w kale, owrzodzenie jamy ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból przełyku, suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka, wrażliwość zębów
Częstość nieznana:	Perforacja wrzodów żołądka i jelit, krwotok zaotrzewnowy, krwawe wymioty, wrzód żołądka, wrzodziejące zapalenie przełyku, niedrożność przepuszczająca jelit, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, guzki krwawnicze, przepuklina rozworu przełykowego, krwotok odbytniczy, zapalenie dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często:	Hiperbilirubinemia (w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi)
Często:	Zaburzenia czynności wątroby
Niezbyt często:	Toksyczny wpływ na wątrobę, toksyczne zapalenie wątroby, żółtaczk
Częstość nieznana:	Zastój żółci, powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Nocne poty, wyprysk, pokrzywka, nadmierna potliwość, siniaki, trądzik, zapalenie skóry (w tym alergiczne, złuszczające i trądzikopodobne)
Niezbyt często:	Złuszczająca się wysypka, wysypka polekowa, ból skóry, wybroczyny, obrzęk twarzy
Częstość nieznana:	Rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, owrzodzenie skóry, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wybroczyny punktowe, nadwrażliwość na światło, pęcherze, torbiele skórne, rozrost gruczołów łojowych, zanik skóry, przebarwienia skóry, złuszczenie skóry, nadmierna pigmentacja skóry, przerost skóry, hiperkeratoza, łuszczyca
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból w boku, ból szyi, osłabienie mięśni
Niezbyt często:	Sztywność mięśniowo-szkieletowa, obrzęk stawów
Częstość nieznana:	Zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częstomocz
Niezbyt często:	Bolesne oddawanie moczu, nagle oddawanie moczu, częste oddawanie moczu w nocy
Częstość nieznana:	Niewydolność nerek, krwimocz, nietrzymanie moczu, nieprawidłowe zabarwienie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Ból piersi, ginekomastia, zaburzenia erekcji
Częstość nieznana:	Stwardnienie piersi, nadmiernie obfite krwawienie miesiączkowe, obrzęk brodawek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Ból w klatce piersiowej (w tym ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem), ból, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie
Niezbyt często:	Obrzęk twarzy, obrzęk nóg, choroby grypopodobne, dreszcze, odczucie zmian w temperaturze ciała (w tym uczucie gorąca, uczucie zimna)
Częstość nieznana:	Obrzęk miejscowy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia lipoproteiny cholesterolu (w tym o małej i dużej gęstości), zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi
Często:	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zmniejszenie stężenia globulin
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi
Częstość nieznana:	Zwiększenie stężenia troponiny, zwiększenie stężenia nieskoniugowanej bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia insuliny we krwi, zmniejszenie stężenia peptydu C, zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc we krwi

Tabela 5 przedstawia klinicznie istotne lub ciężkie odchylenia od normy wartości parametrów oznaczanych w rutynowych badaniach hematologicznych lub biochemicznych u dorosłych pacjentów.

Tabela 5 Stopień 3-4 odchylen od normy w badaniach laboratoryjnych*

	Nowo rozpoznana CML-faza przewlekła 300 mg dwa razy na dobę	CML-faza przewlekła i CML-faza akceleracji z opornością lub nietolerancją imatynibu 400 mg dwa razy na dobę	
	n=279	CML-CP n=321	CML-AP n=137
	(%)	(%)	(%)
Parametry hematologiczne			
Zahamowanie czynności szpiku kostnego			
- Neutropenia	12	31	42
- Trombocytopenia	10	30	42
- Niedokrwistość	4	11	27
Parametry biochemiczne			
- Zwiększone stężenie kreatyniny	0	1	<1
- Zwiększone stężenie lipazy	9	18	18
- Zwiększona aktywność AspAT	1	3	2
- Zwiększona aktywność AlAT	4	4	4
- Hipofosfatemia	8	17	15
- Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej	4	7	9
- Zwiększone stężenie glukozy	7	12	6
- Zwiększone stężenie cholesterolu (całkowitego)	0	**	**
- Zwiększone stężenie trójglicerydów	0	**	**

* W powyższej tabeli posłużono się wartościami procentowymi z dokładnością do jednej dziesiątej i zaokrąglonymi do liczby całkowitej.

** Parametry niezbrane.

Zakończenie leczenia u dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną

Po zakończeniu leczenia nilotynibem w ramach schematu postępowania mającego na celu remisję bez leczenia (ang. treatment-free remission, TFR), u pacjentów mogą wystąpić objawy dotyczące mięśni i kości częściej niż przed zakończeniem leczenia, np. ból mięśni, ból kończyny, ból stawów, ból kości, ból kręgosłupa lub bóle mięśniowo-szkieletowe.

W badaniu klinicznym II fazy z udziałem dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie przewlekłej (n=190) objawy mięśniowo-szkieletowe były zgłaszane w ciągu roku od zakończenia leczenia produktem leczniczym Tasigna u 24,7% w porównaniu z 16,3% w poprzednim roku podczas leczenia nilotynibem.

W badaniu klinicznym II fazy z udziałem dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej otrzymujących leczenie nilotynibem i wcześniej leczonych imatynibem (n=126) objawy mięśniowo-szkieletowe były zgłaszane w ciągu roku od zakończenia leczenia u 42,1% w porównaniu z 14,3% w poprzednim roku podczas leczenia nilotynibem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nagły zgon

W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Tasigna i (lub) w programach leczniczych w ramach tzw. „compassionate use” u pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji oraz opornością lub nietolerancją imatynibu zgłaszano niezbyt często (0,1 do 1%) nagłe zgony pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub z istotnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Następujące działania niepożądane pochodzą z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego Tasigna do obrotu, na podstawie zgłoszeń spontanicznych, raportów literaturowych, programów rozszerzonego dostępu oraz badań klinicznych innych niż ogólnościowe badania rejestracyjne. Ponieważ działania te zgłaszano dobrowolnie w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na nilotynib nie zawsze jest możliwe.

Rzadko: przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza u pacjentów leczonych nilotynibem.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania nilotynibu u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do <18 lat) z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (n=69) analizowano w dwóch badaniach (patrz punkt 5.1). U dzieci i młodzieży częstość, rodzaj i nasilenie obserwowanych działań niepożądanych były na ogół zgodne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u osób dorosłych, z wyjątkiem odchyień w wynikach badań laboratoryjnych, takich jak hiperbilirubinemia (stopnia 3/4: 13,0%) i zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT stopnia 3/4: 1,4%; AlAT stopnia 3/4: 8,7%), które zgłaszano z większą częstością niż u pacjentów dorosłych. Podczas leczenia należy kontrolować stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Donoszono o pojedynczych przypadkach zamierzonego przedawkowania nilotynibu, kiedy została zażyta nieustalona liczba kapsułek twardych Tasigna w połączeniu z alkoholem i innymi produktami leczniczymi. Zdarzenia obejmowały neutropenię, wymioty i senność. Nie donoszono o zmianach w

zapisie EKG czy wystąpieniu toksyczności wątrobowej. We wszystkich przypadkach notowano powrót do zdrowia.

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE08

Mechanizm działania

Nilotynib jest silnie działającym inhibitorem aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Substancja wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący niezmutowane białko BCR-ABL i podtrzymuje aktywność wobec 32/33 zmutowanych form BCR-ABL opornych na imatynib. W związku z wyżej opisaną aktywnością biochemiczną, nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia (Ph+) u pacjentów z CML. W badaniu z zastosowaniem mysiego modelu przewlekłej białaczki szpikowej, nilotynib, podawany doustnie jako jedyny produkt leczniczy, zmniejszył wielkość guza i zwiększył przeżywalność.

Działanie farmakodynamiczne

Nilotynib nie wykazuje działania lub wykazuje słabe działanie na większość innych badanych kinaz białkowych, w tym Src, z wyjątkiem receptorów kinaz PDGF, KIT i Ephrin, które hamuje w stężeniach z zakresu osiąganego po doustnym podaniu dawek leczniczych, zalecanych w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (patrz Tabela 6).

Tabela 6 Profil kinaz nilotynibu (fosforylacja IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Skuteczność kliniczna

Badania kliniczne z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej

W celu określenia skuteczności nilotynibu w porównaniu z imatynibem u 846 dorosłych pacjentów z cytogenetycznie potwierdzoną, nowo rozpoznaną CML z chromosomem Philadelphia, w fazie przewlekłej, przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy. Pacjenci mieli białaczkę rozpoznaną w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania i nie byli wcześniej leczeni, z wyjątkiem przyjmowania hydroksymocznika i (lub) anagrelidu. Pacjentów przyporządkowano losowo w stosunku 1:1:1 do ramion otrzymujących nilotynib w dawce 300 mg dwa razy na dobę (n=282), nilotynib w dawce 400 mg dwa razy na dobę (n=281) lub imatynib w dawce 400 mg raz na dobę (n=283). Randomizacja była stratyfikowana w zależności od wskaźnika Sokala w chwili rozpoznania.

Charakterystyka pacjentów we wszystkich trzech ramionach terapeutycznych na początku badania, była podobna. Mediana wieku wynosiła 47 lat w obu ramionach z nilotynibem i 46 lat w ramieniu z imatynibem, przy czym 12,8%, 10,0% i 12,4% pacjentów odpowiednio w ramionach z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę, miało ≥65 lat. Wśród pacjentów nieznacznie przeważali mężczyźni (56,0%, 62,3% i 55,8% odpowiednio w ramionach z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę,

nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę oraz imatynibem 400 mg raz na dobę). Ponad 60% wszystkich pacjentów stanowiły osoby rasy kaukaskiej, a 25% wszystkich pacjentów stanowili Azjaci.

Punktem czasowym pierwszej analizy danych było ukończenie 12 miesięcy leczenia (lub wcześniejsze przerwanie leczenia) przez wszystkich 846 pacjentów. Kolejne analizy przeprowadzono wśród pacjentów, którzy ukończyli leczenie trwające 24, 36, 48, 60 i 72 miesiące (lub wcześniej przegrali leczenie). Mediana czasu leczenia wyniosła około 70 miesięcy w grupach leczonych nilotynibem i 64 miesiące w grupie leczonej imatynibem. Mediana rzeczywiście podanej dawki wyniosła 593 mg/dobę w ramieniu z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 772 mg/dobę w ramieniu z nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę oraz 400 mg/dobę w ramieniu z imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę. Badanie nie zostało jeszcze ukończony.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była większa odpowiedź molekularna (MMR) w 12 miesiącu. MMR definiowano jako $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL% w międzynarodowej skali (IS), mierzone za pomocą RQ-PCR, co odpowiada zmniejszeniu o ≥ 3 log transkryptu BCR-ABL względem standardowego stanu początkowego. Wskaźnik MMR w 12 miesiącu był statystycznie znamienne większy w ramieniu z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę w porównaniu z imatynibem 400 mg raz na dobę (44,3% w porównaniu do 22,3%, $p < 0,0001$). Wskaźnik MMR w 12 miesiącu był również statystycznie znamienne większy w ramieniu z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z imatynibem 400 mg raz na dobę (42,7% w porównaniu do 22,3%, $p < 0,0001$).

Wskaźniki MMR w 3, 6, 9 i 12 miesiącu wyniosły 8,9%, 33,0%, 43,3% oraz 44,3% w ramieniu z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę, 5,0%, 29,5%, 38,1% i 42,7% w ramieniu z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę oraz 0,7%, 12,0%, 18,0% i 22,3% w ramieniu z imatynibem 400 mg raz na dobę.

Tabela 7 przedstawia wskaźnik MMR w 12., 24., 36., 48., 60. i 72. miesiącu.

Tabela 7 Wskaźnik MMR

	Nilotinib 300 mg dwa razy na dobę n=282 (%)	Nilotinib 400 mg dwa razy na dobę n=281 (%)	Imatynib 400 mg raz na dobę n=283 (%)
MMR w 12. miesiącu			
Odpowiedź (95% CI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR w 24. miesiącu			
Odpowiedź (95% CI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR w 36. miesiącu²			
Odpowiedź (95% CI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR w 48. miesiącu³			
Odpowiedź (95% CI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR w 60. miesiącu⁴			
Odpowiedź (95% CI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR w 72. miesiącu⁵			
Odpowiedź (95% CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Wartość p w teście Cochran-Mantel-Haenszela (CMH) dla wskaźnika odpowiedzi (w porównaniu z imatynibem 400 mg) $< 0,0001$.

² Za osoby z odpowiedzią uznano tylko tych pacjentów, którzy osiągnęli MMR w danym punkcie czasowym. Łącznie u 199 pacjentów (35,2%) ocena wskaźnika MMR była niemożliwa w 36. miesiącu (87 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę i 112 pacjentów w grupie leczonej imatynibem) z powodu niewykonania lub braku dostępności do badania PCR (n=17), nietypowych sekwencji genowych w momencie rozpoczęcia leczenia (n=7) lub przerwania leczenia przed upływem 36. miesiąca (n=175).

³ Za osoby z odpowiedzią uznano tylko tych pacjentów, u których stwierdzano MMR w danym punkcie czasowym. Łącznie u 305 spośród wszystkich pacjentów (36,1%) ocena wskaźnika MMR

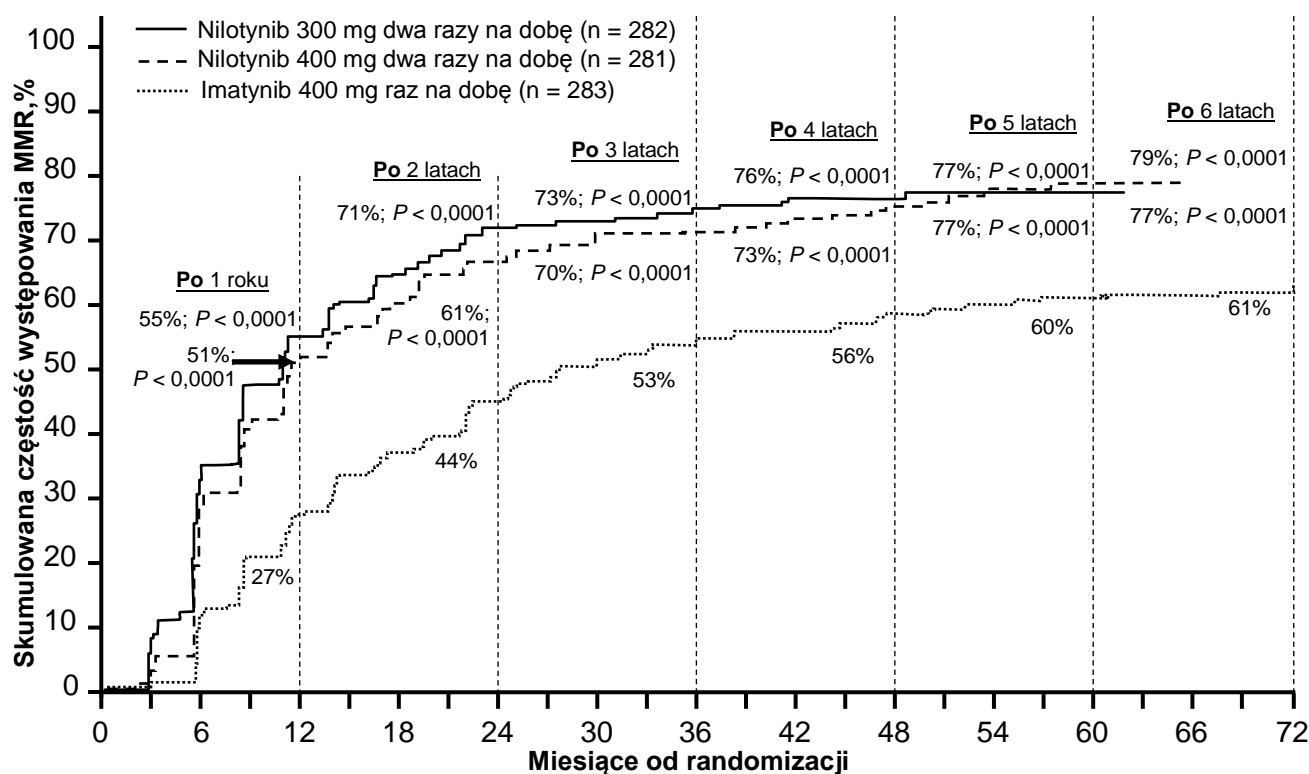
była niemożliwa w 48. miesiącu (u 98 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, u 88 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i u 119 pacjentów w grupie leczonej imatynibem) z powodu niewykonania lub braku dostępności do badania PCR (n=18), obecności nietypowych transkryptów w momencie rozpoczęcia leczenia (n=8), lub przerwania leczenia przed upływem 48. miesiąca (n=279).

⁴ Za osoby z odpowiedzią uznano tylko tych pacjentów, u których stwierdzano MMR w danym punkcie czasowym. Łącznie u 322 spośród wszystkich pacjentów (38,1%) ocena wskaźnika MMR była niemożliwa w 60. miesiącu (u 99 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, u 93 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i u 130 pacjentów w grupie leczonej imatynibem) z powodu niewykonania lub braku dostępności do badania PCR (n=9), obecności nietypowych transkryptów w momencie rozpoczęcia leczenia (n=8), lub przerwania leczenia przed upływem 60. miesiąca (n=305).

⁵ Za osoby z odpowiedzią uznano tylko tych pacjentów, u których stwierdzano MMR w danym punkcie czasowym. Łącznie u 395 spośród wszystkich pacjentów (46,7%) ocena wskaźnika MMR była niemożliwa w 72. miesiącu (u 130 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, u 110 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i u 155 pacjentów w grupie leczonej imatynibem) z powodu niewykonania lub braku dostępności do badania PCR (n=25), obecności nietypowych transkryptów w momencie rozpoczęcia leczenia (n=8), lub przerwania leczenia przed upływem 72. miesiąca (n=362).

Wskaźniki MMR w różnych punktach czasowych (z uwzględnieniem pacjentów osiągających MMR w danym punkcie czasowym lub przed nim) przedstawiono jako skumulowane występowanie MMR (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1 Skumulowana częstość występowania MMR



Wskaźniki MMR były większe w obu ramionach z nilotynibem w porównaniu z ramieniem z imatynibem dla wszystkich grup z różnymi wskaźnikami ryzyka wg Sokala, we wszystkich ocenianych punktach czasowych.

Na podstawie analizy retrospektywnej, 91% (234/258) pacjentów otrzymujących nilotynib w dawce 300 mg dwa razy na dobę osiągnęło poziom BCR-ABL $\leq 10\%$ w 3. miesiącu leczenia w porównaniu do 67% (176/264) pacjentów otrzymujących imatynib w dawce 400 mg raz na dobę. Pacjenci z poziomem BCR-ABL wynoszącym $\leq 10\%$ w 3. miesiącu leczenia wykazali większą ogólną

przeżywalność w 72. miesiącu w porównaniu do tych pacjentów, którzy nie uzyskali tego poziomu odpowiedzi molekularnej (odpowiednio 94,5% vs. 77,1% [p=0,0005]).

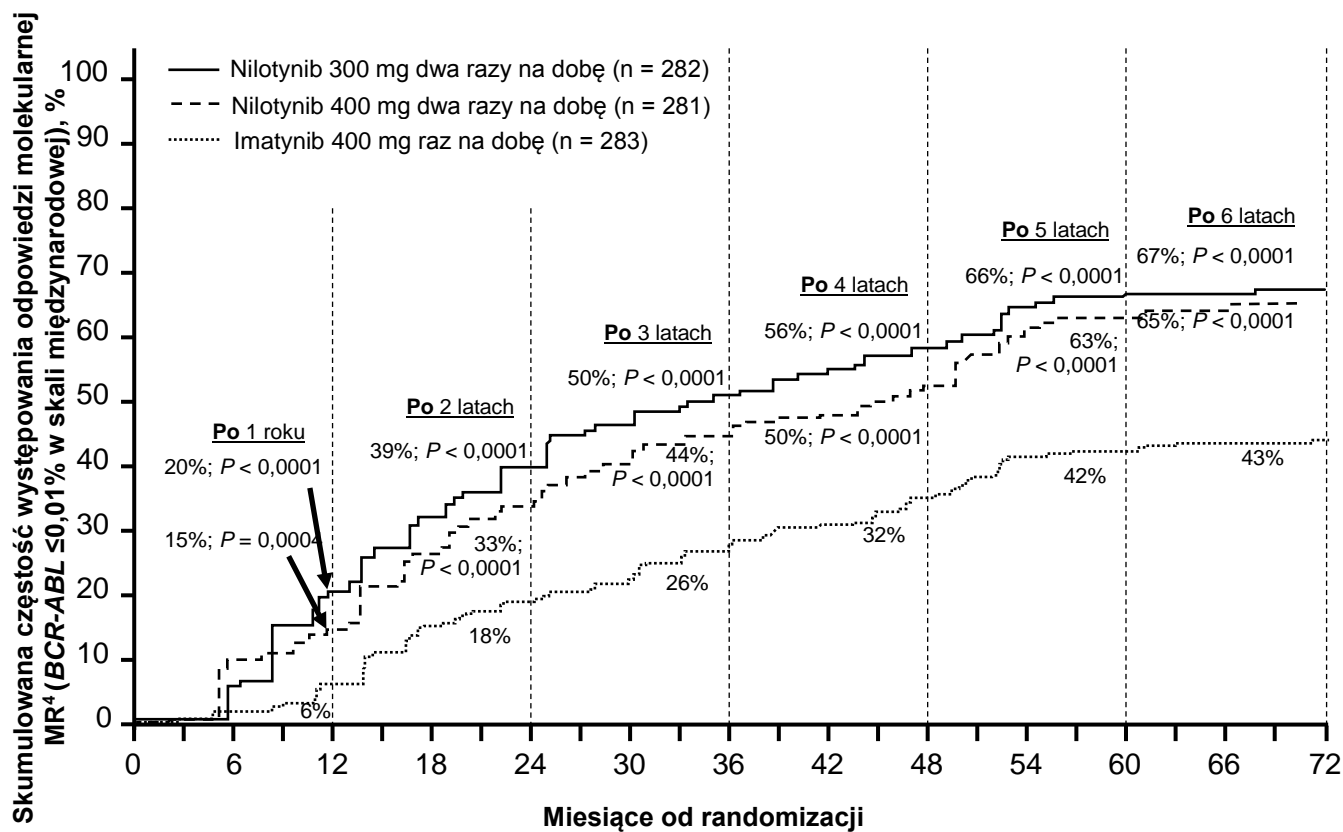
Na podstawie analizy Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia pierwszej MMR prawdopodobieństwo uzyskania MMR w różnych punktach czasowych było większe w obu ramionach z nilotinibem w dawce 300 mg i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z imatynibem 400 mg raz na dobę (wskaźnik ryzyka HR=2,17 i wartość p w stratyfikowanym logarytmicznym teście rang <0,0001 pomiędzy nilotinibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę a imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę, wskaźnik ryzyka HR=1,88 i wartość p w stratyfikowanym logarytmicznym teście rang <0,0001 pomiędzy nilotinibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę a imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę).

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź molekularną $\leq 0,01\%$ i $\leq 0,0032\%$ wg IS w różnych punktach czasowych przedstawiono w Tabeli 8, a odsetek wszystkich pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź molekularną $\leq 0,01\%$ i $\leq 0,0032\%$ wg IS po ukończeniu różnych punktów czasowych, przedstawiono na Rysunkach 2 i 3. Odpowiedź molekularna $< 0,01\%$ i $< 0,0032\%$ wg IS odpowiada zmniejszeniu transkryptów BCR-ABL o odpowiednio ≥ 4 log i $\geq 4,5$ log w porównaniu z wystandaryzowanym stanem początkowym.

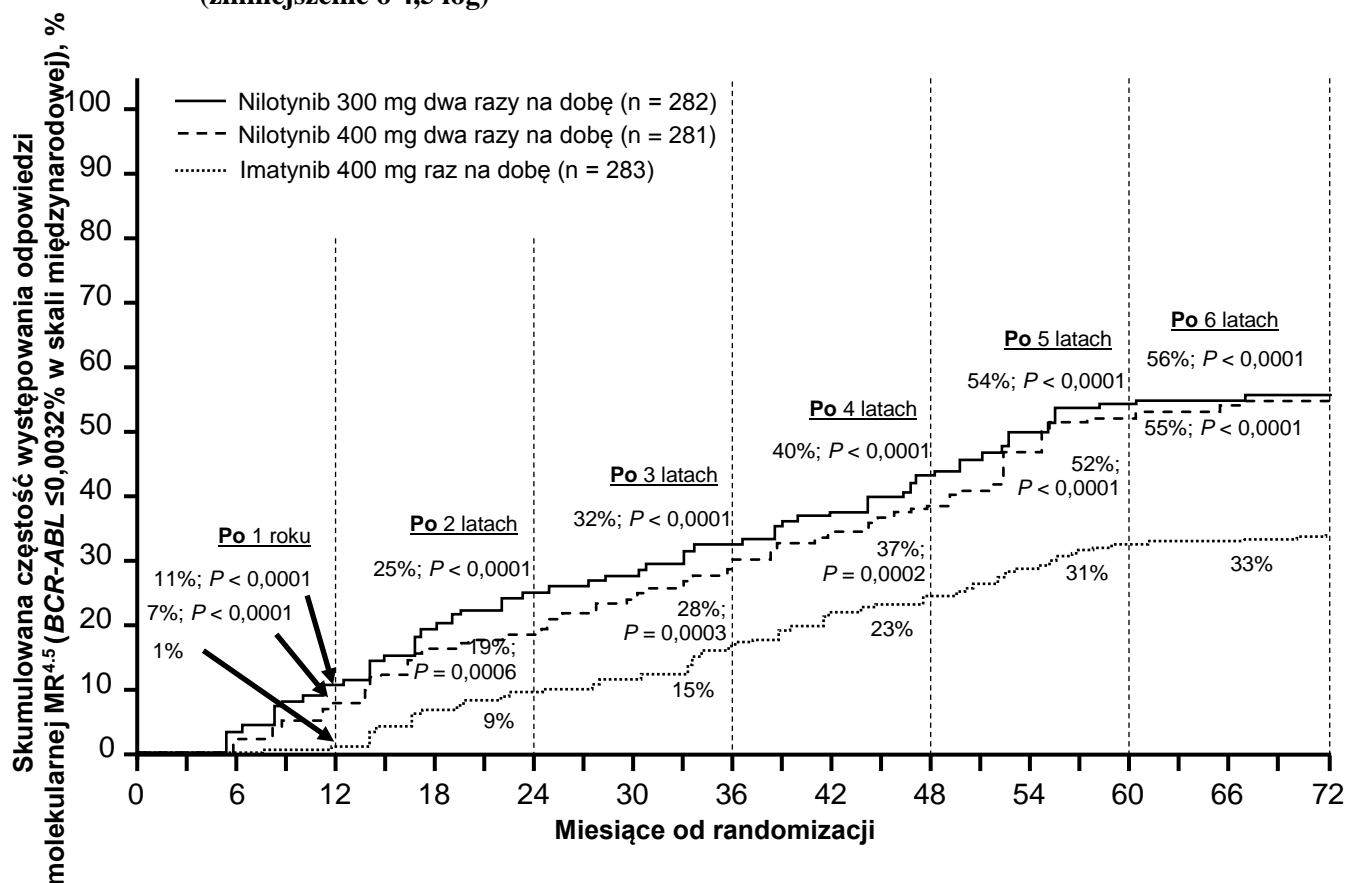
Tabela 8 Odsetek pacjentów z odpowiedzią molekularną $\leq 0,01\%$ (zmniejszenie o 4 log) i $\leq 0,0032\%$ (zmniejszenie o 4,5 log)

	Nilotinib 300 mg dwa razy na dobę n=282 (%)		Nilotinib 400 mg dwa razy na dobę n=281 (%)		Imatynib 400 mg raz na dobę n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
W 12. miesiącu	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
W 24. miesiącu	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
W 36. miesiącu	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
W 48. miesiącu	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
W 60. miesiącu	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
W 72. miesiącu	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Rysunek 2 Skumulowana częstość występowania odpowiedzi molekularnej $\leq 0,01\%$ (zmniejszenie o 4 log)



Rysunek 3 Skumulowana częstość występowania odpowiedzi molekularnej $\leq 0,0032\%$ (zmniejszenie o 4,5 log)



Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera dotyczących czasu trwania pierwszej MMR, odsetek pacjentów, którzy utrzymywali odpowiedź przez 72 miesiące wśród pacjentów, którzy uzyskali MMR, wyniósł 92,5% (95% CI: 88,6-96,4%) w grupie z nilotinibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 92,2% (95% CI: 88,5-95,9%) w grupie z nilotinibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę oraz 88,0% (95% CI: 83,0-93,1%) w grupie z imatynibem 400 mg raz na dobę.

Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną definiowano jako 0% metafaz Ph+ w szpiku kostnym, na podstawie oceny minimum 20 metafaz. Najlepszy wskaźnik CCyR po 12 miesiącach (uwzględniając pacjentów, którzy osiągnęli CCyR w miesiącu 12 lub wcześniej jako osoby z odpowiedzią na leczenie) był statystycznie większy zarówno dla nilotinibu w dawce 300 mg, jak i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z imatynibem 400 mg raz na dobę, patrz Tabela 9.

Wskaźnik CCyR w ciągu 24 miesięcy (w tym u pacjentów, którzy uzyskali CCyR w 24. miesiącu lub przed 24. miesiącem) był statystycznie większy zarówno w grupie z nilotinibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, jak i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą imatynib w dawce 400 mg raz na dobę.

Tabela 9 Najlepszy wskaźnik CCyR

	Nilotynib 300 mg dwa razy na dobę n=282 (%)	Nilotynib 400 mg dwa razy na dobę n=281 (%)	Imatynib 400 mg raz na dobę n=283 (%)
W ciągu 12 miesięcy			
Odpowiedź (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Brak odpowiedzi	19,9	22,1	35,0
Wartość p w teście CMH dla wskaźnika odpowiedzi (w porównaniu z imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę)	<0,0001	0,0005	
W ciągu 24 miesięcy			
Odpowiedź (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Brak odpowiedzi	13,1	15,3	23,0
Wartość p w teście CMH dla wskaźnika odpowiedzi (w porównaniu z imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę)	0,0018	0,0160	

Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera odsetek pacjentów, którzy utrzymywali odpowiedź przez 72 miesiące wśród pacjentów, którzy uzyskali CCyR, wyniósł 99,1% (95% CI: 97,9-100%) w grupie z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) w grupie z nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę oraz 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) w grupie z imatynibem 400 mg raz na dobę.

Progresję do fazy akceleracji (AP, ang. accelerated phase) lub przełomu blastycznego (BC, ang. blast crisis) w trakcie leczenia definiuje się jako czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego, lub zgonu związanego z CML. Progresję do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w trakcie leczenia obserwowano łącznie u 17 pacjentów: 2 pacjentów leczonych nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 3 pacjentów otrzymującego nilotynib w dawce 400 mg dwa razy na dobę i 12 pacjentów przyjmujących imatynib w dawce 400 mg raz na dobę. Szacunkowe odsetki pacjentów bez progresji do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w 72. miesiącu wyniosły odpowiednio 99,3%, 98,7% i 95,2% [HR=0,1599 i wartość p=0,0003 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę a imatynibem podawanym raz na dobę, HR=0,2457 i wartość p=0,0185 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę a imatynibem podawanym raz na dobę]. Od czasu 2-letniej analizy nie notowano nowych przypadków progresji do fazy AP lub BC w trakcie leczenia.

Uwzględniając ewolucję klonalną jako kryterium progresji, łącznie 25 pacjentów przeszło do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w trakcie leczenia do daty odcięcia danych (3 w grupie z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 5 w grupie z nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i 17 w grupie imatynibu w dawce 400 mg raz na dobę). Szacunkowy odsetek pacjentów bez progresji do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego, z uwzględnieniem ewolucji klonalnej w 72. miesiącu wyniósł odpowiednio 98,7%, 97,9% i 93,2% [HR=0,1626 i wartość p=0,0009 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę a imatynibem podawanym raz na dobę, HR=0,2848 i wartość p=0,0085 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę a imatynibem podawanym raz na dobę].

Podczas leczenia lub w fazie obserwacji po przerwaniu leczenia zmarło łącznie 55 pacjentów (21 w grupie z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę, 11 w grupie z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę i 23 w grupie z imatynibem 400 mg raz na dobę). Dwadzieścia sześć (26) z tych 55 zgonów miało związek z CML (6 w grupie z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę, 4 w grupie z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę i 16 w grupie z imatynibem 400 mg raz na dobę). Szacunkowy odsetek

pacjentów, którzy przeżyli do 72. miesiąca, wyniósł odpowiednio 91,6%, 95,8% oraz 91,4% [HR=0,8934 i wartość p=0,7085 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy grupą z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę a grupą z imatynibem, HR=0,4632 i wartość p=0,0314 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy grupą z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę a grupą z imatynibem). Uwzględniając jako zdarzenia wyłącznie zgony związane z CML, szacunkowy wskaźnik przeżycia po 72 miesiącach wyniósł odpowiednio 97,7%, 98,5% oraz 93,9% [HR=0,3694 i wartość p=0,0302 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy grupą z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę a grupą z imatynibem, HR=0,2433 i wartość p=0,0061 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy grupą z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę a grupą z imatynibem].

Badania kliniczne z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji u pacjentów z opornością na imatynib lub nietolerancją imatinibu

Przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II bez grupy kontrolnej, w celu określenia skuteczności nilotynibu u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu, chorujących na CML, z osobnymi grupami badanymi dla fazy przewlekłej i fazy akceleracji. Dane dotyczące skuteczności oparto na wynikach uzyskanych u 321 pacjentów w fazie przewlekłej (ang. chronic phase, CP) i 137 pacjentów w fazie akceleracji (ang. accelerated phase, AP). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 561 dni dla pacjentów CP i 264 dni dla pacjentów AP (patrz Tabela 10). Produkt Tasigna był podawany w sposób ciągły (dwa razy na dobę 2 godziny po posiłku, w ciągu godziny od przyjęcia dawki pacjenci nie przyjmowali żadnego pokarmu), chyba że stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub postęp choroby. Dozwolone było stosowanie dawki 400 mg dwa razy na dobę oraz zwiększenie dawki do 600 mg podawanych dwa razy na dobę.

Tabela 10 Czas narażenia na nilotynib

	Faza przewlekła n=321	Faza akceleracji n=137
Mediana czasu trwania leczenia w dniach (25.-75. percentyl)	561 (196-852)	264 (115-595)

Oporność na imatynib definiowano w następujący sposób: nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (po 3 miesiącach leczenia) lub nieuzyskanie odpowiedzi cytogenetycznej (po 6 miesiącach), lub większej odpowiedzi cytogenetycznej (po 12 miesiącach), lub progresja choroby po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi cytogenetycznej lub hematologicznej. Nietolerancja imatynibu odnosiła się do pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu objawów toksyczności i u których nie występowała większa odpowiedź cytogenetyczna w chwili włączenia do badania.

W sumie, 73% pacjentów wykazywało oporność na imatynib, a 27% wykazywało nietolerancję. U większości pacjentów CML rozpoznano na długo przed rozpoczęciem badania. Byli oni uprzednio leczeni innymi lekami przeciwnowotworowymi, w tym imatynibem, hydroksymocznikiem, interferonem, a u niektórych doszło do niepowodzenia po przeszczepieniu (Tabela 11). Mediana największej uprzednio podawanej dawki imatynibu wyniosła 600 mg/dobę. Największa uprzednio podawana dawka imatynibu wyniosła ≥ 600 mg/dobę u 74% wszystkich pacjentów; 40% pacjentów przyjmowało imatynib w dawce ≥ 800 mg/dobę.

Tabela 11 Charakterystyka historii przewlekłej białaczki szpikowej

	Faza przewlekła (n=321)	Faza akceleracji (n=137)*
Mediana czasu od rozpoznania choroby w miesiącach (zakres)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatynib		
Oporność	226 (70%)	109 (80%)
Nietolerancja bez większej odpowiedzi cytogenetycznej	95 (30%)	27 (20%)
Mediana czasu leczenia imatynibem w dniach (25.-75. percentyl)	975 (519-1 488)	857 (424-1 497)
Uprzednie leczenie hydroksymocznikiem	83%	91%
Uprzednie leczenie interferonem	58%	50%
Przebyte przeszczepienie szpiku kostnego	7%	8%
* Brak informacji dotyczących występowania oporności lub nietolerancji na imatynib u jednego pacjenta.		

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny pacjentów z grupy CP była częstość uzyskiwania większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR), określona jako wyeliminowanie (całkowita odpowiedź cytogenetyczna, ang. complete cytogenetic response, CCyR) lub znaczne zmniejszenie liczby metafaz Ph+ do <35% (częściowa odpowiedź cytogenetyczna) komórek krwiotwórczych Ph+. Całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. complete haematological response, CHR) pacjentów z grupy CP była oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy. Pierwszorzędownym punktem końcowym w grupie AP była ogólna potwierdzona odpowiedź hematologiczna (ang. haematological response, HR) określana jako całkowita odpowiedź hematologiczna, brak objawów białaczki lub powrót do fazy przewlekłej.

Faza przewlekła

Wskaźnik MCyR u 321 pacjentów z grupy CP wyniósł 51%. Większość pacjentów szybko osiągnęła MCyR w ciągu 3 miesięcy (mediana 2,8 miesiąca) od rozpoczęcia leczenia nilotynibem. Średni czas do osiągnięcia CCyR wynosił zaledwie 3 miesiące (mediana 3,4 miesiąca). Wśród pacjentów, którzy osiągnęli MCyR, u 77% (95% CI: 70%-84%) utrzymała się ta odpowiedź przez 24 miesiące. Mediana czasu trwania MCyR nie została osiągnięta. Wśród pacjentów, którzy osiągnęli CCyR, u 85% (95% CI: 78%-93%) utrzymała się ta odpowiedź przez 24 miesiące. Mediana czasu trwania CCyR nie została osiągnięta. Pacjenci, u których początkowo występowała CHR, osiągnęli MCyR szybciej (1,9 miesiąca w porównaniu z 2,8 miesiąca). Wśród pacjentów w CP, u których początkowo nie występowała CHR, u 70% uzyskano CHR, mediana czasu do osiągnięcia CHR wyniosła 1 miesiąc; mediana czasu trwania CHR wyniosła 32,8 miesiąca. Szacowany 24-miesięczny wskaźnik całkowitego przeżycia pacjentów z CML-CP wyniósł 87%.

Faza akceleracji

Wskaźnik potwierdzonej HR u 137 pacjentów z grupy AP wyniósł 50%. Większość pacjentów osiągnęła HR wcześnie w trakcie leczenia nilotynibem (mediana 1,0 miesiąc); wyniki te były trwałe (mediana potwierdzonej HR wynosiła 24,2 miesiąca). Wśród pacjentów, którzy osiągnęli WP, u 53% (95% CI: 39%-67%) utrzymała się odpowiedź przez 24 miesiące. Wskaźnik MCyR wyniósł 30% z medianą czasu odpowiedzi 2,8 miesiąca. Wśród pacjentów, którzy osiągnęli MCyR, u 63% (95% CI: 45%-80%) utrzymywała się odpowiedź przez 24 miesiące. Mediana czasu trwania MCyR wyniosła 32,7 miesiąca. Szacowany 24-miesięczny wskaźnik całkowitego przeżycia pacjentów z CML-AP wyniósł 70%.

Wskaźniki odpowiedzi dla dwóch badanych grup zostały przedstawione w Tabeli 12.

Tabela 12 Odpowiedź na leczenie przewlekłej białaczki szpikowej

(Wskaźniki najlepszej odpowiedzi)	Faza przewlekła			Faza akceleracji		
	Nietolerujący (n=95)	Oporni (n=226)	Razem (n=321)	Nietolerujący (n=27)	Oporni (n=109)	Razem* (n=137)
Odpowiedź hematologiczna (%)						
Ogólna (95%CI)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Całkowita	87 (74-94)	65 (56-72)	70 ¹ (63-76)	37	28	30
NEL	-	-	-	7	10	9
Powrót do CP	-	-	-	4	13	11
Odpowiedź cytogenetyczna (%)						
Większa (95%CI)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Całkowita	41	35	37	22	19	20
Częściowa	16	14	15	11	10	10

NEL = brak objawów białaczki/odpowiedzi szpiku

¹ U 114 pacjentów z grupy CP występowała CHR w chwili rozpoczęcia badania. Tym samym niemożliwe było uwzględnienie tych pacjentów w ocenie całkowitej odpowiedzi hematologicznej

* Brak informacji dotyczących występowania oporności lub nietolerancji na imatynib u jednego pacjenta.

Nie są jeszcze dostępne dane dotyczące skuteczności stosowania u pacjentów z CML-BC. W badaniu fazy II również analizowano osobne grupy badanych, w których oceniano wpływ produktu Tasigna na pacjentów w fazie CP i AP, którzy byli uprzednio poddawani intensywnemu leczeniu z zastosowaniem wielu rodzajów terapii, w tym inhibitorami kinazy tyrozynowej, dodatkowo do leczenia imatynibem. W powyższej grupie 30/36 pacjentów (83%) było opornych na leczenie, ale nie nietolerujących leczenia. U 22 pacjentów z grupy CP, u których oceniano skuteczność, stosowanie nilotynibu pozwoliło na uzyskanie wskaźnika MCyR 32% i wskaźnika CHR 50%. U 11 pacjentów z grupy AP, u których oceniano skuteczność, leczenie nilotynibem pozwoliło uzyskać odsetek ogólnej odpowiedzi hematologicznej (HR) wynoszący 36%.

Po niepowodzeniu leczenia imatynibem, zaobserwowano 24 różne mutacje BCR-ABL u 42% pacjentów z grupy w fazie przewlekłej CML i u 54% pacjentów z grupy w fazie akceleracji, u których badano występowanie mutacji. Produkt Tasigna wykazał skuteczność u pacjentów, u których wykryto różne mutacje BCR-ABL, związane z opornością na imatynib, poza mutacją T315I.

Zakończenie leczenia u dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej, którzy byli leczeni nilotynibem w terapii pierwszego rzutu i którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną

W otwartym badaniu z jedną grupą leczenia 215 dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej otrzymujących nilotynib w leczeniu pierwszego rzutu przez ≥ 2 lata, którzy uzyskali MR4,5 mierzoną testem MolecularMD MRDx BCR-ABL, zostało włączonych do badania w celu kontynuacji leczenia nilotynibem przez kolejne 52 tygodnie (faza konsolidacji nilotynibu). 190 z 215 pacjentów (88,4%) rozpoczęło fazę TFR po uzyskaniu trwałej głębokiej odpowiedzi molekularnej w fazie konsolidacji, definiowanej według następujących kryteriów:

- 4 ostatnie oceny kwartalne (wykonywane co 12 tygodni) dały wynik przynajmniej MR4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) i utrzymywały się przez jeden rok
- ostatnia ocena dała wynik MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- nie więcej niż dwie oceny z wynikiem wypadającym pomiędzy MR4,0 a MR4,5 (0,0032% IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów w MMR po 48 tygodniach od rozpoczęcia fazy TFR (uznając każdego pacjenta wymagającego wznowienia leczenia za osobę bez

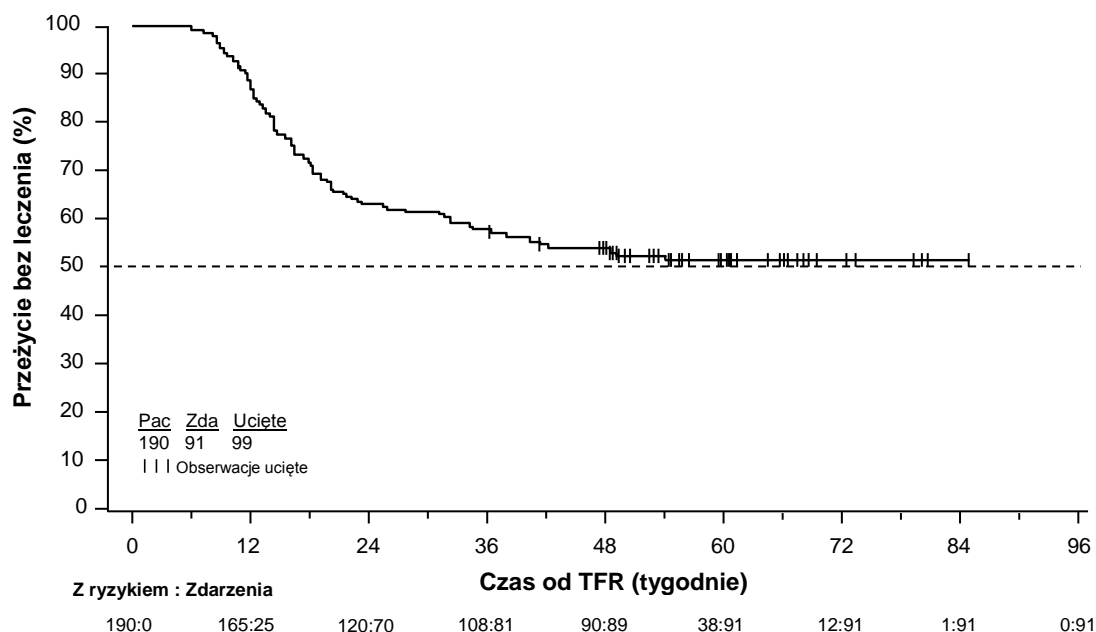
odpowiedzi). Spośród 190 pacjentów, którzy weszli do fazy TFR, 98 pacjentów (51,6% [95% CI: 44,2, 58,9]) było w MMR po 48 tygodniach.

Osiemdziesięciu ośmiu pacjentów (46,3%) przerwało fazę TFR z powodu utraty MMR, a odpowiednio 1 (0,5%), 1 (0,5%) i 3 pacjentów (1,6%) z powodu zgonu z nieznaną przyczyną, decyzji lekarza i decyzji pacjenta. Spośród tych 88 pacjentów, 86 pacjentów wznowiło leczenie nilotynibem, a 2 pacjentów na stałe zakończyło udział w badaniu. Osiemdziesięciu pięciu z tych 86 pacjentów (98,8%) odzyskało MMR, (jeden pacjent na stałe zakończył udział w badaniu z powodu decyzji pacjenta), a 76 pacjentów (88,4%) odzyskało MR4,5 do czasu zakończenia zbierania danych.

Metodą Kaplana-Meiera (KM) oszacowano medianę czasu trwania leczenia nilotynibem do odzyskania MMR i MR4,5 odpowiednio na 7,9 tygodni (95% CI: 5,1, 8,0) i 13,1 tygodni (95% CI: 12,3, 15,7). Metodą KM oszacowano odsetek MMR i MR4,5 po 24 tygodniach od wznowienia leczenia odpowiednio na 98,8% (95% CI: 94,2, 99,9) i 90,9% (95% CI: 83,2, 96,0).

Estymator KM mediany przeżycia bez leczenia (TFS) nie został jeszcze osiągnięty (Rycina 4); u 99 ze 190 pacjentów (52,1%) nie wystąpiło zdarzenie TFS.

Rycina 4 Estymator Kaplana-Meiera dla przeżycia w okresie bez leczenia po rozpoczęciu TFR (pełna analizowana grupa)



Zakończenie leczenia u dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną podczas leczenia nilotynibem następującym po wcześniejszym leczeniu imatynibem

W otwartym badaniu z jedną grupą leczenia 163 dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej przyjmujących inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) przez ≥ 3 lata (imatynib jako początkowe leczenie TKI przez ponad 4 tygodnie bez udokumentowanej MR4,5 w trakcie leczenia imatynibem w momencie zmiany leczenia na nilotynib, następnie zmienili leczenie na nilotynib podawany przez co najmniej dwa lata) i którzy uzyskali MR4,5 w trakcie leczenia nilotynibem mierzoną przy użyciu testu MolecularMD MRDx BCR-ABL byli włączeni do badania, aby kontynuować leczenie nilotynibem przez kolejne 52 tygodnie (faza konsolidacji nilotynibu). 126 ze 163 pacjentów (77,3%) weszło do fazy TFR po uzyskaniu trwałej głębokiej odpowiedzi molekularnej w fazie konsolidacji, definiowanej według następującego kryterium:

- 4 ostatnie kwartalne oceny (wykonywane co 12 tygodni) wykazały brak potwierdzonej utraty MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\% IS$) w ciągu jednego roku.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów bez potwierdzonej utraty MR4,0 lub

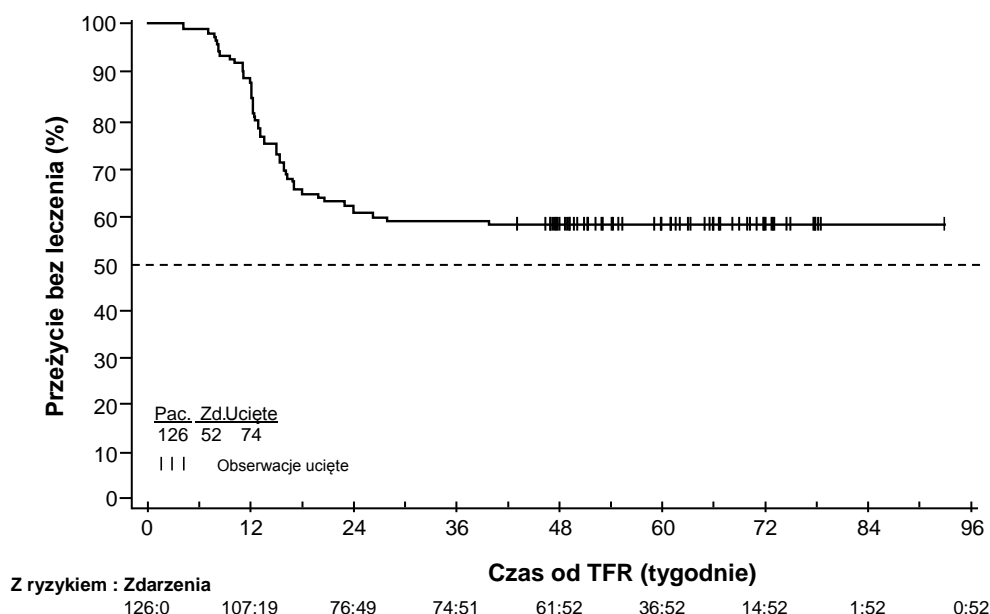
utrąty MMR w ciągu 48 tygodni po zakończeniu leczenia. Spośród 126 pacjentów, którzy weszli do fazy TFR, u 73 pacjentów (57,9%, [95% CI: 48,8, 66,7]) nie wystąpiła utrata MMR, potwierdzona utrata MR4,0 ani wznowienie leczenia nilotynibem w ciągu 48 tygodni.

Spośród 53 pacjentów, którzy zakończyli fazę TFR z powodu potwierdzonej utraty MR4,0 lub utraty MMR, 51 pacjentów wznowiło leczenie nilotynibem, a 2 pacjentów zakończyło udział w badaniu. Czterdziestu ośmiu z tych 51 pacjentów (94,1%) odzyskało MR4,0, a 47 pacjentów (92,2%) odzyskało MR4,5 do czasu zakończenia zbierania danych.

Metodą Kaplana-Meiera (KM) oszacowano medianę czasu trwania leczenia nilotynibem, aby odzyskać MR4,0 i MR4,5, i wyniosła ona odpowiednio 12,0 tygodni (95% CI: 8,3, 12,7) i 13,1 tygodni (95% CI: 12,4, 16,1). Metodą KM oszacowano odsetek MR4,0 i MR4,5 po 48 tygodniach od wznowienia leczenia i wyniósł on odpowiednio 100,0% (95% CI: nie oszacowano) i 94,8% (95% CI: 85,1, 99,0).

Mediana TFS nie została jeszcze osiągnięta (Rycina 5); u 74 ze 126 pacjentów (58,7%) nie wystąpiło zdarzenie TFS.

Rycina 5 Estymator Kaplana-Meiera przeżycia w okresie bez leczenia po rozpoczęciu TFR (pełna analizowana grupa)



Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nilotynibu u dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej oceniano w dwóch badaniach. Łącznie 69 dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do <18 lat) z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie przewlekłej (n=25) lub CML Ph+ w fazie przewlekłej z opornością na imatynib/dazatynib lub nietolerancją imatynibu (n=44) otrzymało leczenie nilotynibem w dawce 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, w zaokrągleniu do najbliższej dawki będącej wielokrotnością 50 mg (nie przekraczając maksymalnej pojedynczej dawki 400 mg).

W zbiorczej populacji pacjentów z CML mediana rzeczywiście podanej dawki wyniosła 435,5 mg/m² pc./dobę (zakres: 149 do 517 mg/m² pc./dobę), a mediana względnej intensywności dawkowania wyniosła 94,7% (zakres: 32 do 112%). U 40 pacjentów (58,0%) względna intensywność dawkowania przekroczyła 90%. Mediana czasu leczenia nilotynibem wyniosła 13,80 miesiąca (zakres: 0,7-30,9 miesiąca).

U pacjentów z CML i opornością lub nietolerancją, odsetek większej odpowiedzi molekularnej

(MMR; BCR-ABL/ABL \leq 0,1% IS) wyniósł 40,9% (95% CI: 26,3; 56,8) po 12 cyklach, przy czym 18 pacjentów było w MMR. U pacjentów z nowo rozpoznaną CML odsetek MMR wyniósł 60,0% (95% CI: 38,7; 78,9) po 12 cyklach, przy czym 15 pacjentów osiągnęło MMR. U pacjentów z CML i opornością lub nietolerancją skumulowany odsetek MMR wyniósł 47,7% do cyklu 12. U pacjentów z nowo rozpoznaną CML skumulowany odsetek MMR wyniósł 64,0% do cyklu 12.

Wśród 21 pacjentów z CML i opornością lub nietolerancją, którzy byli w MMR w dowolnym momencie podczas leczenia, mediana czasu do pierwszej MMR wyniosła 2,76 miesiąca (95% CI: 0,03; 5,55). U 17 pacjentów z nowo rozpoznaną CML, którzy osiągnęli MMR, mediana czasu do pierwszej MMR wyniosła 5,55 miesiąca (95% CI: 5,52; 5,75).

Wśród pacjentów z CML i opornością lub nietolerancją, odsetek pacjentów, którzy uzyskali BCR-ABL/ABL \leq 0,01% IS (MR4,0) do czasu odcięcia danych wyniósł 11,4%, natomiast 4,5% pacjentów osiągnęło BCR-ABL/ABL \leq 0,0032% IS (MR4,5). Wśród pacjentów z nowo rozpoznaną CML, odsetek osób, które osiągnęły MR4,0 wyniósł 32%, natomiast 28,0% osiągnęło MR4,5.

U żadnego z 21 pacjentów z CML i opornością lub nietolerancją, którzy byli w MMR podczas leczenia, nie wystąpiła potwierdzona utrata MMR. Spośród 17 pacjentów z nowo rozpoznaną CML, którzy osiągnęli MMR, u jednego pacjenta wystąpiła potwierdzona utrata MMR (pacjent utracił CHR z powodu zwiększenia liczby bazofilów, jednak nie nastąpiła u niego progresja do AP/BC).

U jednego pacjenta z CML i opornością lub nietolerancją nastąpiła progresja do AP/BC po około 10 miesiącach stosowania leczenia.

W obu badaniach nie odnotowano żadnych zgonów podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie nilotynibu osiągnięte jest po 3 godzinach od podania doustnego. Wchłanianie nilotynibu po podaniu doustnym wyniosło ok. 30%. Bezwzględna dostępność biologiczna nilotynibu nie została określona. W porównaniu z roztworem doustnym (pH od 1,2 do 1,3), względna dostępność biologiczna nilotynibu w postaci kapsułki wynosi około 50%. Gdy lek podawano z pokarmem zdrowym ochotnikom, stężenie maksymalne C_{maks} i pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy od czasu (AUC) były większe o odpowiednio 112% i 82% w porównaniu do podawania produktu Tasigna na czczo. Podawanie produktu Tasigna 30 minut lub 2 godziny po posiłku zwiększało dostępność biologiczną nilotynibu o odpowiednio 29% lub 15% (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Wchłanianie nilotynibu (względna biodostępność) może zmniejszyć się odpowiednio o około 48% i 22% u pacjentów po zabiegu całkowitego lub częściowego wycięcia żołądka.

Dystrybucja

Współczynnik stężenia nilotynibu w krwi pełnej do stężenia w osoczu wynosi 0,71. Wiązanie z białkami osocza, ustalone na podstawie doświadczeń *in vitro*, wynosi około 98%.

Metabolizm

Zidentyfikowano dwa główne szlaki metaboliczne u zdrowych ochotników – utlenianie i hydroksylacja. Nilotynib jest główną substancją znajdującą się w surowicy. Żaden z metabolitów nie przyczynia się istotnie do zwiększenia aktywności farmakologicznej nilotynibu. Nilotynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 z niewielkim udziałem CYP2C8.

Eliminacja

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki nilotynibu znakowanej radioaktywnie, ponad 90% dawki było wydalone w ciągu 7 dni, głównie z kałem (94% dawki). Lek w postaci niezmienionej stanowił 69% dawki.

Okres półtrwania w fazie eliminacji, oszacowany na podstawie danych farmakokinetycznych po podaniu dawek wielokrotnych i dawkowaniu raz na dobę, wyniósł około 17 godzin. Zmienność właściwości farmakokinetycznych nilotynibu między pacjentami była umiarkowana do dużej.

Liniowość lub nieliniowość

Narażenie na nilotynib w stanie stacjonarnym zależało od dawki, z mniejszym niż proporcjonalny do dawki wzrostem narażenia ogólnoustrojowego po podaniu dawek większych niż 400 mg raz na dobę. Dobowe narażenie ogólnoustrojowe na nilotynib, podawany w dawce 400 mg dwa razy na dobę, było o 35% większe w stanie stacjonarnym niż podczas podawania w dawce 800 mg raz na dobę. Ogólnoustrojowe narażenie (AUC) na nilotynib w stanie stacjonarnym przy dawkowaniu 400 mg dwa razy na dobę było o około 13,4% większe niż po podaniu dawek 300 mg dwa razy na dobę. Średnie minimalne i maksymalne stężenia nilotynibu w ciągu 12 miesięcy były o około 15,7% i 14,8% większe po podaniu dawki 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dawką 300 mg dwa razy na dobę. Nie obserwowano istotnego zwiększenia narażenia na nilotynib, gdy dawkę zwiększono z 400 mg podawanych dwa razy na dobę do 600 mg podawanych dwa razy na dobę.

Stan stacjonarny był zwykle osiągnięty do 8. dnia leczenia. Zwiększenie narażenia na nilotynib w surowicy pomiędzy pierwszą dawką a stanem stacjonarnym było około 2-krotne podczas podawania jednorazowej dobowej dawki i 3,8-krotne podczas podawania dawki dwa razy na dobę.

Badania biodostępności/biorównoważności

Wykazano, że podanie pojedynczej dawki 400 mg nilotynibu w postaci dwóch kapsułek twardych po 200 mg, których zawartość zmieszano z przecierem jabłkowym o objętości jednej łyżeczki do herbaty, było biorównoważne z podaniem pojedynczej dawki w postaci 2 całych kapsułek twardych po 200 mg.

Dzieci i młodzież

Po podawaniu nilotynibu dzieciom i młodzieży w dawce 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 50 mg (nie przekraczając maksymalnej dawki pojedynczej 400 mg), narażenie na nilotynib w stanie stacjonarnym i klirens nilotynibu okazały się podobne (mieściły się w zakresie 2-krotności) jak u pacjentów dorosłych leczonych dawką 400 mg dwa razy na dobę. Farmakokinetyczna ekspozycja na nilotynib po podaniu dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych wydawała się porównywalna pomiędzy dziećmi w wieku od 2 lat do <10 lat, a dziećmi i młodzieżą w wieku od ≥10 lat do <18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania nad nilotynibem, dotyczące bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na reprodukcję, fototoksyczności oraz rakotwórczości (u szczurów i myszy).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa

Nilotynib nie wykazywał działania na ośrodkowy układ nerwowy i czynność oddechową. Badania *in vitro* dotyczące bezpieczeństwa stosowania nilotynibu dla serca, wykazały przedkliniczny zwiastun wydłużenia odstępu QT, spowodowany blokiem kanału potasowego hERG i wydłużeniem czasu trwania potencjału czynnościowego w sercach królików. Nie zaobserwowano zmian w badaniu EKG u psów i małą leczonych przez okres do 39 tygodni ani w specjalnym badaniu telemetrycznym psów.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu nilotynibu, trwające do 4 tygodni u psów i do 9 miesięcy u małp *cynomolgus*, wykazały, że nilotynib najsilniej toksycznie działa na wątrobę. Stwierdzono zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej i zmiany histopatologiczne (przede wszystkim rozrost lub przerost komórek sinusoidalnych i komórek Kupffera, rozrost w obrębie przewodów żółciowych i włóknienie okołowrotne). Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych były na ogół w pełni przemijające i ustępowały po 4 tygodniach. Zmiany histopatologiczne były częściowo odwracalne. Narażenie na najmniejsze dawki, po których obserwowano działanie na wątrobę, było mniejsze niż narażenie u ludzi po podaniu dawki 800 mg na dobę. U myszy i szczurów leczonych przez okres do 26 tygodni zaobserwowano jedynie niewielkie zmiany w wątrobie. U szczurów, psów i małp obserwowano w większości przemijające zwiększenie stężenia cholesterolu.

Badania genotoksyczności

Badania genotoksyczności *in vitro* z zastosowaniem komórek bakteryjnych oraz badania *in vitro* i *in vivo* z zastosowaniem komórek ssaków z aktywacją metaboliczną i bez atywacji metabolicznej nie wykazały mutagennego działania nilotynibu.

Badania rakotwórczości

W 2-letnim badaniu rakotwórczego działania u szczurów, głównym narządem docelowym dla określenia zmian nienowotworowych była macica [rozstrzeń, rozszerzenie naczyń, rozrost komórek śródbłonna, zapalenie i (lub) rozrost nabłonka]. Nie stwierdzono dowodów na działanie rakotwórcze po podaniu nilotynibu w dawkach 5, 15 lub 40 mg/kg mc. na dobę. Narażenie (wyrażane wielkością AUC-pola pod krzywą) po podaniu największej dawki było około 2-3-krotnie większe niż dobowe narażenie w stanie stacjonarnym u ludzi (w odniesieniu do AUC) po podawaniu nilotynibu w dawce 800 mg na dobę.

W 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości na myszach Tg.rasH2, w którym nilotynib stosowano w dawce 30, 100 i 300 mg/kg mc./dobę stwierdzono występowanie brodawczaków/raków skóry po zastosowaniu dawki 300 mg/kg mc., stanowiącej około 30 do 40-krotność ekspozycji na lek u ludzi (obliczonej na podstawie AUC) po podaniu maksymalnej zatwierdzonej dawki 800 mg/dobę (podawanej jako 400 mg dwa razy na dobę). Największa dawka, po której nie wykrywano zmian nowotworowych skóry wyniosła 100 mg/kg mc./dobę, co stanowi około 10 do 20-krotności ekspozycji na lek u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zatwierdzonej dawki 800 mg/dobę (podawanej po 400 mg dwa razy na dobę). Głównymi docelowymi narządami dla zmian nienowotworowych były skóra (przerost naskórka), rosnące zęby (zwyrodnienie/zanik narządu szkliwotwórczego górnych siekaczy i zapalenie dziąsła/nabłonka zębotwórczego siekaczy) i grasica (częstsze i (lub) bardziej nasilone zmniejszenie liczby limfocytów).

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i płód

Nilotynib nie wykazywał działania teratogenego, wykazywał natomiast działanie toksyczne na zarodek i płód, podczas stosowania dawek o toksycznym działaniu na samicę. Obserwowano zwiększoną częstość utraty zarodka po implantacji, zarówno w badaniu dotyczącym wpływu na płodność (podczas stosowania u samców i samic), jak i w badaniu nad działaniem toksycznym na zarodek (podczas stosowania u samic). Badania dotyczące toksycznego działania produktu na zarodek wykazały częstsze obumieranie zarodków i działanie na płód (głównie zmniejszenie masy płodu, przedwczesne zrośnięcie się kości twarzowych (szczeka, kość jarzmowa), zmiany w narządach i w szkielecie) u szczurów oraz częstszą resorpcję płodu i zmiany w szkielecie u królików. W badaniu nad pre- i postnatalnym rozwojem szczurów, narażenie samicy na działanie nilotynibu powodowało zmniejszenie masy ciała u nowonarodka, w powiązaniu ze zmianami parametrów rozwoju fizycznego, jak również zmniejszeniem wskaźników kojarzenia się w pary oraz płodności u potomstwa. U samic

narażenie na nilotynib o takim stężeniu, że nie występowały działania niepożądane, było na ogół mniejsze niż narażenie występujące u ludzi po dawce 800 mg/dobę, lub takie samo.

U samiców i samic szczurów nie zaobserwowano wpływu leku na liczbę lub ruchliwość plemników ani na płodność, po największej badanej dawce przekraczającej około 5-krotnie dawkę zalecaną dla ludzi.

Badania na młodych osobnikach zwierząt

W badaniu nad rozwojem młodych osobników, nilotynib podawano przez zgłębnik doustny młodym szczurom od pierwszego tygodnia po urodzeniu do chwili, gdy stały się one młodymi osobnikami dorosłymi (dzień 70 po urodzeniu) w dawkach 2, 6 i 20 mg/kg mc./dobę. Oprócz standardowych parametrów badania, dokonano oceny poszczególnych etapów rozwojowych, wpływu na OUN, parzenie się i płodność. Na podstawie zmniejszenia masy ciała u osobników obu płci oraz opóźnionego oddzielania napletka u samców (co mogło mieć związek ze zmniejszeniem masy ciała), uznano, że największa dawka, po której nie obserwuje się objawów toksyczności (NOEL, ang. No-Observed-Effect-Level) u młodych szczurów, wynosi 6 mg/kg mc./dobę. U młodych osobników nie obserwowano zwiększonej wrażliwości na nilotynib w stosunku do osobników dorosłych. Ponadto profil toksyczności u młodych szczurów był porównywalny do profilu toksyczności obserwowanego u osobników dorosłych.

Badania fototoksycznego działania leku

Wykazano, że nilotynib pochłania światło w zakresie UV-A i UV-B, dociera do skóry i wykazuje potencjał fototoksyczny *in vitro*. Nie zaobserwowano podobnego działania *in vivo*. Dlatego uważa się, że ryzyko działania fototoksycznego nilotynibu jest bardzo małe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tasigna 50 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Krospowidon typu A
Poloksamer 188
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz drukarski

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek

Tasigna 200 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna

Krospowidon typu A
Poloksamer 188
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz drukarski

Szelak (E904)
Alkohol odwodniony
Alkohol izopropylowy
Alkohol butylowy
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek stężony
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Tasigna jest dostępny w następujących opakowaniach:

Tasigna 50 mg kapsułki twarde

Blistry PVC/PVDC/Al

- Opakowanie zawierające 120 kapsułek twardych (3 pudełka po 40 sztuk).

Tasigna 200 mg kapsułki twarde

Blistry PVC/PVDC/Al

- Opakowania jednostkowe zawierające 28 kapsułek twardych w saszetce.
- Opakowania jednostkowe zawierające 28 kapsułek twardych (7 blisterów dobowych po 4 kapsułki twarde) lub 40 kapsułek twardych (5 blisterów po 8 kapsułek twardych).
- Opakowania zbiorcze zawierające 112 kapsułek twardych (4 saszetki po 28 sztuk).
- Opakowania zbiorcze zawierające 112 kapsułek twardych (4 pudełka po 28 sztuk), 120 kapsułek twardych (3 pudełka po 40 sztuk) lub 392 kapsułki twarde (14 pudełek po 28 sztuk).

Blistry PA/Al/PVC/Al

- Opakowania jednostkowe zawierające 28 kapsułek twardych w saszetce.
- Opakowania zbiorcze zawierające 112 kapsułek twardych (4 saszetki po 28 sztuk).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tasigna 50 mg kapsułki twarde

EU/1/07/422/015

Tasigna 200 mg kapsułki twarde

EU/1/07/422/001-004

EU/1/07/422/007-008

EU/1/07/422/011-012

EU/1/07/422/014

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tasigna 150 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna twarda kapsułka zawiera 150 mg nilotyningu (w postaci jednowodnego chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna kapsułka twarda zawiera 117,08 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Proszek barwy białej do żółtawej, w czerwonych, twardych, nieprzezroczystych, żelatynowych kapsułkach rozmiaru 1, z czarnym nadrukiem „NVR/BCR” wzdłuż osi.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tasigna jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej,
- dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z CML.

Dawkowanie

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

W razie pominięcia dawki, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale kolejną przepisaną dawkę przyjąć o zwykłej porze.

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z CML z chromosomem Philadelphia

Zaleca się podawanie dawki 300 mg dwa razy na dobę.

Dla dawki 400 mg podawanej raz na dobę (patrz dostosowanie dawki poniżej) dostępne są kapsułki twarde po 200 mg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia

Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest ustalane indywidualnie i zależy od powierzchni ciała pacjenta (mg/m² pc.). Zalecana dawka nilotyningu wynosi 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 50 mg (nie przekraczając maksymalnej dawki pojedynczej

wynoszącej 400 mg) (patrz Tabela 1). Aby uzyskać żadaną dawkę, można łączyć kapsułki twarde Tasigna o różnej mocy.

Brak jest doświadczenia w leczeniu dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 10 lat z nowo rozpoznaną chorobą i istnieją ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu.

Tabela 1 Schemat dawkowania nilotynibu w dawce 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży

Powierzchnia ciała	Dawka w mg (dwa razy na dobę)
Do 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥1,64 m ²	400 mg

Dorośli pacjenci z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, którzy byli leczeni nilotynibem w terapii pierwszego rzutu i którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (MR4,5)

Można rozważyć zakończenie leczenia u spełniających kryteria dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia (Ph+), którzy byli leczeni nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 3 lata, jeśli głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed zakończeniem leczenia. Zakończenie leczenia nilotynibem powinno być inicjowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z CML (patrz punkty 4.4 i 5.1).

U spełniających kryteria pacjentów, którzy zakończą leczenie nilotynibem, konieczne jest comiesięczne monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozmazem przez jeden rok, następnie co 6 tygodni w drugim roku, a później co 12 tygodni. Monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL musi być wykonywane za pomocą ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnych w Skali Międzynarodowej (IS) o czułości przynajmniej MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS).

U pacjentów, którzy utracą MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤0,01%IS), ale nie utracą MMR (MMR=BCR-ABL/ABL ≤0,1%IS) w fazie bez leczenia, poziom transkryptów BCR-ABL należy monitorować co 2 tygodnie aż do chwili, gdy poziom BCR-ABL powróci do zakresu pomiędzy MR4 a MR4,5. Pacjenci, którzy utrzymują poziom BCR-ABL pomiędzy MMR a MR4 w minimum 4 kolejnych pomiarach mogą wrócić do pierwotnego harmonogramu monitorowania.

Pacjenci, którzy utracą MMR, muszą wznowić leczenie w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. Leczenie nilotynibem należy wznowić w dawce 300 mg dwa razy na dobę lub w zmniejszonej dawce wynoszącej 400 mg raz na dobę, jeśli przed zakończeniem leczenia u pacjenta zmniejszono dawkę. U pacjentów wznowiających leczenie nilotynibem należy monitorować poziom transkryptów BCR-ABL co miesiąc aż do ponownego stwierdzenia MMR, a następnie co 12 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie lub zmiana dawki

Jeśli wystąpi toksyczność dotycząca układu krwiotwórczego (neutropenia, trombocytopenia) niezwiązana z chorobą podstawową - białaczką - może być konieczne zaprzestanie podawania produktu Tasigna przez pewien czas i (lub) zmniejszenie podawanej dawki (patrz Tabela 2).

Tabela 2 Dostosowanie dawki w razie wystąpienia neutropenii i trombocytopenii

Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, dawka 300 mg dwa razy na dobę	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać podawanie nilotynibu i kontrolować morfologię krwi. 2. W ciągu dwóch tygodni ponownie podjąć leczenie poprzednią dawką, jeśli ANC $>1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $>50 \times 10^9/l$. 3. Jeśli liczba krwinek utrzymuje się na niskim poziomie, może być konieczne zmniejszenie dawki do 400 mg raz na dobę.
Dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, dawka 230 mg/m ² pc. dwa razy na dobę oraz CML w fazie przewlekłej z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu dawka 230 mg/m ² pc. dwa razy na dobę.	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie nilotynibem należy przerwać i kontrolować morfologię krwi. 2. W ciągu dwóch tygodni należy ponownie podjąć leczenie poprzednią dawką, jeśli ANC $>1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $>75 \times 10^9/l$. 3. Jeśli liczba krwinek utrzymuje się na niskim poziomie, może być konieczne zmniejszenie dawki do 230 mg/m² pc. raz na dobę. 4. Jeśli zdarzenie wystąpi po zmniejszeniu dawki, należy rozważyć zakończenie leczenia.

* ANC = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. absolute neutrophil count)

Jeśli wystąpi umiarkowana lub ciężka, klinicznie istotna toksyczność nie dotycząca układu krwiotwórczego, należy przerwać podawanie produktu leczniczego, a pacjenci powinni być monitorowani i odpowiednio leczeni. Jeśli uprzednio podawana dawka wynosiła 300 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej lub 400 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji i z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu, lub 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży, podawanie leku można wznowić w dawce 400 mg raz na dobę u pacjentów dorosłych oraz w dawce 230 mg/m² pc. raz na dobę u dzieci i młodzieży, gdy objawy toksyczności ustąpią. Jeśli wcześniej podawano dawkę 400 mg raz na dobę u pacjentów dorosłych lub 230 mg/m² pc. raz na dobę u dzieci i młodzieży, leczenie należy zakończyć. Jeżeli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki do dawki początkowej 300 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów lub do 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży.

Zwiększona aktywność lipazy w surowicy. Jeśli nastąpi zwiększenie aktywności lipazy do stopnia 3-4, dawkę u pacjentów dorosłych należy zmniejszyć do 400 mg podawanych raz na dobę lub przerwać podawanie leku. U dzieci i młodzieży leczenie należy przerwać do czasu, gdy wartości aktywności lipazy powrócą do stopnia ≤ 1 . Następnie, jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, leczenie można wznowić w dawce 230 mg/m² pc. raz na dobę. Jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. raz na dobę, leczenie należy zakończyć. Aktywność lipazy w surowicy należy oznaczać co miesiąc lub jeśli zaistnieją wskazania kliniczne (patrz punkt 4.4).

Zwiększone stężenie bilirubiny i zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych. Jeśli nastąpi zwiększenie stężenia bilirubiny do stopnia 3-4 oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych do stopnia 3-4 u pacjentów dorosłych, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg podawanych raz na dobę lub przerwać podawanie leku. W przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny stopnia ≥ 2 lub zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych stopnia ≥ 3 u dzieci i młodzieży, leczenie należy przerwać do czasu, gdy wartości powrócą do stopnia ≤ 1 . Następnie, jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, leczenie można wznowić w dawce 230 mg/m² pc. raz na dobę. Jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. raz na dobę, a

powrót do stopnia ≤ 1 trwa dłużej niż 28 dni, leczenie należy zakończyć. Stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych należy oznaczać co miesiąc lub jeśli zaistnieją wskazania kliniczne.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Okolo 12% pacjentów w badaniu klinicznym było w wieku 65 lat lub starszych. Nie zaobserwowano większych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a osobami dorosłymi w wieku 18 do 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ nilotynib i jego metabolity nie są wydalane z moczem, nie przewiduje się zmniejszenia całkowitego klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby mają niewielki wpływ na farmakokinetykę nilotynibu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki. Jednakże podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia serca

Wykluczano z udziału w badaniach klinicznych pacjentów z niewyrównaną lub znaczącą chorobą serca (np. z przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą lub klinicznie istotną bradykardią). Należy zachować ostrożność u pacjentów z istotnymi zaburzeniami serca (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia nilotynibem zgłaszano przypadki zwiększenia całkowitego stężenia cholesterolu w surowicy (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem, a także po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać lipidogram, który należy powtarzać co najmniej raz w roku podczas długotrwałego leczenia.

Podczas leczenia nilotynibem zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem należy oznaczyć stężenie glukozy we krwi i monitorować je podczas leczenia.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Tasigna u dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, w wieku od 2 do mniej niż 18 lat (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2). Brak jest doświadczenia u dzieci w wieku poniżej 2 lat oraz u dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego. Nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 10 lat z nowo rozpoznaną chorobą i istnieją ograniczone dane u dzieci w wieku poniżej 6 lat z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tasigna należy podawać dwa razy na dobę, co około 12 godzin. Nie podawać w czasie posiłków. Kapsułki twarde należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy przyjmować pokarmu dwie godziny przed przyjęciem dawki leku i przynajmniej godzinę po przyjęciu dawki.

Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek twardych, mogą rozpuścić zawartość każdej kapsułki twardej w jednej łyżeczce do herbaty musu jabłkowego (przecieru jabłkowego) i natychmiast zażyć. Nie wolno używać objętości większej niż zawartość jednej łyżeczki do herbaty przecieru jabłkowego ani żadnego innego pokarmu niż przecier jabłkowy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku

Leczenie nilotynibem wiąże się z wystąpieniem trombocytopenii, neutropenii i niedokrwistości (stopień 3-4 wg skali toksyczności National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). W pierwszych dwóch miesiącach leczenia badanie morfologii krwi należy wykonywać co dwa tygodnie, a później co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Zahamowanie czynności szpiku jest zwykle przemijające, a właściwym postępowaniem jest wstrzymanie podawania leku Tasigna na pewien czas lub zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Wydłużenie odstępu QT

Wykazano, że nilotynib może powodować zależne od stężenia wydłużenie repolaryzacji komórek serca, skutkujące wydłużeniem odstępu QT w powierzchniowym zapisie EKG u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, w fazie przewlekłej, otrzymujących 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę, w stanie stacjonarnym średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego wyniosła 6 msec. U żadnego z pacjentów nie obserwowano QTcF >480 msec. Nie odnotowano żadnego przypadku zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes”.

W badaniu zdrowych ochotników, narażonych w stopniu porównywalnym z narażeniem pacjentów, średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego, uzyskana w badaniu z placebo wynosiła 7 milisekund (wskaźnik sercowy $CI \pm 4$ milisekundy). U żadnego z ochotników nie zaobserwowano QTcF >450 milisekund. Ponadto w czasie trwania badań nie zaobserwowano występowania klinicznie istotnej arytmii. Nie zaobserwowano zwłaszcza przypadków częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes” (utrwalonego i nieutrwalonego).

Do istotnego wydłużenia odstępu QT może dojść, gdy nilotynib jest niewłaściwie przyjmowany z silnymi inhibitorami CYP3A4 i (lub) produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, i (lub) z pokarmem (patrz punkt 4.5). Współistniejąca hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą dodatkowo nasilić to działanie. W razie wydłużenia odstępu QT może wystąpić u pacjentów ryzyko zgonu.

Należy zachować ostrożność stosując produkt Tasigna u pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc lub u których występuje znaczne ryzyko wydłużenia odstępu QTc, takich jak:

- pacjentów z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT
- pacjentów z niewyrównanymi lub znaczącymi chorobami serca, w tym z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub klinicznie istotną bradykardią
- pacjentów przyjmujących leki przeciwarytmiczne lub inne substancje powodujące wydłużenie odstępu QT.

Zaleca się ściśle kontrolowanie wpływu leczenia na wydłużenie odstępu QTc oraz wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem i zawsze, gdy istnieją wskazania kliniczne. Przed podaniem produktu Tasigna należy skorygować istniejącą hipokaliemię i hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu podczas leczenia.

Nagły zgon

U pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub akceleracji, z nietolerancją lub opornością na leczenie imatynibem, z chorobą serca w wywiadzie lub z istotnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka, odnotowano niezbyt częste przypadki (0,1 do 1%) nagłych zgonów. U pacjentów tych, oprócz procesu nowotworowego, współistniały często inne choroby, jak również przyjmowali oni inne produkty lecznicze. Czynnikiem sprzyjającym mogły być zaburzenia repolaryzacji komórek. Nie zgłaszano żadnych przypadków nagłego zgonu w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej.

Zatrzymanie płynów i obrzęk

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, niezbyt często (0,1 do 1%) obserwowano ciężkie postaci zatrzymania płynów związane ze stosowaniem leku, takie jak wysięk opłucnowy, obrzęk płuc i wysięk osierdziowy. Podobne zdarzenia występowały w doniesieniach po wprowadzeniu leku do obrotu. Należy uważnie badać przypadki niespodziewanego, szybkiego przyrostu masy ciała. Jeżeli w trakcie leczenia nilotynibem wystąpią objawy ciężkiego zatrzymania płynów, należy ustalić ich etiologię i odpowiednio leczyć pacjenta (instrukcja postępowania w przypadku toksyczności niedotyczącej układu krwiotwórczego, patrz punkt 4.2).

Zdarzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Zdarzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego były zgłaszane w randomizowanym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML oraz opisywano je w doniesieniach po wprowadzeniu produktu do obrotu. W tym badaniu klinicznym z medianą czasu trwania terapii wynoszącą 60,5 miesięcy, zdarzenia stopnia 3-4 dotyczące układu sercowo-naczyniowego obejmowały chorobę zarostową tętnic obwodowych (1,4% i 1,1% odpowiednio po dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę), chorobę niedokrwinną serca (2,2% i 6,1% odpowiednio po dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę) i udary niedokrwienne mózgu (1,1% i 2,2% odpowiednio po dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę). Należy poradzić pacjentom, by w razie wystąpienia ostrych, przedmiotowych i podmiotowych objawów zdarzeń sercowo-naczyniowych natychmiast zgłaszali się po pomoc medyczną. Podczas stosowania nilotynibu należy oceniać stan układu krążenia pacjenta oraz występowanie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W przypadku pojawienia się w/w czynników ryzyka, należy zastosować odpowiednie leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi (instrukcje postępowania w przypadku wystąpienia toksyczności niedotyczącej układu krwiotwórczego, patrz punkt 4.2).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia nilotynibem, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Szczególne monitorowanie dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną

Kryteria zakończenia leczenia

Zakończenie leczenia można rozważyć u spełniających kryteria pacjentów, u których potwierdzono ekspresję typowych transkryptów BCR-ABL, e13a2/b2a2 lub e14a2/b3a2. U pacjentów muszą występować typowe transkrypty BCR/ABL umożliwiające ilościowe określenie BCR-ABL, ocenę głębokości odpowiedzi molekularnej i stwierdzenie ewentualnej utraty remisji molekularnej po zakończeniu leczenia nilotynibem.

Monitorowanie pacjentów, którzy zakończyli leczenie

Konieczne jest częste monitorowanie poziomów transkryptów BCR-ABL u pacjentów spełniających kryteria zakończenia leczenia przy użyciu ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnej o czułości przynajmniej MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS). Poziom transkryptów BCR-ABL musi być oceniony przed i w trakcie przerywania leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Utrata większej odpowiedzi molekularnej (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) spowoduje konieczność wznowienia leczenia w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. W fazie bez leczenia może wystąpić nawrót molekularny, a dane dotyczące długoterminowych wyników nie są jeszcze dostępne. Dlatego bardzo ważne jest, by prowadzić częste monitorowanie poziomów transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozmazem, aby wykryć ewentualną utratę remisji (patrz punkt 4.2). U pacjentów, którzy nie osiągną MMR po trzech miesiącach od wznowienia leczenia, należy wykonać badanie na obecność mutacji domen kinazy BCR-ABL.

Badania laboratoryjne i kontrolne

Stężenia lipidów we krwi

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, u 1,1% pacjentów leczonych nilotynibem w dawce 400 mg podawanej dwa razy na dobę wystąpiło zwiększenie stopnia 3-4 stężenia całkowitego cholesterolu; nie obserwowano jednak zwiększenia stężenia cholesterolu stopnia 3-4 w grupie otrzymującej dawkę 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę (patrz punkt 4.8). Zaleca się, by stężenie lipidów oceniać przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem, po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oraz co najmniej raz w roku podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.2). Jeśli konieczne będzie podanie inhibitora reduktazy HMG-CoA (leku zmniejszającego stężenie lipidów), przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z punktem 4.5, ponieważ niektóre inhibitory reduktazy HMG-CoA są także metabolizowane z udziałem CYP3A4.

Stężenie glukozy we krwi

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, u 6,9% i 7,2% pacjentów leczonych nilotynibem w dawce wynoszącej odpowiednio 400 mg i 300 mg dwa razy na dobę wystąpiło zwiększenie stężenia glukozy we krwi stopnia 3-4. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tasigna ocenić stężenie glukozy we krwi, a w razie wystąpienia wskazań klinicznych monitorować stężenie glukozy we krwi także podczas leczenia (patrz punkt 4.2). Jeśli wyniki badań uzasadniają wprowadzenie leczenia, lekarze powinni przestrzegać lokalnie obowiązujących standardów postępowania i wytycznych dotyczących terapii.

Interakcje z innymi lekami

Należy unikać podawania produktu Tasigna z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A4 (w tym, ale nie tylko, ketokonazol, itraconazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, rytonawir). Jeżeli konieczne jest leczenie którymkolwiek z wyżej wymienionych produktów, zaleca się w miarę możliwości przerwanie leczenia nilotynibem (patrz punkt 4.5). Jeżeli przerwanie leczenia nie jest możliwe, wskazana jest dokładna obserwacja, czy nie występuje wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

Równoczesne stosowanie nilotynibu z produktami leczniczymi, które są silnymi induktorami CYP3A4

(np. fenytoina, ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca zwyczajnego) prawdopodobnie zmniejsza narażenie na nilotynib w stopniu mającym znaczenie kliniczne. Dlatego też pacjentom przyjmującym nilotynib należy dobrać do stosowania produkty lecznicze słabiej indukujące CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Wpływ pokarmu

Pokarm zwiększa dostępność biologiczną nilotynibu. Produktu Tasigna nie wolno przyjmować w czasie posiłków (patrz punkty 4.2 i 4.5). Lek należy przyjmować dwie godziny po posiłku. Nie należy przyjmować pokarmu w ciągu przynajmniej jednej godziny od przyjęcia dawki leku. Należy unikać spożywania soku z grejpfrutów i innych pokarmów, o których wiadomo, że hamują działanie CYP3A4. Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek twardych, mogą rozpuścić zawartość każdej kapsułki twardej w jednej łyżeczce do herbaty przecieru jabłkowego i natychmiast zażyć. Nie wolno używać objętości większej niż zawartość jednej łyżeczki do herbaty przecieru jabłkowego ani żadnego innego pokarmu niż przecier jabłkowy (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby mają niewielki wpływ na farmakokinetykę nilotynibu. Podawanie pojedynczych dawek 200 mg nilotynibu spowodowało zwiększenie AUC odpowiednio o 35%, 35% i 19% u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Przewidywana wartość C_{max} nilotynibu w stanie stacjonarnym zwiększyła się odpowiednio o 29%, 18% i 22%. Z badań klinicznych wykluczono pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) była 2,5-krotnie większa niż górna granica normy (lub 5-krotnie, jeśli było to związane z chorobą) i (lub) u których stężenie bilirubiny całkowitej przekraczało 1,5-krotnie górną granicę normy. Nilotynib jest metabolizowany głównie w wątrobie. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może dojść do zwiększonego narażenia na nilotynib i należy ich leczyć z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.2).

Lipaza w surowicy

Zaobserwowano zwiększenie aktywności lipazy w surowicy. U pacjentów, którzy przebyli zapalenie trzustki należy zachować ostrożność. Jeśli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy w obrębie jamy brzusznej, leczenie nilotynibem należy przerwać i rozważyć wykonanie odpowiednich badań diagnostycznych w celu wykluczenia zapalenia trzustki.

Całkowite wycięcie żołądka

Dostępność biologiczna nilotynibu może być zmniejszona u pacjentów po zabiegu całkowitego wycięcia żołądka (patrz punkt 5.2). Należy rozważyć częstsze kontrole tych pacjentów.

Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome), przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

Laktoza

Kapsułki twarde produktu leczniczego Tasigna zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dzieci i młodzież

U dzieci obserwowano, częściej niż u dorosłych, odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, tj. przemijające zwiększenie w stopniu łagodnym do umiarkowanego aktywności aminotransferaz wątrobowych i stężenia bilirubiny całkowitej, wskazujące na zwiększone ryzyko hepatotoksyczności u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8). Należy monitorować czynność wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych) raz na miesiąc lub w zależności od wskazań klinicznych. Postępowanie w przypadku zwiększonego stężenia bilirubiny i aktywności aminotransferaz wątrobowych polega na czasowym wstrzymaniu podawania nilotynibu, zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia nilotynibem (patrz punkt 4.2). Długoterminowe skutki przewlekłego leczenia nilotynibem u dzieci i młodzieży są nieznane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Tasigna można podawać w skojarzeniu z hematopoetycznymi czynnikami wzrostu, takimi jak erytropoetyna lub czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF), jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne. Produkt leczniczy można podawać z hydroksymocznikiem lub anagrelidem, jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne.

Nilotynib jest metabolizowany głównie w wątrobie i uważa się, że metabolizm oparty na utlenianiu zachodzi głównie z udziałem CYP3A4. Nilotynib jest także substratem wielolekowej pompy jednokierunkowej, glikoproteiny P (P-gp). Dlatego substancje, które oddziałują na CYP3A4 i (lub) glikoproteinę P, mogą wpływać na wchłanianie i późniejsze wydalanie nilotynibu wchłoniętego do organizmu.

Substancje, które mogą zwiększać stężenie nilotynibu w surowicy

Jednoczesne stosowanie nilotynibu z imatynibem (substrat i moderator P-gp i CYP3A4), miało nieznacznie hamujący wpływ na CYP3A4 i (lub) P-gp. Pole pod krzywą (AUC) imatynibu zwiększyło się o 18% do 39%, zaś AUC nilotynibu zwiększyło się o 18% do 40%. Jest mało prawdopodobne, aby zmiany te miały ważne znaczenie kliniczne.

Narażenie na nilotynib u zdrowych badanych zwiększało się 3-krotnie w przypadku, gdy równocześnie podawany był ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4. Należy unikać równoczesnego stosowania produktu leczniczego Tasigna z silnymi inhibitorami CYP3A4, w tym ketokonazolem, itrakonazolem, worykonazolem, rytonawirem, klarytromycyną i telitromycyną (patrz punkt 4.4). Zwiększenie narażenia na nilotynib może także wystąpić podczas stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Należy rozważyć leczenie produktami leczniczymi, które nie są lub są słabymi inhibitorami CYP3A4.

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie nilotynibu w surowicy

Ryfampicyna, silny induktor CYP3A4, zmniejsza C_{\max} nilotynibu o 64% i AUC nilotynibu o 80%. Nie należy stosować ryfampicyny i nilotynibu równocześnie.

Równoczesne stosowanie innych produktów leczniczych indukujących CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca zwyczajnego) prawdopodobnie również zmniejsza narażenie na nilotynib w stopniu mającym znaczenie kliniczne. Pacjentom, u których wskazane jest leczenie produktami indukującymi CYP3A4, należy wybrać produkty o słabszym potencjale indukowania aktywność enzymu.

Rozpuszczalność nilotynibu zależy od pH - mniejsza rozpuszczalność występuje w wyższym pH. U zdrowych osób otrzymujących ezomeprazol w dawce 40 mg raz na dobę przez 5 dni, pH soku żołądkowego było znaczenie wyższe, ale wchłanianie nilotynibu było tylko umiarkowanie zmniejszone (C_{\max} mniejsze o 27% a $AUC_{0-\infty}$ mniejsze o 34%). Nilotynib można stosować równocześnie z ezomeprazolem lub innymi inhibitorami pompy protonowej, jeśli jest to wskazane.

W badaniu z udziałem osób zdrowych nie obserwowano istotnych zmian w farmakokinetyce nilotynibu, gdy pojedynczą dawkę 400 mg nilotynibu podawano 10 godzin po podaniu i 2 godziny przed podaniem famotydy. Z tego względu, gdy konieczne jest jednoczesne stosowanie leku blokującego receptor H_2 , może on być podawany około 10 godzin przed podaniem i około 2 godziny po podaniu dawki produktu leczniczego Tasigna.

W tym samym, wspomnianym wyżej badaniu podanie leków zobojętniających (wodorotlenku glinu/wodorotlenku magnezu/symetykonu) 2 godziny przed zastosowaniem lub po zastosowaniu pojedynczej dawki 400 mg nilotynibu również nie powodowało zmian w farmakokinetyce nilotynibu. Z tego względu, w razie konieczności leki zobojętniające mogą być stosowane około 2 godziny przed podaniem i około 2 godziny po podaniu dawki produktu leczniczego Tasigna.

Substancje, których stężenie ogólnoustrojowe może zależeć od nilotynibu

In vitro, nilotynib jest stosunkowo silnym inhibitorem enzymów CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i UGT1A1, z wartością K_i najmniejszą dla enzymu CYP2C9 ($K_i=0,13 \mu\text{mol}$).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, dotyczącym interakcji pomiędzy lekami, po pojedynczym podaniu 25 mg warfaryny, która jest czułym substratem CYP2C9, oraz 800 mg nilotynibu, nie wykazano zmian w parametrach farmakokinetycznych warfaryny, ani w farmakodynamice warfaryny ocenianej za pomocą czasu protrombinowego (PT) oraz międzynarodowego znormalizowanego wskaźnika (INR, ang. international normalised ratio). Nie są dostępne dane dotyczące stanu stacjonarnego. Badanie to wskazuje na mniejsze prawdopodobieństwo istnienia istotnej klinicznie interakcji pomiędzy nilotynibem i warfaryną, jeśli warfaryna stosowana jest w dawkach do 25 mg. Ze względu na brak danych dotyczących stanu stacjonarnego, zaleca się kontrolę markerów farmakodynamicznych warfaryny (INR lub PT) po rozpoczęciu leczenia nilotynibem (przynajmniej w ciągu pierwszych 2 tygodni).

U pacjentów z CML nilotynib podawany w dawce 400 mg dwa razy na dobę przez 12 dni powodował odpowiednio 2,6-krotne i 2,0-krotne zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC i C_{max}) na midazolam podawany doustnie (substrat CYP3A4). Nilotynib jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. W konsekwencji, ekspozycja ogólnoustrojowa na inne produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP3A4 (np. niektóre inhibitory reduktazy HMG-CoA) może być zwiększona podczas jednoczesnego stosowania nilotynibu. W przypadku produktów leczniczych, które są substratami CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny (w tym m.in. alfentanilu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, fentanilu, syrolimusa i takrolimusa), może być konieczne odpowiednie monitorowanie i dostosowanie dawki, jeśli będą podawane jednocześnie z nilotynibem.

Produkty lecznicze przeciwartymiczne i inne substancje mogące wydłużać odstęp QT

Należy zachować ostrożność podając nilotynib pacjentom, u których występuje lub może wystąpić wydłużenie odstępu QT, w tym u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze przeciwartymiczne, takie jak amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna i sotalol lub inne produkty lecznicze, które mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QT, takich jak chlorochinina, halofantryna, klarytromycyna, haloperydol, metadon i moksyflokscyna (patrz punkt 4.4).

Interakcje z pokarmem

Wchłanianie i biodostępność nilotynibu są większe, jeżeli produkt podaje się z pokarmem, co prowadzi do większego stężenia w surowicy (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Pacjent powinien unikać spożywania soku z grejpfrutów i innych pokarmów, o których wiadomo, że hamują działanie CYP3A4.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

W trakcie leczenia nilotynibem i przez okres do dwóch tygodni po zakończeniu leczenia konieczne jest stosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym wysoce skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania nilotynibu u kobiet w okresie ciąży lub są one ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Tasigna nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia nilotynibem. Jeżeli produkt jest stosowany w czasie ciąży, pacjentkę należy poinformować o ryzyku dla płodu.

Jeśli kobieta leczona nilotynibem rozważa zajście w ciążę, można rozważyć zakończenie leczenia na podstawie kryteriów kwalifikujących do odstawienia leczenia opisanych w punktach 4.2 i 4.4. Istnieją ograniczone dane dotyczące ciąż u pacjentek podczas próby remisji bez leczenia (ang. treatment-free remission, TFR). W przypadku planowania ciąży w fazie TFR pacjentka musi być poinformowana o potencjalnej potrzebie wznowienia leczenia nilotynibem podczas ciąży (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy nilotynib przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie nilotynibu do mleka (patrz punkt 5.3). Ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt, kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem Tasigna i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki produktu.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność u samców i samic szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Tasigna nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się jednak, aby pacjenci, u których występują zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia lub inne objawy niepożądane mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, unikali wykonywania tych czynności, aż do momentu ustąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane przedstawione poniżej dotyczą narażenia na nilotynib 279 dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie przewlekłej, leczonych 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę w randomizowanym badaniu III fazy. Przedstawiono również informacje o bezpieczeństwie stosowania pochodzące z badań z zakończeniem leczenia u pacjentów z CML, którzy byli leczeni nilotynibem w terapii pierwszego rzutu.

Mediana czasu trwania narażenia na lek wyniosła 60,5 miesięcy (zakres 0,1-70,8 miesiąca).

Najczęstszymi ($\geq 10\%$) niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były wysypka, świąd, ból głowy, nudności, uczucie zmęczenia, łysienie, bóle mięśni i bóle w nadbrzuszu. Większość z tych

działań niepożądanych miała przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki. Zaparcie, suchość skóry, osłabienie, skurcze mięśni, biegunkę, bóle stawów, ból brzucha, wymioty i obrzęki obwodowe obserwowano rzadziej (<10% i $\geq 5\%$), miały one przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki, poddawały się leczeniu i na ogół nie było konieczne zmniejszenie dawki.

Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenię (18%), neutropenię (15%) i niedokrwistość (8%). Do biochemicznych działań niepożądanych leku należą: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (24%), hiperbilirubinemia (16%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (12%), zwiększenie aktywności lipazy (11%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (10%), hiperglikemia (4%), hipercholesterolemia (3%) i hipertrójglicerydemia (<1%). Wysięki opłucnowe i osierdziowe wystąpiły, niezależnie od związku przyczynowego, odpowiednio u 2% i <1% pacjentów przyjmujących nilotynib w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano, niezależnie od związku przyczynowego, u 3% tych pacjentów.

Średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego w stanie stacjonarnym wyniosła 6 msec. U żadnego z pacjentów nie obserwowano bezwzględnych wartości QTcF >500 msec podczas leczenia badanym produktem leczniczym. Zwiększenie QTcF powyżej 60 msec względem stanu początkowego odnotowano u <1% pacjentów podczas leczenia badanym produktem leczniczym. Nie odnotowano żadnego przypadku nagłego zgonu lub zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes” (przemijających lub utrwalonych). W żadnym momencie leczenia nie obserwowano zmniejszenia średniej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) względem stanu początkowego. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono LVEF <45% podczas leczenia, ani bezwzględnego zmniejszenia LVEF o ponad 15%.

U 10% pacjentów przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane pogrupowano zgodnie z częstością występowania według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do <1/10), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do <1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1\ 000), bardzo rzadko (<1/10\ 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Działania niepożądane zgłaszane najczęściej w badaniach klinicznych z produktem Tasigna

Tabela 3 przedstawia niehematologiczne objawy niepożądane (z wyjątkiem zmian w wynikach badań laboratoryjnych) zaobserwowane u co najmniej 5% dorosłych pacjentów leczonych nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę w randomizowanym badaniu III fazy.

Tabela 3 Działania niepożądane nietoczące układu krwiotwórczego (obserwowane u $\geq 5\%$ pacjentów)*

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie %	Stopień 3-4 %
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy	16	2
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	14	<1
	Bardzo często	Ból w nadbrzuszu	10	1
	Często	Zaparcie	10	0
	Często	Biegunka	9	<1
	Często	Ból w jamie brzusznej	6	0
	Często	Wymioty	6	0
	Często	Niestrawność	5	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka	33	<1
	Bardzo często	Świąd	18	<1
	Bardzo często	Łysienie	10	0
	Często	Suchość skóry	10	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni	10	<1
	Często	Skurcze mięśni	9	0
	Często	Ból stawów	8	<1
	Często	Ból kończyn	5	<1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie	12	0
	Często	Oslabienie	9	<1
	Często	Obrzęki obwodowe	5	<1

*Wartości procentowe przedstawione w tabeli zostały zaokrąglone do liczby całkowitej. Jednakże w celu identyfikacji przypadków występujących z częstością co najmniej 5% i zaklasyfikowania ich do odpowiedniej kategorii częstości występowania, wartości procentowe przedstawia się z dokładnością do jednej dziesiątej.

Działania niepożądane, które były zgłaszane u dorosłych pacjentów w badaniu III fazy u mniej niż 5% pacjentów przedstawiono w Tabeli 4. Uwzględniono również bardzo częste ($\geq 1/10$) zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, nieumieszczone w Tabeli 3. Te działania niepożądane podano uwzględniając znaczenie kliniczne. W obrębie każdej grupy działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4 Działania niepożądane u dorosłych pacjentów w badaniu klinicznym III fazy z produktem Tasigna (<5% wszystkich pacjentów)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zapalenie mieszków włosowych, zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej części nosowej gardła, zapalenie błony śluzowej nosa)
Częstość nieznana:	Zakażenie wirusem opryszczki, kandydoza jamy ustnej, ropień podskórny, ropień odbytu, grzybica stóp, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często:	Brodawczak skóry
Częstość nieznana:	Brodawczak jamy ustnej, paraproteinemia

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Leukopenia, eozynofilia, limfopenia
Niezbyt często:	Pancytopenia
Częstość nieznana:	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana:	Nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana:	Wtórna nadczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hipofosfatemia (w tym zmniejszenie stężenia fosforu we krwi)
Często:	Cukrzyca, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipertriglicerydemia, hiperglikemia, zmniejszenie łaknienia, hipokalcemia, hipokaliemia
Niezbyt często:	Hiperkaliemia, dyslipidemia, dna
Częstość nieznana:	Hiperurykemia, hipoglikemia, zaburzenia apetytu
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Bezsensowność, depresja, lęk
Częstość nieznana:	Amnezja, dysforia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy, niedoczulica, neuropatia obwodowa
Niezbyt często:	Udar niedokrwienny, zawał mózgu, migrena, parestezje
Częstość nieznana:	Epizod mózgowo-naczyniowy, zwężenie tętnicy podstawnej mózgu, omdlenie, drżenie, letarg, zaburzenia czucia, zespół niespokojnych nóg, przeczulica
Zaburzenia oka	
Często:	Swędzenie oczu, zapalenie spojówek, suchość oka (w tym zespół suchego oka)
Niezbyt często:	Obrzęk powiek, fotopsja, krwawienie do spojówek, przekrwienie (twardówki, spojówki, oka)
Częstość nieznana:	Obrzęk wokół oczu, zapalenie powiek, ból oka, chorioretinopatia, alergiczne zapalenie spojówek, choroby powierzchni oka, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy
Zaburzenia serca (zgłoszone w badaniu III fazy, w grupie przyjmującej dawki 300 mg dwa razy na dobę i (lub) 400 mg dwa razy na dobę)	
Często:	Dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca (w tym blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia, migotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe, bradykardia), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego
Niezbyt często:	Niewydolność serca, sinica
Częstość nieznana:	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia, zaburzenia czynności rozkurczowej, blok lewej odnogi pęczka Hisa
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
Niezbyt często:	Chromanie przestankowe, miażdżycza zarostowa tętnic obwodowych, miażdżycza
Częstość nieznana:	Krwiak, zwężenie tętnic obwodowych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność, kaszel
Niezbyt często:	Wysięk opłucnowy
Częstość nieznana:	Duszność wysiłkowa, zapalenie opłucnej, krwawienie z nosa, ból części ustnej gardła

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Rozdęcie jamy brzusznej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaburzenia smaku, wzdęcia
Niezbyt często:	Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, wrażliwość zębów
Częstość nieznana:	Wrzód przełyku, wrzód żołądka, ból przełyku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, guzki krwawnicze, przepuklina rozworu przełykowego, krwotok odbytniczy, zapalenie dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często:	Hiperbilirubinemia (w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi)
Często:	Zaburzenia czynności wątroby
Niezbyt często:	Żółtaczka
Częstość nieznana:	Toksyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Rumień, nadmierna potliwość, siniaki, trądzik, zapalenie skóry (w tym alergiczne, złuszczające i trądzikopodobne), nocne poty, wyprysk
Niezbyt często:	Wysypka polekowa, ból skóry
Częstość nieznana:	Rumień wielopostaciowy, pokrzywka, pęcherze, torbiele skórne, rozrost gruczołów łojowych, obrzęk twarzy, zanik skóry, przerost skóry, złuszczenie skóry, nadmierna pigmentacja skóry, przebarwienia skóry, hiperkeratoza, łuszczyca
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Ból kości, ból pleców, osłabienie mięśni
Niezbyt często:	Ból mięśniowo-szkieletowy, ból w boku
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana:	Bolesne oddawanie moczu, częstomocz, nieprawidłowe zabarwienie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Zaburzenia erekcji
Częstość nieznana:	Ginekomastia, stwardnienie piersi, nadmiernie obfite krwawienie miesiączkowe, obrzęk brodawek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Gorączka, ból w klatce piersiowej (w tym ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
Niezbyt często:	Ból, dreszcze, odczucie zmian w temperaturze ciała (w tym uczucie gorąca, uczucie zimna), złe samopoczucie
Częstość nieznana:	Obrzęk twarzy, obrzęki miejscowe
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia lipoproteiny cholesterolu (w tym o małej i dużej gęstości), zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi
Często:	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zmniejszenie stężenia globulin
Częstość nieznana:	Zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc we krwi, zmniejszenie stężenia insuliny we krwi, zmniejszenie stężenia peptydu C, zmniejszenie masy ciała

Tabela 5 przedstawia klinicznie istotne lub ciężkie odchylenia od normy wartości parametrów oznaczanych w rutynowych badaniach hematologicznych lub biochemicznych u dorosłych pacjentów.

Tabela 5 Stopień 3-4 odchylen od normy w badaniach laboratoryjnych*

	n=279 (%)
Parametry hematologiczne	
Zahamowanie czynności szpiku kostnego	
- Neutropenia	12
- Trombocytopenia	10
- Niedokrwistość	4
Parametry biochemiczne	
- Zwiększone stężenie kreatyniny	0
- Zwiększone stężenie lipazy	9
- Zwiększona aktywność AspAT	1
- Zwiększona aktywność AlAT	4
- Hipofosfatemia	8
- Zwiększone stężenie bilirubiny (całkowitej)	4
- Zwiększone stężenie glukozy	7
- Zwiększone stężenie cholesterolu (całkowitego)	0
- Zwiększone stężenie trójglicerydów	0

* W powyższej tabeli posłużono się wartościami procentowymi z dokładnością do jednej dziesiątej i zaokrąglonymi do liczby całkowitej.

Zakończenie leczenia u dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną

Po zakończeniu leczenia nilotynibem w ramach schematu postępowania mającego na celu remisję bez leczenia (ang. treatment-free remission, TFR), u pacjentów mogą wystąpić objawy dotyczące mięśni i kości częściej niż przed zakończeniem leczenia, np. ból mięśni, ból kończyny, ból stawów, ból kości, ból kręgosłupa lub bóle mięśniowo-szkieletowe.

W badaniu klinicznym II fazy z udziałem dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie przewlekłej (n=190) objawy mięśniowo-szkieletowe były zgłaszane w ciągu roku od zakończenia leczenia produktem leczniczym Tasigna u 24,7% w porównaniu z 16,3% w poprzednim roku podczas leczenia nilotynibem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Następujące działania niepożądane pochodzą z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego Tasigna do obrotu, na podstawie zgłoszeń spontanicznych, raportów literaturowych, programów rozszerzonego dostępu oraz badań klinicznych innych niż ogólnoswiatowe badania rejestracyjne. Ponieważ działania te zgłaszano dobrowolnie w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na nilotynib nie zawsze jest możliwe.

Rzadko: przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza u pacjentów leczonych nilotynibem.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania nilotynibu u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do <18 lat) z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (n=69) analizowano w dwóch badaniach (patrz punkt 5.1). U dzieci i młodzieży częstość, rodzaj i nasilenie obserwowanych działań niepożądanych były na ogół zgodne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u osób dorosłych, z wyjątkiem odchyień w wynikach badań laboratoryjnych, takich jak hiperbilirubinemia (stopnia 3/4: 13,0%) i zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT stopnia 3/4: 1,4%; AlAT stopnia 3/4: 8,7%), które zgłaszano z większą częstością niż u pacjentów dorosłych. Podczas leczenia należy kontrolować stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Donoszono o pojedynczych przypadkach zamierzonego przedawkowania nilotynibu, kiedy została zażyta nieustalona liczba kapsułek twardych Tasigna w połączeniu z alkoholem i innymi produktami leczniczymi. Zdarzenia obejmowały neutropenię, wymioty i senność. Nie donoszono o zmianach w zapisie EKG czy wystąpieniu toksyczności wątrobowej. We wszystkich przypadkach notowano powrót do zdrowia.

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE08

Mechanizm działania

Nilotynib jest silnie działającym inhibitorem aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Substancja wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący niezmutowane białko BCR-ABL i podtrzymuje aktywność wobec 32/33 zmutowanych form BCR-ABL opornych na imatynib. W związku z wyżej opisaną aktywnością biochemiczną, nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia (Ph+) u pacjentów z CML. W badaniu z zastosowaniem mysiego modelu przewlekłej białaczki szpikowej, nilotynib, podawany doustnie jako jedyny produkt leczniczy, zmniejszał wielkość guza i zwiększał przeżywalność.

Działanie farmakodynamiczne

Nilotynib nie wykazuje działania lub wykazuje słabe działanie na większość innych badanych kinaz białkowych, w tym Src, z wyjątkiem receptorów kinaz PDGF, KIT i Ephrin, które hamuje w stężeniach z zakresu osiąganego po doustnym podaniu dawek leczniczych, zalecanych w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (patrz Tabela 6).

Tabela 6 Profil kinaz nilotynibu (fosforylacja IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Skuteczność kliniczna

Badania kliniczne z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej

W celu określenia skuteczności nilotynibu w porównaniu z imatynibem u 846 dorosłych pacjentów z cytogenetycznie potwierdzoną, nowo rozpoznaną CML z chromosomem Philadelphia, w fazie przewlekłej, przeprowadzono otwarte, wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy. Pacjenci mieli białaczkę rozpoznaną w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania i nie byli wcześniej leczeni, z wyjątkiem przyjmowania hydroksymocznika i (lub) anagrelidu. Pacjentów przyporządkowano losowo w stosunku 1:1:1 do ramion otrzymujących nilotynib w dawce 300 mg dwa razy na dobę (n=282), nilotynib w dawce 400 mg dwa razy na dobę (n=281) lub imatynib w dawce 400 mg raz na dobę (n=283). Randomizacja była stratyfikowana w zależności od wskaźnika Sokala w chwili rozpoznania.

Charakterystyka pacjentów we wszystkich trzech ramionach terapeutycznych na początku badania, była podobna. Mediana wieku wynosiła 47 lat w obu ramionach z nilotynibem i 46 lat w ramieniu z imatynibem, przy czym 12,8%, 10,0% i 12,4% pacjentów odpowiednio w ramionach z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę, miało ≥ 65 lat. Wśród pacjentów nieznacznie przeważali mężczyźni (56,0%, 62,3% i 55,8% odpowiednio w ramionach z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę, nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę oraz imatynibem 400 mg raz na dobę). Ponad 60% wszystkich pacjentów stanowiły osoby rasy kaukaskiej, a 25% wszystkich pacjentów stanowili Azjaci.

Punktem czasowym pierwszej analizy danych było ukończenie 12 miesięcy leczenia (lub wcześniejsze przerwanie leczenia) przez wszystkich 846 pacjentów. Kolejne analizy przeprowadzono wśród pacjentów, którzy ukończyli leczenie trwające 24, 36, 48, 60 i 72 miesiące (lub wcześniej przegrali leczenie). Mediana czasu leczenia wyniosła około 70 miesięcy w grupach leczonych nilotynibem i 64 miesiące w grupie leczonej imatynibem. Mediana rzeczywiście podanej dawki wyniosła 593 mg/dobę w ramieniu z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 772 mg/dobę w ramieniu z nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę oraz 400 mg/dobę w ramieniu z imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę. Badanie nie zostało jeszcze ukończony.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była większa odpowiedź molekularna (MMR) w 12 miesiącu. MMR definiowano jako $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL% w międzynarodowej skali (IS), mierzone za pomocą RQvPCR, co odpowiada zmniejszeniu o ≥ 3 log transkryptu BCR-ABL względem standardowego stanu początkowego. Wskaźnik MMR w 12 miesiącu był statystycznie znacznie większy w ramieniu z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę w porównaniu z imatynibem 400 mg raz na dobę (44,3% w porównaniu do 22,3%, $p < 0,0001$). Wskaźnik MMR w 12 miesiącu był również statystycznie znacznie większy w ramieniu z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z imatynibem 400 mg raz na dobę (42,7% w porównaniu do 22,3%, $p < 0,0001$).

Wskaźniki MMR w 3, 6, 9 i 12 miesiącu wyniosły 8,9%, 33,0%, 43,3% oraz 44,3% w ramieniu z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę, 5,0%, 29,5%, 38,1% i 42,7% w ramieniu z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę oraz 0,7%, 12,0%, 18,0% i 22,3% w ramieniu z imatynibem 400 mg raz na dobę.

Tabela 7 przedstawia wskaźnik MMR w 12., 24., 36., 48., 60. i 72. miesiącu.

Tabela 7 Wskaźnik MMR

	Nilotynib 300 mg dwa razy na dobę n=282 (%)	Nilotynib 400 mg dwa razy na dobę n=281 (%)	Imatynib 400 mg raz na dobę n=283 (%)
MMR w 12. miesiącu			
Odpowiedź (95% CI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR w 24. miesiącu			
Odpowiedź (95% CI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR w 36. miesiącu²			
Odpowiedź (95% CI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR w 48. miesiącu³			
Odpowiedź (95% CI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR w 60. miesiącu⁴			
Odpowiedź (95% CI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR w 72. miesiącu⁵			
Odpowiedź (95% CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Wartość p w teście Cochran-Mantel-Haenszela (CMH) dla wskaźnika odpowiedzi (w porównaniu z imatynibem 400 mg) <0,0001.

² Za osoby z odpowiedzią uznano tylko tych pacjentów, którzy osiągnęli MMR w danym punkcie czasowym. Łącznie u 199 pacjentów (35,2%) ocena wskaźnika MMR była niemożliwa w 36. miesiącu (87 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę i 112 pacjentów w grupie leczonej imatynibem) z powodu niewykonania lub braku dostępności do badania PCR (n=17), nietypowych sekwencji genowych w momencie rozpoczęcia leczenia (n=7) lub przerwania leczenia przed upływem 36. miesiąca (n=175).

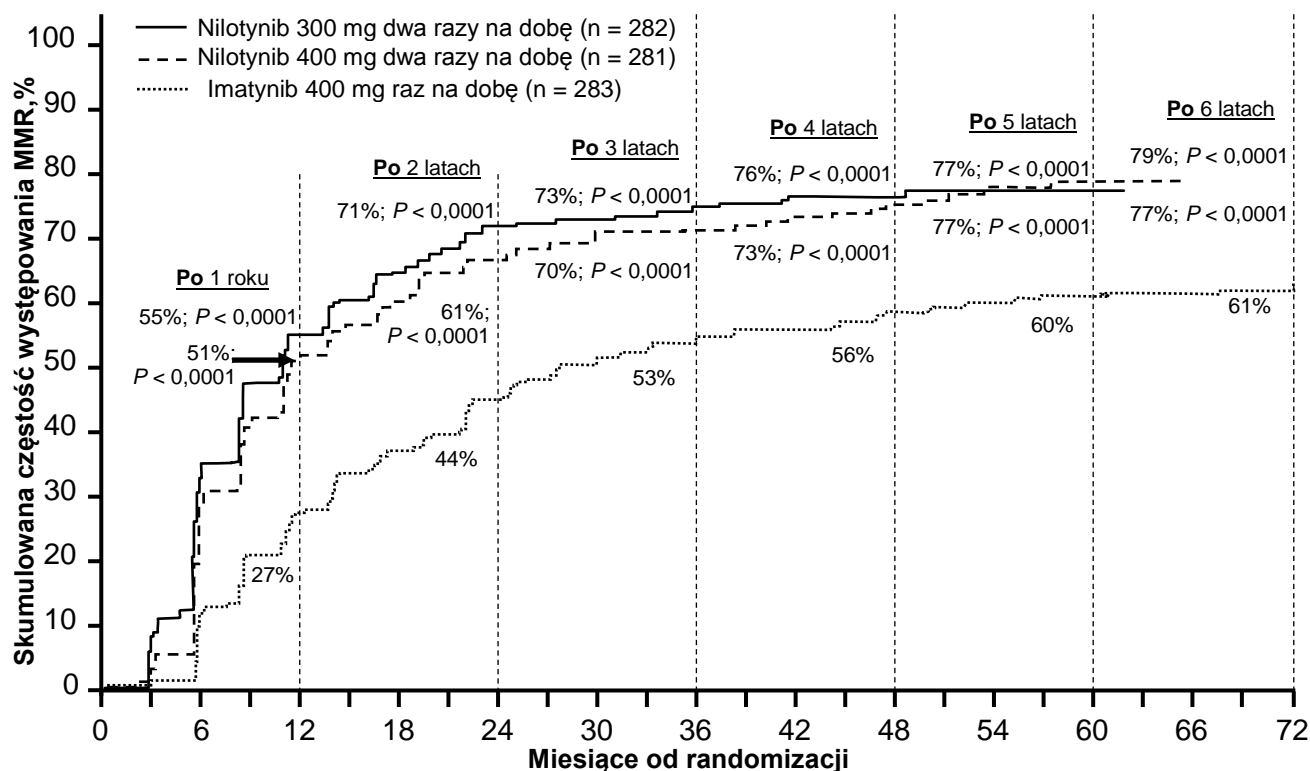
³ Za osoby z odpowiedzią uznano tylko tych pacjentów, u których stwierdzano MMR w danym punkcie czasowym. Łącznie u 305 spośród wszystkich pacjentów (36,1%) ocena wskaźnika MMR była niemożliwa w 48. miesiącu (u 98 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, u 88 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i u 119 pacjentów w grupie leczonej imatynibem) z powodu niewykonania lub braku dostępności do badania PCR (n=18), obecności nietypowych transkryptów w momencie rozpoczęcia leczenia (n=8), lub przerwania leczenia przed upływem 48. miesiąca (n=279).

⁴ Za osoby z odpowiedzią uznano tylko tych pacjentów, u których stwierdzano MMR w danym punkcie czasowym. Łącznie u 322 spośród wszystkich pacjentów (38,1%) ocena wskaźnika MMR była niemożliwa w 60. miesiącu (u 99 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, u 93 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i u 130 pacjentów w grupie leczonej imatynibem) z powodu niewykonania lub braku dostępności do badania PCR (n=9), obecności nietypowych transkryptów w momencie rozpoczęcia leczenia (n=8), lub przerwania leczenia przed upływem 60. miesiąca (n=305).

⁵ Za osoby z odpowiedzią uznano tylko tych pacjentów, u których stwierdzano MMR w danym punkcie czasowym. Łącznie u 395 spośród wszystkich pacjentów (46,7%) ocena wskaźnika MMR była niemożliwa w 72. miesiącu (u 130 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, u 110 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i u 155 pacjentów w grupie leczonej imatynibem) z powodu niewykonania lub braku dostępności do badania PCR (n=25), obecności nietypowych transkryptów w momencie rozpoczęcia leczenia (n=8), lub przerwania leczenia przed upływem 72. miesiąca (n=362).

Wskaźniki MMR w różnych punktach czasowych (z uwzględnieniem pacjentów osiągających MMR w danym punkcie czasowym lub przed nim) przedstawiono jako skumulowane występowanie MMR (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1 Skumulowana częstość występowania MMR



Wskaźniki MMR były większe w obu ramionach z nilotynibem w porównaniu z ramieniem z imatynibem dla wszystkich grup z różnymi wskaźnikami ryzyka wg Sokala, we wszystkich ocenianych punktach czasowych.

Na podstawie analizy retrospektywnej, 91% (234/258) pacjentów otrzymujących nilotynib w dawce 300 mg dwa razy na dobę osiągnęło poziom BCR-ABL $\leq 10\%$ w 3. miesiącu leczenia w porównaniu do 67% (176/264) pacjentów otrzymujących imatynib w dawce 400 mg raz na dobę. Pacjenci z poziomem BCR-ABL wynoszącym $\leq 10\%$ w 3. miesiącu leczenia wykazali większą ogólną przeżywalność w 72. miesiącu w porównaniu do tych pacjentów, którzy nie uzyskali tego poziomu odpowiedzi molekularnej (odpowiednio 94,5% vs. 77,1% [p=0,0005]).

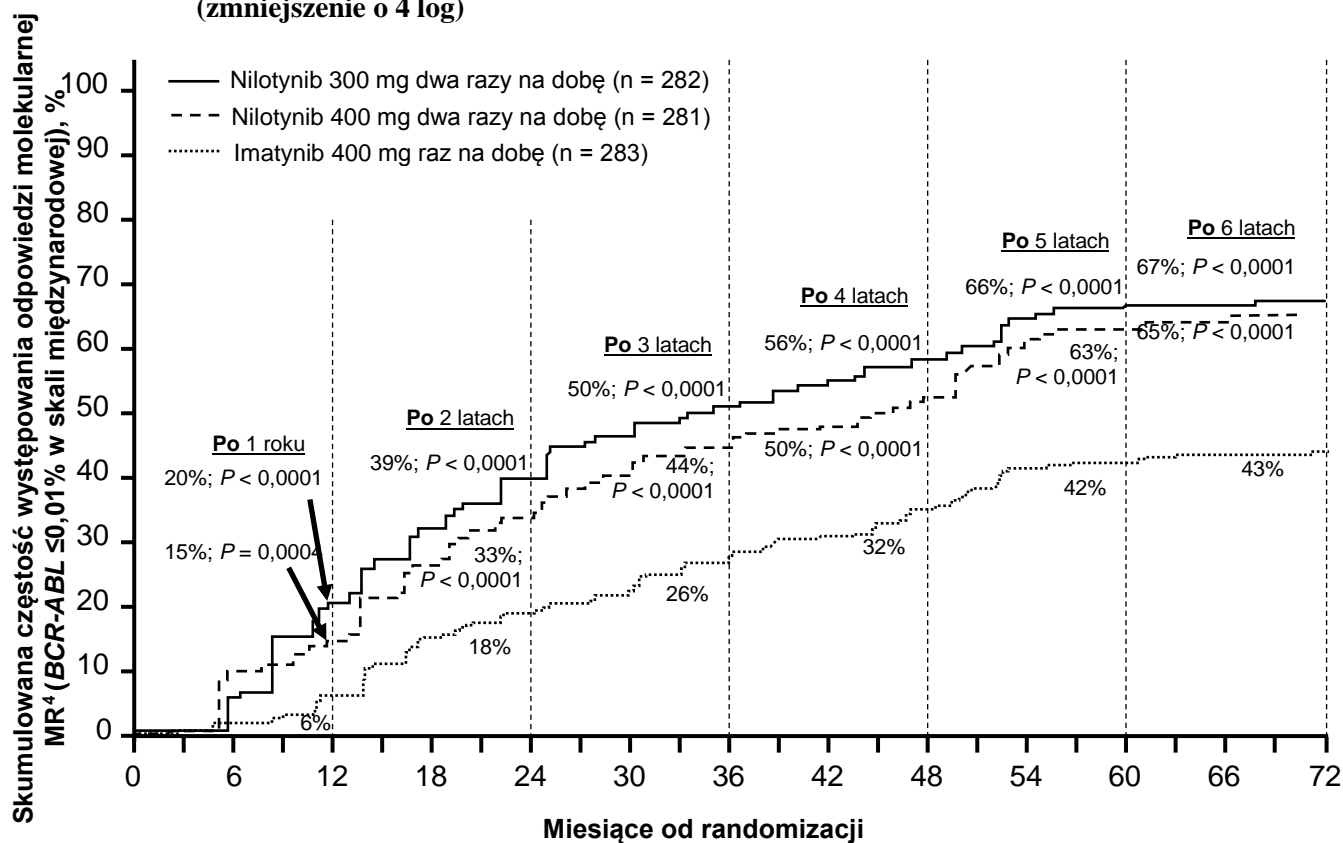
Na podstawie analizy Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia pierwszej MMR prawdopodobieństwo uzyskania MMR w różnych punktach czasowych było większe w obu ramionach z nilotynibem w dawce 300 mg i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z imatynibem 400 mg raz na dobę (wskaźnik ryzyka HR=2,17 i wartość p w stratyfikowanym logarytmicznym teście rang <0,0001 pomiędzy nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę a imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę, wskaźnik ryzyka HR=1,88 i wartość p w stratyfikowanym logarytmicznym teście rang <0,0001 pomiędzy nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę a imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę).

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź molekularną $\leq 0,01\%$ i $\leq 0,0032\%$ wg IS w różnych punktach czasowych przedstawiono w Tabeli 8, a odsetek wszystkich pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź molekularną $\leq 0,01\%$ i $\leq 0,0032\%$ wg IS po ukończeniu różnych punktów czasowych, przedstawiono na Rysunkach 2 i 3. Odpowiedź molekularna $< 0,01\%$ i $< 0,0032\%$ wg IS odpowiada zmniejszeniu transkryptów BCR-ABL o odpowiednio ≥ 4 log i $\geq 4,5$ log w porównaniu z wystandaryzowanym stanem początkowym.

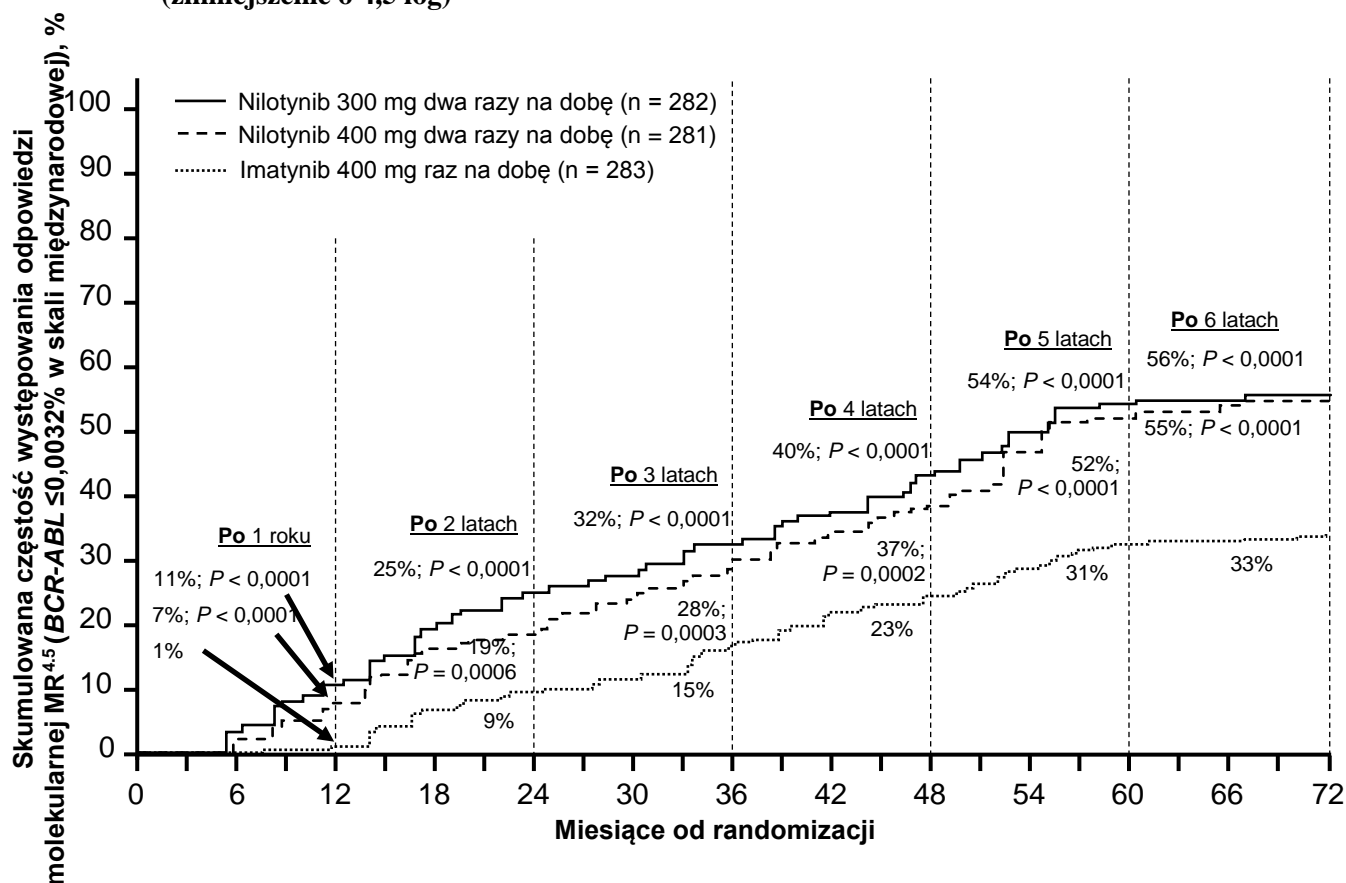
Tabela 8 Odsetek pacjentów z odpowiedzią molekularną $\leq 0,01\%$ (zmniejszenie o 4 log) i $\leq 0,0032\%$ (zmniejszenie o 4,5 log)

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

Rysunek 2 Skumulowana częstość występowania odpowiedzi molekularnej $\leq 0,01\%$ (zmniejszenie o 4 log)



Rysunek 3 Skumulowana częstość występowania odpowiedzi molekularnej $\leq 0,0032\%$ (zmniejszenie o 4,5 log)



Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera dotyczących czasu trwania pierwszej MMR, odsetek pacjentów, którzy utrzymywali odpowiedź przez 72 miesiące wśród pacjentów, którzy uzyskali MMR, wyniósł 92,5% (95% CI: 88,6-96,4%) w grupie z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 92,2% (95% CI: 88,5-95,9%) w grupie z nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę oraz 88,0% (95% CI: 83,0%-93,1%) w grupie z imatynibem 400 mg raz na dobę.

Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną definiowano jako 0% metafaz Ph+ w szpiku kostnym, na podstawie oceny minimum 20 metafaz. Najlepszy wskaźnik CCyR po 12 miesiącach (uwzględniając pacjentów, którzy osiągnęli CCyR w miesiącu 12 lub wcześniej jako osoby z odpowiedzią na leczenie) był statystycznie większy zarówno dla nilotynibu w dawce 300 mg, jak i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z imatynibem 400 mg raz na dobę, patrz Tabela 9.

Wskaźnik CCyR w ciągu 24 miesięcy (w tym u pacjentów, którzy uzyskali CCyR w 24. miesiącu lub przed 24. miesiącem) był statystycznie większy zarówno w grupie z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, jak i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą imatynib w dawce 400 mg raz na dobę.

Tabela 9 Najlepszy wskaźnik całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR)

	Nilotinib 300 mg dwa razy na dobę n=282 (%)	Nilotinib 400 mg dwa razy na dobę n=281 (%)	Imatynib 400 mg raz na dobę n=283 (%)
W ciągu 12 miesięcy			
Odpowiedź (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Brak odpowiedzi	19,9	22,1	35,0
Wartość p w teście CMH dla wskaźnika odpowiedzi (w porównaniu z imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę)	<0,0001	0,0005	
W ciągu 24 miesięcy			
Odpowiedź (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Brak odpowiedzi	13,1	15,3	23,0
Wartość p w teście CMH dla wskaźnika odpowiedzi (w porównaniu z imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę)	0,0018	0,0160	

Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera odsetek pacjentów, którzy utrzymywali odpowiedź przez 72 miesiące wśród pacjentów, którzy uzyskali CCyR, wyniósł 99,1% (95% CI: 97,9-100%) w grupie z nilotinibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) w grupie z nilotinibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę oraz 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) w grupie z imatynibem 400 mg raz na dobę.

Progresję do fazy akceleracji (AP, ang. accelerated phase) lub przełomu blastycznego (BC, ang. blast crisis) w trakcie leczenia definiuje się jako czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego, lub zgonu związanego z CML. Progresję do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w trakcie leczenia obserwowano łącznie u 17 pacjentów: 2 pacjentów leczonych nilotinibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 3 pacjentów otrzymującego nilotinib w dawce 400 mg dwa razy na dobę i 12 pacjentów przyjmujących imatynib w dawce 400 mg raz na dobę. Szacunkowe odsetki pacjentów bez progresji do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w 72. miesiącu wyniosły odpowiednio 99,3%, 98,7% i 95,2% [HR=0,1599 i wartość p=0,0003 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy nilotinibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę a imatynibem podawanym raz na dobę, HR=0,2457 i wartość p=0,0185 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy nilotinibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę a imatynibem podawanym raz na dobę]. Od czasu 2-letniej analizy nie notowano nowych przypadków progresji do fazy AP lub BC w trakcie leczenia.

Uwzględniając ewolucję klonalną jako kryterium progresji, łącznie 25 pacjentów przeszło do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w trakcie leczenia do daty odcięcia danych (3 w grupie z nilotinibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 5 w grupie z nilotinibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i 17 w grupie imatynibu w dawce 400 mg raz na dobę). Szacunkowy odsetek pacjentów bez progresji do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego, z uwzględnieniem ewolucji klonalnej w 72. miesiącu wyniósł odpowiednio 98,7%, 97,9% i 93,2% [HR=0,1626 i wartość p=0,0009 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy nilotinibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę a imatynibem podawanym raz na dobę, HR=0,2848 i wartość p=0,0085 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy nilotinibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę a imatynibem podawanym raz na dobę].

Podczas leczenia lub w fazie obserwacji po przerwaniu leczenia zmarło łącznie 55 pacjentów (21 w grupie z nilotinibem 300 mg dwa razy na dobę, 11 w grupie z nilotinibem 400 mg dwa razy na dobę i 23 w grupie z imatynibem 400 mg raz na dobę). Dwadzieścia sześć (26) z tych 55 zgonów miało związek z CML (6 w grupie z nilotinibem 300 mg dwa razy na dobę, 4 w grupie z nilotinibem 400 mg dwa razy na dobę i 16 w grupie z imatynibem 400 mg raz na dobę). Szacunkowy odsetek

pacjentów, którzy przeżyli do 72. miesiąca, wyniósł odpowiednio 91,6%, 95,8% oraz 91,4% [HR=0,8934 i wartość p=0,7085 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy grupą z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę a grupą z imatynibem, HR=0,4632 i wartość p=0,0314 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy grupą z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę a grupą z imatynibem]. Uwzględniając jako zdarzenia wyłącznie zgony związane z CML, szacunkowy wskaźnik przeżycia po 72 miesiącach wyniósł odpowiednio 97,7%, 98,5% oraz 93,9% [HR=0,3694 i wartość p=0,0302 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy grupą z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę a grupą z imatynibem, HR=0,2433 i wartość p=0,0061 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy grupą z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę a grupą z imatynibem].

Zakończenie leczenia u dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej, którzy byli leczeni nilotynibem w terapii pierwszego rzutu i którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną
W otwartym badaniu z jedną grupą leczenia 215 dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej otrzymujących nilotynib w leczeniu pierwszego rzutu przez ≥ 2 lata, którzy uzyskali MR4,5 mierzoną testem MolecularMD MRDx BCR-ABL, zostało włączonych do badania w celu kontynuacji leczenia nilotynibem przez kolejne 52 tygodnie (faza konsolidacji nilotynibu). 190 z 215 pacjentów (88,4%) rozpoczęło fazę TFR po uzyskaniu trwałej głębokiej odpowiedzi molekularnej w fazie konsolidacji, definiowanej według następujących kryteriów:

- 4 ostatnie oceny kwartalne (wykonywane co 12 tygodni) dały wynik przynajmniej MR4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) i utrzymywały się przez jeden rok
- ostatnia ocena dała wynik MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- nie więcej niż dwie oceny z wynikiem wypadającym pomiędzy MR4,0 a MR4,5 ($0,0032\%$ IS $<$ BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS).

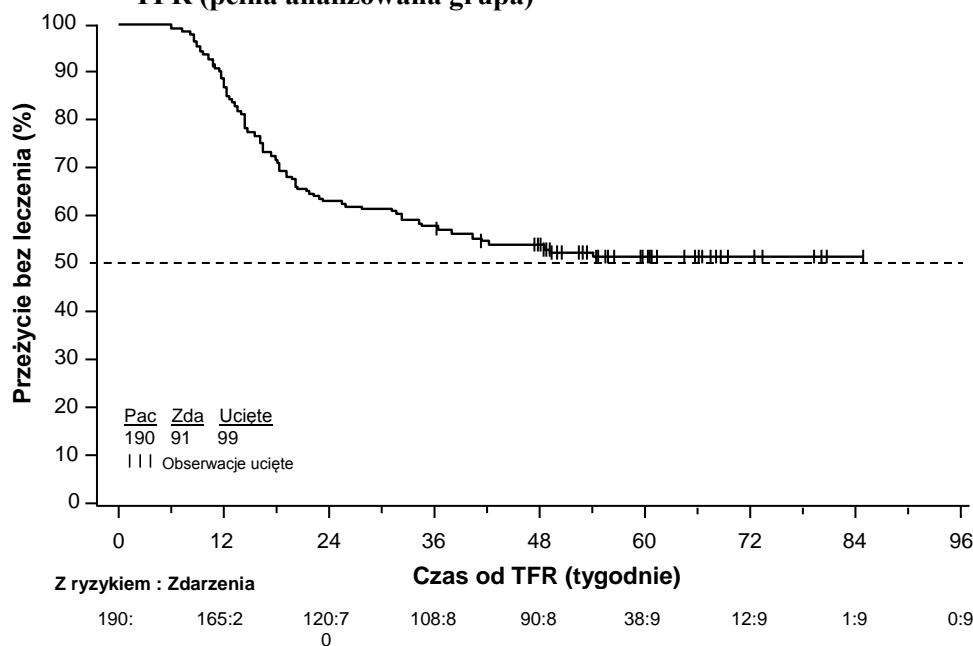
Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów w MMR po 48 tygodniach od rozpoczęcia fazy TFR (uznając każdego pacjenta wymagającego wznowienia leczenia za osobę bez odpowiedzi). Spośród 190 pacjentów, którzy weszli do fazy TFR, 98 pacjentów (51,6% [95% CI: 44,2, 58,9]) było w MMR po 48 tygodniach.

Osiemdziesięciu ośmiu pacjentów (46,3%) przerwało fazę TFR z powodu utraty MMR, a odpowiednio 1 (0,5%), 1 (0,5%) i 3 pacjentów (1,6%) z powodu zgonu z nieznaną przyczyną, decyzji lekarza i decyzji pacjenta. Spośród tych 88 pacjentów, 86 pacjentów wznowiło leczenie nilotynibem, a 2 pacjentów na stałe zakończyło udział w badaniu. Osiemdziesięciu pięciu z tych 86 pacjentów (98,8%) odzyskało MMR, (jeden pacjent na stałe zakończył udział w badaniu z powodu decyzji pacjenta), a 76 pacjentów (88,4%) odzyskało MR4,5 do czasu zakończenia zbierania danych.

Metodą Kaplana-Meiera (KM) oszacowano medianę czasu trwania leczenia nilotynibem do odzyskania MMR i MR4,5 odpowiednio na 7,9 tygodni (95% CI: 5,1, 8,0) i 13,1 tygodni (95% CI: 12,3, 15,7). Metodą KM oszacowano odsetek MMR i MR4,5 po 24 tygodniach od wznowienia leczenia odpowiednio na 98,8% (95% CI: 94,2, 99,9) i 90,9% (95% CI: 83,2, 96,0).

Estymator KM mediany przeżycia bez leczenia (TFS) nie został jeszcze osiągnięty (Rycina 4); u 99 ze 190 pacjentów (52,1%) nie wystąpiło zdarzenie TFS.

Rycina 4 Estymator Kaplana-Meiera dla przeżycia w okresie bez leczenia po rozpoczęciu TFR (pełna analizowana grupa)



Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nilotynibu u dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej oceniano w dwóch badaniach. Łącznie 69 dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do <18 lat) z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie przewlekłej (n=25) lub CML Ph+ w fazie przewlekłej z opornością na imatynib/dazatynib lub nietolerancją imatynibu (n=44) otrzymało leczenie nilotynibem w dawce 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, w zaokrągleniu do najbliższej dawki będącej wielokrotnością 50 mg (nie przekraczając maksymalnej pojedynczej dawki 400 mg).

W zbiorczej populacji pacjentów z CML mediana rzeczywiście podanej dawki wyniosła 435,5 mg/m² pc./dobę (zakres: 149 do 517 mg/m² pc./dobę), a mediana względnej intensywności dawkowania wyniosła 94,7% (zakres: 32 do 112%). U 40 pacjentów (58,0%) względna intensywność dawkowania przekroczyła 90%. Mediana czasu leczenia nilotynibem wyniosła 13,80 miesiąca (zakres: 0,7-30,9 miesiąca).

U pacjentów z CML i opornością lub nietolerancją, odsetek większej odpowiedzi molekularnej (MMR; BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) wyniósł 40,9% (95% CI: 26,3; 56,8) po 12 cyklach, przy czym 18 pacjentów było w MMR. U pacjentów z nowo rozpoznaną CML odsetek MMR wyniósł 60,0% (95% CI: 38,7; 78,9) po 12 cyklach, przy czym 15 pacjentów osiągnęło MMR. U pacjentów z CML i opornością lub nietolerancją skumulowany odsetek MMR wyniósł 47,7% do cyklu 12. U pacjentów z nowo rozpoznaną CML skumulowany odsetek MMR wyniósł 64,0% do cyklu 12.

Wśród 21 pacjentów z CML i opornością lub nietolerancją, którzy byli w MMR w dowolnym momencie podczas leczenia, mediana czasu do pierwszej MMR wyniosła 2,76 miesiąca (95% CI: 0,03; 5,55). U 17 pacjentów z nowo rozpoznaną CML, którzy osiągnęli MMR, mediana czasu do pierwszej MMR wyniosła 5,55 miesiąca (95% CI: 5,52; 5,75).

Wśród pacjentów z CML i opornością lub nietolerancją, odsetek pacjentów, którzy uzyskali BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS (MR4,0) do czasu odcięcia danych wyniósł 11,4%, natomiast 4,5% pacjentów osiągnęło BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS (MR4,5). Wśród pacjentów z nowo rozpoznaną CML, odsetek osób, które osiągnęły MR4,0 wyniósł 32%, natomiast 28,0% osiągnęło MR4,5.

U żadnego z 21 pacjentów z CML i opornością lub nietolerancją, którzy byli w MMR podczas

leczenia, nie wystąpiła potwierdzona utrata MMR. Spośród 17 pacjentów z nowo rozpoznaną CML, którzy osiągnęli MMR, u jednego pacjenta wystąpiła potwierdzona utrata MMR (pacjent utracił CHR z powodu zwiększenia liczby bazofilów, jednak nie nastąpiła u niego progresja do AP/BC).

U jednego pacjenta z CML i opornością lub nietolerancją nastąpiła progresja do AP/BC po około 10 miesiącach stosowania leczenia.

W obu badaniach nie odnotowano żadnych zgonów podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie nilotynibu osiągnęte jest po 3 godzinach od podania doustnego. Wchłanianie nilotynibu po podaniu doustnym wyniosło ok. 30%. Bezwzględna dostępność biologiczna nilotynibu nie została określona. W porównaniu z roztworem doustnym (pH od 1,2 do 1,3), względna dostępność biologiczna nilotynibu w postaci kapsułki wynosi około 50%. Gdy lek podawano z pokarmem zdrowym ochotnikom, stężenie maksymalne C_{maks} i pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy od czasu (AUC) były większe o odpowiednio 112% i 82% w porównaniu do podawania produktu Tasigna na czczo. Podawanie produktu Tasigna 30 minut lub 2 godziny po posiłku zwiększało dostępność biologiczną nilotynibu o odpowiednio 29% lub 15% (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Wchłanianie nilotynibu (względna biodostępność) może zmniejszyć się odpowiednio o około 48% i 22% u pacjentów po zabiegu całkowitego lub częściowego wycięcia żołądka.

Dystrybucja

Współczynnik stężenia nilotynibu w krwi pełnej do stężenia w osoczu wynosi 0,71. Wiązanie z białkami osocza, ustalone na podstawie doświadczeń *in vitro*, wynosi około 98%.

Metabolizm

Zidentyfikowano dwa główne szlaki metaboliczne u zdrowych ochotników – utlenianie i hydroksylacja. Nilotynib jest główną substancją znajdującą się w surowicy. Żaden z metabolitów nie przyczynia się istotnie do zwiększenia aktywności farmakologicznej nilotynibu. Nilotynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 z niewielkim udziałem CYP2C8.

Eliminacja

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki nilotynibu znakowanej radioaktywnie, ponad 90% dawki było wydalone w ciągu 7 dni, głównie z kałem (94% dawki). Lek w postaci niezmienionej stanowił 69% dawki.

Okres półtrwania w fazie eliminacji, oszacowany na podstawie danych farmakokinetycznych po podaniu dawek wielokrotnych i dawkowaniu raz na dobę, wyniósł około 17 godzin. Zmienność właściwości farmakokinetycznych nilotynibu między pacjentami była umiarkowana do dużej.

Liniowość lub nieliniowość

Narażenie na nilotynib w stanie stacjonarnym zależało od dawki, z mniejszym niż proporcjonalny do dawki wzrostem narażenia ogólnoustrojowego po podaniu dawek większych niż 400 mg raz na dobę. Dobowe narażenie ogólnoustrojowe na nilotynib, podawany w dawce 400 mg dwa razy na dobę, było o 35% większe w stanie stacjonarnym niż podczas podawania w dawce 800 mg raz na dobę. Ogólnoustrojowe narażenie (AUC) na nilotynib w stanie stacjonarnym przy dawkowaniu 400 mg dwa razy na dobę było o około 13,4% większe niż po podaniu dawek 300 mg dwa razy na dobę. Średnie minimalne i maksymalne stężenia nilotynibu w ciągu 12 miesięcy były o około 15,7% i 14,8% większe po podaniu dawki 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dawką 300 mg dwa razy na

dobę. Nie obserwowano istotnego zwiększenia narażenia na nilotynib, gdy dawkę zwiększono z 400 mg podawanych dwa razy na dobę do 600 mg podawanych dwa razy na dobę.

Stan stacjonarny był zwykle osiągnięty do 8. dnia leczenia. Zwiększenie narażenia na nilotynib w surowicy pomiędzy pierwszą dawką a stanem stacjonarnym było około 2-krotne podczas podawania jednorazowej dobowej dawki i 3,8-krotne podczas podawania dawki dwa razy na dobę.

Badania biodostępności/biorównoważności

Wykazano, że podanie pojedynczej dawki 400 mg nilotynibu w postaci dwóch kapsułek twardych po 200 mg, których zawartość zmieszano z przecierem jabłkowym o objętości jednej łyżeczki do herbaty, było biorównoważne z podaniem pojedynczej dawki w postaci 2 całych kapsułek twardych po 200 mg.

Dzieci i młodzież

Po podawaniu nilotynibu dzieciom i młodzieży w dawce 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 50 mg (nie przekraczając maksymalnej dawki pojedynczej 400 mg), narażenie na nilotynib w stanie stacjonarnym i klirens nilotynibu okazały się podobne (mieściły się w zakresie 2-krotności) jak u pacjentów dorosłych leczonych dawką 400 mg dwa razy na dobę. Farmakokinetyczna ekspozycja na nilotynib po podaniu dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych wydawała się porównywalna pomiędzy dziećmi w wieku od 2 lat do <10 lat, a dziećmi i młodzieżą w wieku od ≥10 lat do <18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania nad nilotynibem, dotyczące bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na reprodukcję, fototoksyczności oraz rakotwórczości (u szczurów i myszy).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa

Nilotynib nie wykazywał działania na ośrodkowy układ nerwowy i czynność oddechową. Badania *in vitro* dotyczące bezpieczeństwa stosowania nilotynibu dla serca, wykazały przedkliniczny zwiastun wydłużenia odstępu QT, spowodowany blokiem kanału potasowego hERG i wydłużeniem czasu trwania potencjału czynnościowego w sercach królików. Nie zaobserwowano zmian w badaniu EKG u psów i małą leczonych przez okres do 39 tygodni ani w specjalnym badaniu telemetrycznym psów.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu nilotynibu, trwające do 4 tygodni u psów i do 9 miesięcy u małą *cynomolgus*, wykazały, że nilotynib najsilniej toksycznie działa na wątrobę. Stwierdzono zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej i zmiany histopatologiczne (przede wszystkim rozrost lub przerost komórek sinusoidalnych i komórek Kupffera, rozrost w obrębie przewodów żółciowych i włóknienie okołowrotne). Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych były na ogół w pełni przemijające i ustępowały po 4 tygodniach. Zmiany histopatologiczne były częściowo odwracalne. Narażenie na najmniejsze dawki, po których obserwowano działanie na wątrobę, było mniejsze niż narażenie u ludzi po podaniu dawki 800 mg na dobę. U myszy i szczurów leczonych przez okres do 26 tygodni zaobserwowano jedynie niewielkie zmiany w wątrobie. U szczurów, psów i małą obserwowano w większości przemijające zwiększenie stężenia cholesterolu.

Badania genotoksyczności

Badania genotoksyczności *in vitro* z zastosowaniem komórek bakteryjnych oraz badania *in vitro* i *in vivo* z zastosowaniem komórek ssaków z aktywacją metaboliczną i bez atywacji metabolicznej nie wykazały mutagennego działania nilotynibu.

Badania rakotwórczości

W 2-letnim badaniu rakotwórczego działania u szczurów, głównym narządem docelowym dla określenia zmian nienowotworowych była macica [rozstrzeń, rozszerzenie naczyń, rozrost komórek śródbłonna, zapalenie i (lub) rozrost nabłonka]. Nie stwierdzono dowodów na działanie rakotwórcze po podaniu nilotynibu w dawkach 5, 15 lub 40 mg/kg mc. na dobę. Narażenie (wyrażane wielkością AUC - pola pod krzywą) po podaniu największej dawki było około 2-3-krotnie większe niż dobowe narażenie w stanie stacjonarnym u ludzi (w odniesieniu do AUC) po podawaniu nilotynibu w dawce 800 mg na dobę.

W 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości na myszach Tg.rasH2, w którym nilotynib stosowano w dawce 30, 100 i 300 mg/kg mc./dobę stwierdzono występowanie brodawczaków/raków skóry po zastosowaniu dawki 300 mg/kg mc., stanowiącej około 30 do 40-krotność ekspozycji na lek u ludzi (obliczonej na podstawie AUC) po podaniu maksymalnej zatwierdzonej dawki 800 mg/dobę (podawanej jako 400 mg dwa razy na dobę). Największa dawka, po której nie wykrywano zmian nowotworowych skóry wyniosła 100 mg/kg mc./dobę, co stanowi około 10 do 20-krotności ekspozycji na lek u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zatwierdzonej dawki 800 mg/dobę (podawanej po 400 mg dwa razy na dobę). Głównymi docelowymi narządami dla zmian nienowotworowych były skóra (przerost naskórka), rosnące zęby (zwyrodnienie/zanik narządu szkliwotwórczego górnych siekaczy i zapalenie dziąsła/nabłonka zębotwórczego siekaczy) i grasica (częstsze i (lub) bardziej nasilone zmniejszenie liczby limfocytów).

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i płód

Nilotynib nie wykazywał działania teratogenego, wykazywał natomiast działanie toksyczne na zarodek i płód, podczas stosowania dawek o toksycznym działaniu na samicę. Obserwowano zwiększoną częstość utraty zarodka po implantacji, zarówno w badaniu dotyczącym wpływu na płodność (podczas stosowania u samców i samic), jak i w badaniu nad działaniem toksycznym na zarodek (podczas stosowania u samic). Badania dotyczące toksycznego działania produktu na zarodek wykazały częstsze obumieranie zarodków i działanie na płód (głównie zmniejszenie masy płodu, przedwczesne zrośnięcie się kości twarzowych (szczeka, kość jarzmowa), zmiany w narządach i w szkieletcie) u szczurów oraz częstszą resorpcję płodu i zmiany w szkieletcie u królików. W badaniu nad pre- i postnatalnym rozwojem szczurów, narażenie samicy na działanie nilotynibu powodowało zmniejszenie masy ciała u nowonarodka, w powiązaniu ze zmianami parametrów rozwoju fizycznego, jak również zmniejszeniem wskaźników kojarzenia się w pary oraz płodności u potomstwa. U samic narażenie na nilotynib o takim stężeniu, że nie występowały działania niepożądane, było na ogół mniejsze niż narażenie występujące u ludzi po dawce 800 mg/dobę, lub takie samo.

U samiców i samic szczurów nie zaobserwowano wpływu leku na liczbę lub ruchliwość plemników ani na płodność, po największej badanej dawce przekraczającej około 5-krotnie dawkę zalecaną dla ludzi.

Badania na młodych osobnikach zwierząt

W badaniu nad rozwojem młodych osobników, nilotynib podawano przez zgłębnik doustny młodym szczurom od pierwszego tygodnia po urodzeniu do chwili, gdy stały się one młodymi osobnikami dorosłymi (dzień 70 po urodzeniu) w dawkach 2, 6 i 20 mg/kg mc./dobę. Oprócz standardowych parametrów badania, dokonano oceny poszczególnych etapów rozwojowych, wpływu na OUN, parzenie się i płodność. Na podstawie zmniejszenia masy ciała u osobników obu płci oraz opóźnionego oddzielania napletka u samców (co mogło mieć związek ze zmniejszeniem masy ciała), uznano, że największa dawka, po której nie obserwuje się objawów toksyczności (NOEL, ang. NoObserved-Effect-Level) u młodych szczurów, wynosi 6 mg/kg mc./dobę. U młodych osobników nie obserwowano zwiększonej wrażliwości na nilotynib w stosunku do osobników dorosłych. Ponadto profil toksyczności u młodych szczurów był porównywalny do profilu toksyczności obserwowanego u osobników dorosłych.

Badania fototoksycznego działania leku

Wykazano, że nilotynib pochłania światło w zakresie UV-A i UV-B, dociera do skóry i wykazuje potencjał fototoksyczny *in vitro*. Nie zaobserwowano podobnego działania *in vivo*. Dlatego uważa się, że ryzyko działania fototoksycznego nilotynibu jest bardzo małe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Krospowidon typu A
Poloksamer 188
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz drukarski

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Alkohol n-butyłowy
Glikol propylenowy
Etanol odwodniony
Alkohol izopropylowy
Amonowy wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Al.

Produkt leczniczy Tasigna jest dostępny w następujących opakowaniach:

- Opakowania jednostkowe zawierające 28 kapsułek twardych (7 blisterów dobowych po 4 kapsułki twarde) lub 40 kapsułek twardych (5 blisterów po 8 kapsułek twardych).
- Opakowania zbiorcze zawierające 112 kapsułek twardych (4 pudełka po 28 sztuk), 120 kapsułek twardych (3 pudełka po 40 sztuk) lub 392 kapsułki twarde (14 pudełek po 28 sztuk).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.