

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tasigna 50 mg tvrdé tobolky  
Tasigna 150 mg tvrdé tobolky  
Tasigna 200 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Tasigna 50 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 50 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 39,03 mg monohydrátu laktosy.

### Tasigna 150 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 150 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 117,08 mg monohydrátu laktosy.

### Tasigna 200 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 200 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 156,11 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

### Tasigna 50 mg tvrdé tobolky

Bílý až nažloutlý prášek v tvrdé želatinové tobolce s červeným neprůhledným víčkem a světle žlutým tělem velikosti 4 s černým příčným potiskem „NVR/ABL“ na víčku.

### Tasigna 150 mg tvrdé tobolky

Bílý až nažloutlý prášek v červených neprůhledných tvrdých želatinových tobolkách, velikost 1 s černým podélným potiskem „NVR/BCR“.

### Tasigna 200 mg tvrdé tobolky

Bílý až nažloutlý prášek ve světle žlutých neprůhledných tvrdých želatinových tobolkách velikosti 0 s červeným podélným potiskem „NVR/TKI“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tasigna je indikován k léčbě:

- dospělých a pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií (CML) s přítomností filadelfského chromozomu (Ph chromozom) v chronické fázi.
- dospělých pacientů s chronickou a akcelerovanou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předcházející léčbu zahrnující imatinib. Údaje o účinnosti u pacientů s CML v blastické krizi nejsou k dispozici.
- pediatrických pacientů s chronickou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předchozí léčbu zahrnující imatinib.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou pacientů s CML.

#### Dávkování

Léčba má trvat tak dlouho, dokud je pozorován klinický benefit nebo do neakceptovatelné toxicity.

Pokud dojde k vynechání dávky, pacient nemá dávku zdvojnásobovat, ale má užít další obvyklou předepsanou dávku.

#### Dávkování u dospělých pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu

Doporučená dávka je:

- 300 mg dvakrát denně u nově diagnostikovaných pacientů s CML v chronické fázi.
- 400 mg dvakrát denně u pacientů s chronickou nebo akcelerovanou fází CML, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předcházející léčbu.

#### Dávkování u pediatrických pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu

Dávkování u pediatrických pacientů je individuální a počítá se podle plochy povrchu těla ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Doporučená dávka nilotinibu je  $230 \text{ mg}/\text{m}^2$  dvakrát denně, zaokrouhлено na nejbližší 50 mg dávku (maximální jednorázová dávka je 400 mg) (viz tabulka 1). Pro dosažení požadované dávky je možné kombinovat různé síly přípravku Tasigna tvrdé tobolky.

Neexistují žádné zkušenosti s léčbou pediatrických pacientů do 2 let. Neexistují žádné údaje u nově diagnostikovaných pediatrických pacientů do 10 let a jsou jen omezené údaje týkající se pediatrických pacientů ve věku do 6 let, kteří jsou rezistentní nebo intolerují imatinib.

**Tabulka 1 Dávkování nilotinibu u dětí,  $230 \text{ mg}/\text{m}^2$  dvakrát denně**

Plocha povrchu těla (BSA)	Dávka v miligramech (dvakrát denně)
Až do $0,32 \text{ m}^2$	50 mg
$0,33 - 0,54 \text{ m}^2$	100 mg
$0,55 - 0,76 \text{ m}^2$	150 mg
$0,77 - 0,97 \text{ m}^2$	200 mg
$0,98 - 1,19 \text{ m}^2$	250 mg
$1,20 - 1,41 \text{ m}^2$	300 mg
$1,42 - 1,63 \text{ m}^2$	350 mg
$\geq 1,64 \text{ m}^2$	400 mg

*Dospělí pacienti s CML s přítomností filadelfského chromozomu v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem v první linii léčby, a kteří dosáhli setrvalé hluboké molekulární odpovědi (MR 4,5)*

Přerušeni léčby může být zváženo u vybraných dospělých pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu (Ph+) v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem v dávce 300 mg dvakrát denně po dobu minimálně 3 let, pokud hluboká molekulární odpověď trvá minimálně 1 rok bezprostředně před přerušením léčby. Přerušeni terapie nilotinibem má být zahájeno lékařem se zkušenostmi v léčbě pacientů s CML (viz body 4.4 a 5.1).

U vybraných pacientů, kteří přeruší léčbu nilotinibem, musí být monitorovány hladiny BCR-ABL transkriptů a kompletní krevní obraz s diferencíalem každý měsíc během prvního roku, každých 6 týdnů během druhého roku a dále každých 12 týdnů. Monitorování hladin BCR-ABL transkriptů musí být provedeno pomocí kvantitativního diagnostického testu ověřeného pro měření úrovně molekulární odpovědi na mezinárodní stupnici (IS) s citlivostí minimálně MR 4,5 ( $BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 \% IS$ ).

U pacientů se ztrátou MR 4 ( $MR 4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 \% IS$ ) a bez ztráty MMR ( $MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 \% IS$ ) během období bez léčby mají být hladiny BCR-ABL transkriptů monitorovány každé 2 týdny do té doby, než se hladiny BCR-ABL navrátí do rozmezí MR 4 a MR 4,5. Pacienti se stálou hladinou BCR-ABL transkriptů mezi MMR a MR 4 po dobu minimálně 4 po sobě jdoucích měření se mohou vrátit do původního plánu sledování.

Pacienti, kteří ztratí MMR, musí znovu zahájit léčbu během 4 týdnů od doby, kdy se objevila ztráta remise. Terapie nilotinibem má být znovu zahájena v dávce 300 mg dvakrát denně nebo ve snížené dávce 400 mg jednou denně, pokud měl pacient dávku sníženou před přerušením terapie. Pacientům, kteří znovu zahajují léčbu nilotinibem, mají být monitorovány hladiny BCR-ABL transkriptů měsíčně do té doby, než se znovu objeví MMR, a dále každých 12 týdnů (viz bod 4.4).

*Dospělí pacienti s CML s přítomností filadelfského chromozomu v chronické fázi, kteří dosáhli setrvalé hluboké molekulární odpovědi (MR 4,5) při užívání nilotinibu po předchozí terapii imatinibem*

Přerušeni léčby může být zváženo u vybraných dospělých pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu (Ph+) v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem po dobu minimálně 3 let, pokud hluboká molekulární odpověď trvá minimálně 1 rok bezprostředně před přerušením léčby. Přerušeni terapie nilotinibem má být zahájeno lékařem se zkušenostmi v léčbě pacientů s CML (viz body 4.4 a 5.1).

U vybraných pacientů, kteří přeruší léčbu nilotinibem, musí být monitorovány hladiny BCR-ABL transkriptů a kompletní krevní obraz s diferencíalem každý měsíc během prvního roku, každých 6 týdnů během druhého roku a dále každých 12 týdnů. Monitorování hladin BCR-ABL transkriptů musí být provedeno pomocí kvantitativního diagnostického testu ověřeného pro měření úrovně molekulární odpovědi na mezinárodní stupnici (IS) s citlivostí minimálně MR 4,5 ( $BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 \% IS$ ).

Pacienti s potvrzenou ztrátou MR 4 ( $MR 4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 \% IS$ ) během období bez léčby (dvě po sobě jdoucí měření provedená v odstupech minimálně 4 týdnů a ukazující na ztrátu MR 4) nebo ztrátou velké molekulární odpovědi ( $MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 \% IS$ ) musí znovu zahájit léčbu během 4 týdnů od doby, kdy se objevila ztráta remise. Terapie nilotinibem má být znovu zahájena dávkou 300 mg nebo 400 mg dvakrát denně. Pacientům, kteří znovu zahajují léčbu nilotinibem, mají být monitorovány hladiny BCR-ABL transkriptů měsíčně do té doby, než se znovu objeví předchozí velká molekulární odpověď nebo MR 4, a dále každých 12 týdnů (viz bod 4.4).

*Úprava nebo modifikace dávkování*

Přípravek Tasigna může být dočasně vysazen a/nebo může být snížena dávka z důvodu hematologické toxicity (neutropenie, trombocytopenie), která nesouvisí se základním onemocněním leukemií (viz tabulka 2).

**Tabulka 2 Úprava dávkování při neutropenii a trombocytopenii**

Dospělí pacienti s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi při 300 mg dvakrát denně a imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi při 400 mg dvakrát denně	ANC* <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l a/nebo počet trombocytů <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Léčba nilotinibem musí být přerušena a musí být monitorován krevní obraz.</li> <li>2. Léčba musí být obnovena stejnou dávkou, pokud je do 2 týdnů ANC &gt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l a/nebo počet trombocytů &gt;50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>3. Jestliže počet krevních elementů zůstává nízký, může být třeba snížit dávku na 400 mg jednou denně.</li> </ol>
Dospělí pacienti s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v akcelerované fázi při 400 mg dvakrát denně	ANC* <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l a/nebo počet trombocytů <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Léčba nilotinibem musí být přerušena a musí být monitorován krevní obraz.</li> <li>2. Léčba musí být obnovena stejnou dávkou, pokud je do 2 týdnů ANC &gt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l a/nebo počet trombocytů &gt;20 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>3. Jestliže počet krevních elementů zůstává nízký, může být třeba snížit dávku na 400 mg jednou denně.</li> </ol>
Paediatrictí pacienti s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi při 230 mg/m <sup>2</sup> dvakrát denně a imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi při 230 mg/m <sup>2</sup> dvakrát denně	ANC* <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l a/nebo počet trombocytů <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Léčba nilotinibem musí být přerušena a musí být monitorován krevní obraz.</li> <li>2. Léčba musí být obnovena stejnou dávkou, pokud je do 2 týdnů ANC &gt;1,5 x 10<sup>9</sup>/l a/nebo počet trombocytů &gt;75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>3. Jestliže počet krevních elementů zůstává nízký, může být třeba snížit dávku na 230 mg/m<sup>2</sup> jednou denně.</li> <li>4. Jestliže i po snížení dávky dojde k nežádoucí reakci, zvažte přerušeni léčby.</li> </ol>

\*ANC= absolutní počet neutrofilů

Jestliže se vyvine klinicky signifikantní středně těžká nebo těžká nehematologická toxicita, má být podávání přípravku přerušeno a pacienti mají být odpovídajícím způsobem sledováni a léčeni. Pokud u dospělých nově diagnostikovaných pacientů s CML v chronické fázi byla předchozí dávka 300 mg dvakrát denně, nebo 400 mg dvakrát denně u dospělých pacientů s imatinibem-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické nebo akcelerované fázi, nebo 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně u pediatrických pacientů, dávkování může být znovu zahájeno dávkou 400 mg jednou denně u dospělých pacientů a u pediatrických pacientů dávkou 230 mg/m<sup>2</sup> jednou denně, jakmile toxické příznaky vymizí. Pokud byla předchozí dávka u dospělých pacientů 400 mg jednou denně, nebo u pediatrických pacientů 230 mg/m<sup>2</sup> jednou denně, měla by být léčba přerušena. Pokud je to klinicky vhodné, má se zvážit opětovné navýšení dávky na počátečních 300 mg dvakrát denně u dospělých nově diagnostikovaných pacientů s CML v chronické fázi, nebo na 400 mg dvakrát denně u dospělých pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické nebo akcelerované fázi nebo u pediatrických pacientů na 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně.

Zvýšená hladina sérové lipázy: Při zvýšení sérové lipázy stupně 3-4 má být dávka u dospělých pacientů snížena na 400 mg jednou denně nebo léčba přerušena. U pediatrických pacientů musí být léčba přerušena až do stupně ≤1. Potom pokud byla předchozí dávka 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně, může být léčba znovu zahájena dávkou 230 mg/m<sup>2</sup> jednou denně. Pokud byla předchozí dávka 230 mg/m<sup>2</sup> jednou denně, léčba má být přerušena. Hladiny sérové lipázy mají být vyšetřovány jednou měsíčně nebo dle klinické potřeby (viz bod 4.4).

Zvýšení bilirubinu a jaterních transamináz: Při zvýšení bilirubinu a jaterních transamináz na stupeň 3-4 má být dávka u dospělých pacientů snížena na 400 mg jednou denně nebo léčba přerušena. U pediatrických pacientů je při zvýšení bilirubinu na stupeň  $\geq 2$  nebo zvýšení jaterních transamináz na stupeň  $\geq 3$  třeba léčbu přerušit, dokud se hodnoty nevrátí na stupeň  $\leq 1$ . Pokud byla předchozí dávka 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně, může být léčba znovu zahájena dávkou 230 mg/m<sup>2</sup> jednou denně. Jestliže předchozí dávka byla 230 mg/m<sup>2</sup> jednou denně a návratnost do stupně  $\leq 1$  trvá déle než 28 dnů, léčba má být přerušena. Hladiny bilirubinu a jaterních transamináz mají být vyšetřovány jednou měsíčně nebo dle klinické potřeby.

### Zvláštní populace

#### *Starší lidé*

V klinických studiích bylo přibližně 12 % jedinců ve studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi a přibližně 30 % jedinců ve studii fáze II u pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi a akcelerované fázi ve věku 65 let a starších. Žádné zásadní rozdíly v bezpečnosti a účinnosti nebyly pozorovány u pacientů  $\geq 65$  let ve srovnání s dospělými ve věku mezi 18 a 65 lety.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebyly klinické studie provedeny.

Vzhledem k tomu, že nilotinib ani jeho metabolity nejsou vylučovány ledvinami, nepředpokládá se u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin snížení celkové tělesné clearance.

#### *Porucha funkce jater*

Zhoršená funkce jater má mírný účinek na farmakokinetiku nilotinibu. Úprava dávky se u pacientů se zhoršenou funkcí jater nepovažuje za nutnou. Nicméně pacienti se zhoršenou funkcí jater mají být léčeni s opatrností (viz bod 4.4).

#### *Srdeční poruchy*

Pacienti s nekompenzovaným nebo závažným srdečním onemocněním (např. nedávný infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, nestabilní angina pectoris nebo klinicky významná bradykardie) byli z klinických studií vyloučeni. Pozornost je třeba věnovat pacientům s významnou srdeční poruchou (viz bod 4.4).

Během léčby nilotinibem byl hlášen vzestup hladin celkového cholesterolu v séru (viz bod 4.4).

Lipidový profil má být stanoven před zahájením léčby nilotinibem a vyhodnocován v měsících 3 a 6 po zahájení léčby a dále nejméně jednou za rok během chronické léčby.

Během léčby nilotinibem byl hlášen vzestup hladin glukózy v krvi (viz bod 4.4). Hladiny glukózy v krvi mají být stanoveny před zahájením léčby nilotinibem a sledovány během léčby.

#### *Pediatrická populace*

Byla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Tasigna u pediatrických pacientů ve věku od 2 do 18 let s chronickou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu (viz body 4.8, 5.1 a 5.2). Neexistují žádné zkušenosti s léčbou u pediatrických pacientů do 2 let nebo u pediatrických pacientů s chronickou a akcelerovanou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu nebo s CML v akcelerované fázi nebo blastické krizi. Neexistují žádné údaje u nově diagnostikovaných pediatrických pacientů do 10 let a jsou jen omezené údaje týkající se pediatrických pacientů ve věku do 6 let, kteří jsou rezistentní nebo intolerantní na imatinib.

### Způsob podání

Tasigna má být podávána dvakrát denně přibližně po 12 hodinách a nesmí být užívána s jídlem. Tvrdé tobolky musí být spolknuty celé s vodou. Dvě hodiny před užitím dávky a alespoň jednu hodinu po užití dávky nemá být konzumována žádná potrava.

Pacientům, kteří nejsou schopni tvrdé tobolky spolknout, může být obsah každé tobolky rozmíchan v jedné čajové lžičce jablečné šťávy (jablečného pyré), takto připravený lék se má okamžitě užít. Nesmí být užitá více než jedna čajová lžička s každou tobolkou a použita jiná potrava než jablečná šťáva (viz body 4.4 a 5.2).

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Myelosuprese

Léčba nilotinibem je doprovázena (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria stupeň 3 a 4) trombocytopenií, neutropenií a anemií. Výskyt je častější u pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML, zejména u pacientů s akcelerovanou fází CML. Komplexní vyšetření krevního obrazu má být prováděno v prvních 2 měsících léčby každé dva týdny a dále pak jednou měsíčně, nebo podle klinické indikace. Myelosuprese byla zpravidla reverzibilní a obvykle byla zvládnuta dočasným vysazením přípravku Tasigna nebo snížením dávky (viz bod 4.2).

#### Prodloužení QT intervalu

Ukázalo se, že nilotinib u dospělých a pediatrických pacientů prodlužuje srdeční komorovou repolarizaci; délka naměřeného QT intervalu na EKG byla závislá na koncentraci.

V klinické studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi, kteří užívali 300 mg nilotinibu dvakrát denně, byla změna zprůměrovaného QTcF intervalu v ustáleném stavu od výchozí hodnoty 6 ms. Žádný pacient neměl QTcF >480 ms. V klinických studiích nebyly pozorovány epizody torsade de pointes.

V klinické studii fáze II u pacientů s CML v chronické a akcelerované fázi, kteří byli rezistentní a netolerující léčbu imatinibem a užívali 400 mg nilotinibu dvakrát denně, byla změna zprůměrovaného QTcF intervalu v ustáleném stavu od výchozí hodnoty 5 a 8 ms. U <1 % těchto pacientů byl pozorován QTcF interval >500 ms. V klinických studiích nebyly pozorovány žádné epizody torsade de pointes.

Ve studii na zdravých dobrovolnících se srovnatelnou expozicí pozorovanou u pacientů byla změna střední zprůměrované hodnoty QTcF od výchozí hodnoty, po odečtení hodnot placeba, 7 ms (CI ± 4 ms). Žádný jedinec neměl hodnoty QTcF >450 ms. Navíc nebyly během studie pozorovány žádné klinicky relevantní arytmie. Zejména nebyly pozorovány žádné epizody torsade de pointes (přechodné ani setrvalé).

Významné prodloužení QT intervalu se může objevit v případě, že je nilotinib nesprávně užíván se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a/nebo s potravou (viz bod 4.5). Současná přítomnost hypokalemie nebo hypomagnezemie mohou tento účinek ještě zvyšovat. Prodloužení QT intervalu může vystavit pacienty riziku fatálního konce.

Přípravek Tasigna má být užíván opatrně u pacientů s prodlouženým QTc intervalem, nebo u kterých je významné riziko vývoje prodloužení QTc intervalu, jako jsou pacienti:

- s kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu.
- s nekompenzovaným nebo závažným srdečním onemocněním, zahrnujícím nedávný infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, nestabilní anginu pectoris nebo klinicky významnou bradykardii.
- užívající antiarytmika nebo jiné látky, které prodlužují QT interval.

Doporučuje se pečlivé monitorování účinku na QTc interval a provedení výchozího EKG před zahájením léčby nilotinibem a dle klinické potřeby. Hypokalemie nebo hypomagnezemie musí být upraveny před podáním přípravku Tasigna a mají být pravidelně sledovány během léčby.

### Náhlá smrt

Méně časté případy (0,1 až 1%) náhlé smrti byly hlášeny u pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi nebo akcelerované fázi, u nichž se v minulosti vyskytlo onemocnění srdce nebo měli významné kardiální rizikové faktory. Často se navíc spolu se základním maligním onemocněním vyskytovaly komorbidity léčené jinými současně podávanými přípravky. Poruchy ventrikulární repolarizace mohly být přispívajícími faktory. V klinické studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi nebyly hlášeny žádné případy náhlé smrti.

### Retence tekutin a edém

Závažné formy retence tekutin související s přípravkem, jako je pleurální efuze, plicní edém a perikardiální efuze, byly pozorovány méně často (0,1 až 1 %) ve studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML. Podobné případy byly pozorovány v postmarketingových hlášeních. Nečekaný rychlý nárůst tělesné hmotnosti má být pečlivě prověřen. Pokud se během léčby nilotinibem objeví příznaky závažné retence tekutin, má být vyhodnocena etiologie a pacienti mají být léčeni příslušným způsobem (viz bod 4.2 pokyny ke zvládnání nehematologických toxicit).

### Kardiovaskulární příhody

Kardiovaskulární příhody byly hlášeny v randomizované studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML a pozorovány v postmarketingových hlášeních. V této klinické studii s mediánem doby léčby 60,5 měsíců se vyskytly případy kardiovaskulárních příhod stupně 3-4 zahrnující periferní arteriální okluze (1,4 % při dávce 300 mg nilotinibu dvakrát denně, respektive 1,1 % při dávce 400 mg dvakrát denně), ischemické onemocnění srdce (2,2 % při dávce 300 mg nilotinibu dvakrát denně, respektive 6,1 % při dávce 400 mg dvakrát denně) a ischemické cerebrovaskulární příhody (1,1 % při dávce 300 mg nilotinibu dvakrát denně, respektive 2,2 % při dávce 400 mg dvakrát denně). Pacienti mají být poučeni o nutnosti okamžitě vyhledat lékaře, pokud se u nich projeví akutní známky nebo příznaky kardiovaskulárních příhod. Měl by být vyhodnocen kardiovaskulární stav pacientů a kardiovaskulární rizikové faktory mají být během léčby nilotinibem sledovány a aktivně zvládnány podle standardních doporučení. Ke zvládnutí kardiovaskulárních rizikových faktorů má být předepsána příslušná léčba (viz bod 4.2 pro pokyny ke zvládnání nehematologických toxicit).

### Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči hepatitidy B, dochází k reaktivaci po zahájení léčby inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo ve fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta.

Před zahájením léčby nilotinibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Před zahájením léčby u pacientů s pozitivní sérologií hepatitidy B (včetně těch s aktivním onemocněním) a u pacientů, u kterých v průběhu léčby vyjde pozitivní test infekce HBV, je třeba se obrátit na hepatology se zkušeností s léčbou hepatitidy B. Nosiči HBV, kteří potřebují léčbu nilotinibem, mají být po celou dobu léčby a několik měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt známek a příznaků aktivní infekce HBV (viz bod 4.8).



## Zvláštní monitorování dospělých pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu v chronické fázi, kteří dosáhli setrvalé hluboké molekulární odpovědi

### Předpoklady pro přerušeni léčby

U vybraných pacientů, u kterých je potvrzeno, že exprimují typické BCR-ABL transkripty, e13a2/b2a2 nebo e14a2/b3a2, může být zváženo přerušeni léčby. Pacienti musí mít typické BCR-ABL transkripty umožňující kvantifikaci BCR-ABL, hodnoceni hloubky molekulární odpovědi a určení možné ztráty molekulární remise po přerušeni léčby nilotinibem.

### Monitorování pacientů, kteří přerušili léčbu

Časté monitorování hladin BCR-ABL transkriptů u pacientů vybraných k přerušeni léčby musí být prováděno kvantitativním diagnostickým testem validovaným k měření hladin molekulární odpovědi s citlivostí alespoň MR 4,5 ( $\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$ ). Hladiny BCR-ABL transkriptů musí být hodnoceny před a během období přerušeni léčby (viz body 4.2 a 5.1).

Ztráta velké molekulární odpovědi ( $\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ IS}$ ) u CML pacientů, kterým byl nilotinib podán jako léčba první nebo druhé linie nebo potvrzená ztráta MR 4 (dvě po sobě jdoucí měření v odstupu alespoň 4 týdnů ukazující na ztrátu MR 4 ( $\text{MR 4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}$ )) u pacientů s CML, kterým byl nilotinib podán jako léčba druhé linie je důvodem znovuzahájení léčby během 4 týdnů od doby, kdy se objevila ztráta remise. Během období bez léčby může dojít k relapsu, údaje z dlouhodobých studií nejsou zatím k dispozici. Je proto důležité provádět časté monitorování hladin BCR-ABL a kompletní krevní obraz s diferenciací k detekci možné ztráty remise (viz bod 4.2). U pacientů, u nichž se po 3 měsících opětovného zahájení léčby nepodaří dosáhnout MMR, má být provedeno testování mutace BCR-ABL kinázové domény.

## Laboratorní testy a monitorování

### Krevní lipidy

Ve studii fáze III u nově diagnostikovaných pacientů s CML vykazovalo 1,1 % pacientů léčených 400 mg nilotinibu dvakrát denně zvýšení hladin celkového cholesterolu stupně 3-4; žádné zvýšení stupně 3-4 však nebylo pozorováno ve skupině léčené 300 mg dvakrát denně (viz bod 4.8). Doporučuje se stanovit lipidové profily před zahájením léčby nilotinibem a vyhodnocovat je v měsících 3 a 6 po zahájení léčby a dále nejméně jednou za rok během chronické léčby (viz bod 4.2). Pokud je potřeba podávat inhibitor HMG-CoA reduktázy (přípravek snižující hladinu lipidů), přečtěte si prosím před zahájením léčby bod 4.5, neboť některé inhibitory HMG-CoA reduktázy jsou rovněž metabolizovány systémem CYP3A4.

### Glukóza v krvi

Ve studii fáze III u nově diagnostikovaných pacientů s CML vykazovalo 6,9 % pacientů léčených 400 mg nilotinibu dvakrát denně a 7,2 % pacientů léčených 300 mg nilotinibu dvakrát denně zvýšení hladin glukózy stupně 3-4. Před zahájením léčby přípravkem Tasigna se doporučuje stanovit hladinu glukózy a monitorovat ji během léčby, pokud je to klinicky indikováno (viz bod 4.2). Pokud z výsledků testů vyplývá potřeba léčby, mají se lékaři řídit lokálními standardy a doporučeními léčby.

## Interakce s jinými léčivými přípravky

Přípravek Tasigna nemá být podáván s látkami, které jsou silnými inhibitory CYP3A4 (včetně, ale nejen, ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, klarithromycinu, telithromycinu, ritonaviru). V případě, že by léčba těmito látkami byla nezbytná, doporučuje se, pokud je to možné, léčbu nilotinibem přerušit (viz bod 4.5). Jestliže přechodné přerušeni léčby není možné, je třeba nemocného pečlivě sledovat z hlediska prodloužení QT intervalu (viz body 4.2, 4.5 a 5.2).

Při souběžném užívání nilotinibu s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A4 (např. fenytoin, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a třezalka tečkovaná), je pravděpodobné snížení expozice nilotinibu až v klinicky významném rozsahu. Z tohoto důvodu by pacientům užívajícím nilotinib měly být souběžně podávány alternativní léčivé látky s nižším potenciálem pro indukci CYP3A4 (viz bod 4.5).

### Vliv potravy

Biologická dostupnost nilotinibu je zvýšena příjmem potravy. Přípravek Tasigna nesmí být užíván spolu s jídlem (viz body 4.2 a 4.5) a má být užíván 2 hodiny po jídle. Žádná potrava nemá být přijímána nejméně jednu hodinu po užití dávky léku. Grapefruitová šťáva a jiné potraviny, o kterých je známo, že inhibují CYP3A4, nemají být požívány. Pacientům, kteří nejsou schopni tvrdé tobolky spolknout, může být obsah každé tvrdé tobolky rozmíchan v jedné čajové lžičce jablečné šťávy (jablečného pyré), takto připravený lék se má okamžitě užít. Nesmí být užita více než jedna čajová lžička s každou tobolkou a použita jiná potrava než jablečná šťáva (viz bod 5.2).

### Porucha funkce jater

Zhoršená funkce jater má mírný účinek na farmakokinetiku nilotinibu. Výsledkem podání jednorázové dávky 200 mg nilotinibu bylo zvýšení AUC o 35 %, 35 % a 19 % u jedinců s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater ve srovnání s kontrolní skupinou jedinců s normální jaterní funkcí. Došlo ke zvýšení predikované  $C_{max}$  nilotinibu v ustáleném stavu o 29 %, 18 %, respektive 22 %. Do klinických studií nebyli zařazeni pacienti s hodnotami alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartát-aminotransferázy (AST)  $>2,5$ násobku (nebo  $>5$ násobku, pokud souvisely s onemocněním) horní hranice normálních hodnot, a/nebo pokud měli celkový bilirubin  $>1,5$ násobek horní hranice normálních hodnot. Nilotinib je metabolizován především v játrech. Pacienti s poruchou funkce jater by proto mohli mít zvýšenou expozici nilotinibu a mají být léčeni s opatrností (viz bod 4.2).

### Sérová lipáza

Bylo pozorováno zvýšení lipázy v séru. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze se doporučuje opatrnost. Pokud je zvýšení lipázy spojené s břišními příznaky, má být podávání nilotinibu přerušeno a mají být provedena příslušná diagnostická vyšetření za účelem vyloučení pankreatitidy.

### Totální gastrektomie

Biologická dostupnost nilotinibu může být u pacientů s totální gastrektomií omezená (viz bod 5.2). Má se zvážit častější sledování těchto pacientů.

### Syndrom nádorového rozpadu

Před zahájením léčby nilotinibem je doporučena úprava klinicky významné dehydratace a léčba vysokých hladin kyseliny močové z důvodu možného výskytu syndromu nádorového rozpadu (TLS) (viz bod 4.8).

### Laktóza

Tvrdé tobolky Tasigna obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

### Pediatrická populace

U dětí byly pozorovány laboratorní abnormality s přechodným lehkým až středně těžkým zvýšením hladin jaterních transamináz a celkového bilirubinu s vyšším výskytem než u dospělých, což naznačuje vyšší riziko hepatotoxicity u pediatrické populace (viz bod 4.8). Funkce jater (hladina bilirubinu a jaterních transamináz) má být sledována jednou měsíčně, nebo jak je klinicky indikováno. Zvýšená hladina bilirubinu a jaterních transamináz má být řízena dočasným snížením dávky nilotinibu, snížením dávky a/nebo přerušením léčby nilotinibem (viz bod 4.2). Ve studii s CML u pediatrické populace bylo pozorováno zpomalení růstu u pacientů léčených nilotinibem (viz bod 4.8). Doporučuje se pečlivé sledování růstu u pediatrických pacientů léčených nilotinibem.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Tasigna může být podáván v kombinaci s hematopoetickými růstovými faktory, jako je erythropoetin nebo faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF), pokud je podání klinicky indikováno. Může být podáván s hydroxykarbamidem (hydroxyureou) nebo anagrelidem, pokud je podání klinicky indikováno.

Nilotinib je metabolizován převážně játry, kde se na oxidativním metabolismu zřejmě podílí hlavně CYP3A4. Nilotinib je také substrátem pro efluxní pumpu mnoha léků, P-glykoprotein (P-gp). Proto absorpce a následná eliminace systémově absorbovaného nilotinibu může být ovlivněna látkami, které působí na CYP3A4 a/nebo P-gp.

##### Látky, které mohou zvyšovat koncentrace nilotinibu v séru

Současné podání nilotinibu a imatinibu (substrát a ovlivňuje P-gp a CYP3A4) mělo mírný inhibiční účinek na CYP3A4 a/nebo P-gp. Došlo ke zvýšení AUC imatinibu o 18 % až 39 % a zvýšení AUC nilotinibu o 18 % až 40 %. Tyto změny pravděpodobně nejsou klinicky významné.

Při současném podání silného inhibitoru CYP3A4, ketokonazolu, zdravým dobrovolníkům byla expozice nilotinibu zvýšena 3krát. Z tohoto důvodu nemají být současně podávány silné inhibitory CYP3A4, včetně ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, ritonaviru, klarithromycinu a telithromycinu (viz bod 4.4). Zvýšenou expozici nilotinibu je možné také očekávat se středně silnými inhibitory CYP3A4. Mělo by se uvažovat o alternativních přípravcích, která nemají žádné nebo mají minimální inhibiční účinky na CYP3A4.

##### Látky, které mohou snižovat koncentrace nilotinibu v séru

Rifampicin, silný induktor CYP3A4, snižuje  $C_{max}$  nilotinibu o 64 % a snižuje AUC nilotinibu o 80 %. Rifampicin a nilotinib se nemají užívat současně.

Souběžné podávání jiných léčivých přípravků, které indukují CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a třezalka tečkovaná), může pravděpodobně také v klinicky významném rozsahu snižovat expozici nilotinibu. U pacientů, u kterých jsou induktory CYP3A4 indikovány, se má uvažovat o výběru alternativních přípravků s menším enzymovým indukčním potenciálem.

Rozpustnost nilotinibu je závislá na pH, při vyšším pH je rozpustnost nižší. U zdravých pacientů, kterým bylo podáváno 40 mg esomeprazolu jednou denně po dobu 5 dnů, se výrazně zvýšilo žaludeční pH, ale absorpce nilotinibu se snížila jen mírně (27% snížení  $C_{max}$  a 34% snížení  $AUC_{0-\infty}$ ). Nilotinib může být v případě potřeby užíván současně s esomeprazolem nebo jinými inhibitory protonové pumpy.

Ve studii u zdravých dobrovolníků nebyly při podání jednorázové dávky 400 mg nilotinibu 10 hodin po a 2 hodiny před podáním famotidinu zjištěny významné změny ve farmakokinetice nilotinibu. V případě nutného souběžného užívání může být H<sub>2</sub> blokátor podáván přibližně 10 hodin před a přibližně 2 hodiny po podání přípravku Tasigna.

Ve stejné studii podávání antacid (hydroxid hlinitý/hydroxid hořečnatý/simetikon) 2 hodiny před nebo po jednorázové dávce 400 mg nilotinibu také nezměnilo farmakokinetiku nilotinibu. Pokud je to nutné, mohou být antacida podávána přibližně 2 hodiny před nebo přibližně 2 hodiny po podání přípravku Tasigna.

##### Látky, jejichž systémové koncentrace mohou být změněny nilotinibem

Nilotinib je *in vitro* relativně silný inhibitor CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a UGT1A1, s nejnižší hodnotou  $K_i$  pro CYP2C9 ( $K_i=0,13$  mikromol).

V interakční studii u zdravých dobrovolníků po jednorázovém podání 25 mg warfarinu, citlivého substrátu CYP2C9, a 800 mg nilotinibu nedošlo k žádným změnám farmokinetických parametrů nebo farmokodynamiky warfarinu, měřených jako protrombinový čas (PT) a mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Údaje o rovnovážném stavu neexistují. Tato studie naznačuje, že při dávce warfarinu do 25 mg je klinicky významná léková interakce mezi nilotinibem a warfarinem méně pravděpodobná. Protože není dostatek údajů o rovnovážném stavu, doporučuje se po zahájení léčby nilotinibem (minimálně během prvních 2 týdnů) kontrola farmakodynamických ukazatelů warfarinu (INR nebo PT).

U pacientů s CML zvýšil nilotinib podávaný v dávce 400 mg dvakrát denně po dobu 12 dní systémovou expozici (AUC a  $C_{max}$ ) perorálního midazolamu (substrátu CYP3A4) 2,6násobně, respektive 2,0násobně. Nilotinib je středně silný inhibitor CYP3A4. Proto může při souběžném podávání s nilotinibem dojít ke zvýšení systémové expozice dalších léčivých přípravků primárně metabolizovaných CYP3A4 (např. některé inhibitory HMG-CoA reductázy). Pro přípravky, které jsou CYP3A4 substráty a které mají úzký terapeutický index (například alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, sirolimus a takrolimus) může být při souběžném podávání s nilotinibem nezbytné příslušné sledování a úprava dávky.

Kombinace nilotinibu se statiny, které jsou eliminovány hlavně prostřednictvím CYP3A4, může zvýšit potenciál pro statinem indukovanou myopatii, včetně rhabdomyolýzy.

#### Antiarytmika a jiné látky, které mohou prodlužovat QT interval

Nilotinib má být podáván opatrně pacientům s prodloužením QT intervalu nebo u kterých se může prodloužení QT vyvinout, včetně pacientů, kteří užívají antiarytmika, jako jsou amiodaron, disopyramid, prokainamid, chinidin a sotalol, nebo jiné přípravky, které mohou vést k prodloužení QT intervalu, např. chlorochin, halofantrin, klarithromycin, haloperidol, methadon a moxifloxacin (viz bod 4.4).

#### Interakce s potravou

Absorpce a biodostupnost nilotinibu jsou zvýšeny při současném příjmu potravy s následným zvýšením koncentrace v séru (viz body 4.2, 4.4 a 5.2). Grapefruitová šťáva a jiné potraviny, o kterých je známo, že inhibují CYP3A4, nemají být požívány.

#### Pediatrická populace

Interakce byly provedeny pouze u dospělé populace.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a dva týdny po ukončení léčby nilotinibem používat vysoce účinnou antikoncepci.

#### Těhotenství

Údaje o podávání nilotinibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Tasigna nemá být během těhotenství podáván, pokud klinický stav pacientky nevyžaduje léčbu nilotinibem. Pokud je přípravek podáván během těhotenství, musí být pacientka informována o potenciálním riziku pro plod.

Pokud žena léčená nilotinibem plánuje otěhotnět, má být zvážena možnost vysazení léčby na základě kritérií způsobitelných pro přerušování léčby, jak je popsáno v bodech 4.2 a 4.4. Existuje omezené množství dat týkajících se těhotenství v období remise bez léčby (TFR). Pokud pacientka plánuje během fáze TFR otěhotnět, musí být informována o možné nutnosti opětovného zahájení léčby nilotinibem během těhotenství (viz body 4.2 a 4.4).

### Kojení

Není známo, zda se nilotinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování nilotinibu do mléka (viz bod 5.3). Protože riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit, ženy nemají kojit během léčby přípravkem Tasigna a 2 týdny po poslední dávce.

### Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly vliv na fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Tasigna nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Je doporučeno, aby pacienti, kteří pozorují závratě, únavu, zhoršení zraku nebo jiné nežádoucí účinky s potenciálním vlivem na schopnost bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje, nevykonávali tyto činnosti, dokud nežádoucí účinky přetrvávají (viz bod 4.8).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil je založen na shromážděných údajích od 3 422 pacientů léčených přípravkem Tasigna ve 13 klinických studiích ve schválených indikacích: dospělí a pediatričtí pacienti s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií (CML) s přítomností filadelfského chromozomu (Ph chromozom) v chronické fázi (5 klinických studií s 2 414 pacienty), dospělí pacienti s chronickou a akcelerovanou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo netolerovali předchozí léčbu zahrnující imatinib (6 klinických studií s 939 pacienty) a pediatričtí pacienti s chronickou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo netolerovali předchozí léčbu zahrnující imatinib (2 klinické studie s 69 pacienty). Tyto souhrnné údaje představují 9 039,34 pacientoroků expozice.

Bezpečnostní profil nilotinibu je konzistentní ve všech indikacích.

Nejčastější nežádoucí účinky (výskyt  $\geq 15\%$ ) ze souhrnných údajů o bezpečnosti byly: vyrážka (26,4 %), infekce horních cest dýchacích (včetně faryngitidy, nazofaryngitidy, rýmy) (24,8 %) bolest hlavy (21,9 %), hyperbilirubinémie (včetně zvýšené hladiny bilirubinu v krvi) (18,6 %), artralgie (15,8 %), únava (15,4 %), nauzea (16,8 %), pruritus (16,7 %) a trombocytopenie (16,4 %).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií a hlášení po uvedení přípravku na trh (tabulka 3) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány pomocí následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 3 Nežádoucí účinky**

<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté:	Infekce horních cest dýchacích (včetně faryngitidy, nazofaryngitidy, rýmy)
Časté:	Folikulitida, bronchitida, kandidóza (včetně orální kandidózy), pneumonie, gastroenteritida, infekce močových cest
Méně časté:	Herpetické infekce, anální absces, kandidóza (kandidová infekce), furunkl, sepse, subkutánní absces, tinea pedis
Vzácné:	Reaktivace hepatitidy B
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	
Méně časté:	Kožní papilom
Vzácné:	Orální papilom, paraproteinemie
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté:	Anemie, trombocytopenie
Časté:	Leukopenie, leukocytóza, neutropenie, trombocytémie
Méně časté:	Eozinofilie, febrilní neutropenie, lymfopenie, pancytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté:	Hypersenzitivita
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Velmi časté:	Porucha růstu
Časté:	Hypotyreóza
Méně časté:	Hypertyreóza
Vzácné:	Sekundární hyperparatyreóza, tyreoiditida
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté:	Dysbalance elektrolytů (zahrnuje hypomagnezémii, hyperkalemii, hypokalemii, hyponatémii, hypokalcémii, hyperkalcémii, hyperfosfatémii), diabetes mellitus, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriacylglycerolemie, snížená chuť k jídlu, dna, hyperurikemie, hypofosfatemie (včetně snížení krevního fosforu)
Méně časté:	Dehydratace, zvýšená chuť k jídlu, dyslipidemie, hypoglykemie
Vzácné:	Porucha chuti k jídlu, syndrom nádorového rozpadu
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté:	Deprese, insomnie, anxieta
Méně časté:	Amnézie, stav zmatenosti, dezorientace
Vzácné:	Dysforie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté:	Bolest hlavy
Časté:	Závratě, hypestezie, parestezie, migréna
Méně časté:	Cerebrovaskulární příhoda, intrakraniální/cerebrální krvácení, ischemická mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, mozkový infarkt, ztráta vědomí (včetně synkopy), třes, porucha pozornosti, hyperstezie, dysestezie, letargie, periferní neuropatie, syndrom neklidných nohou, paralýza obličeje
Vzácné:	Stenóza v oblasti bazilární tepny, edém mozku, optická neuritida
<b>Poruchy oka</b>	
Časté:	Konjunktivitida, suché oči (včetně xeroftalmie), podráždění očí, hyperemie (sklerální, spojivková, oční), rozmazané vidění
Méně časté:	Porucha vidění, krvácení do spojivky, snížená ostrost vidění, otok očních víček, blefaritida, fotopsie, alergická konjunktivitida, diplopie, krvácení do oka, bolest oka, svědění oka, otok oka, poškození povrchu oka, periorbitální edém, fotofobie
Vzácné:	Chorioretinopatie, edém papily
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté:	Vertigo, bolest ucha, tinitus
Méně časté:	Zhoršení sluchu (hypoakuzie)

<b>Srdeční poruchy</b>	
Časté:	Angina pectoris, arytmie (včetně atrioventrikulárního bloku, srdečního flutteru, ventrikulární extrasystol, tachykardie, fibrilace síní, bradykardie), palpitace, prodloužení QT intervalu na EKG, onemocnění koronárních arterií
Méně časté:	Infarkt myokardu, srdeční šelest, perikardiální výpotek, srdeční selhání, diastolická dysfunkce, blokáda levého Tawarova raménka, perikarditida
Vzácné:	Cyanóza, snížení ejekční frakce
Není známo:	Ventrikulární dysfunkce
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté:	Hypertenze, návaly, periferní arteriální okluzivní choroba
Méně časté:	Hypertenzní krize, intermitentní klaudikace, periferní arteriální stenóza, hematom, arterioskleróza, hypotenze, trombóza
Vzácné:	Hemoragický šok
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté:	Kašel
Časté:	Dušnost, námahová dušnost, epistaxe, orofaryngeální bolest
Méně časté:	Plicní edém, pleurální výpotek, intersticiální plicní onemocnění, pleurální bolest, pleuritida, podráždění hrdla, dysfonie, plicní hypertenze, sípot
Není známo:	Faryngolaryngeální bolest
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté:	Nauzea, bolest v horní části břicha, zácpa, průjem, zvracení
Časté:	Pankreatitida, abdominální diskomfort, abdominální distenze, flatulence, bolest břicha, dyspepsie, gastritida, gastroezofageální reflux, hemoroidy, stomatitida
Méně časté:	Gastrointestinální krvácení, meléna, ulcerace v ústech, ezofageální bolest, sucho v ústech, citlivost zubů (hyperestezie zubů), dysgeuzie, enterokolitida, žaludeční vřed, gingivitida, hiátová hernie, rektální krvácení
Není známo:	Perforace gastrointestinálního vředu, hematemeza, jícnový vřed, ulcerózní ezofagitida, retroperitoneální hemoragie, subileus
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Velmi časté:	Hyperbilirubinemie (včetně zvýšení krevního bilirubinu)
Časté:	Abnormální jaterní funkce
Méně časté:	Hepatotoxicita, toxická hepatitida, žloutenka, cholestáza, hepatomegalie
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Velmi časté:	Vyrážka, pruritus, alopecie
Časté:	Noční pocení, ekzém, kopřivka, hyperhidróza, kontuze, akné, dermatitida (včetně alergické, exfoliativní a akneiformní), suchá kůže, erytém
Méně časté:	Exfoliativní vyrážka, poléková vyrážka, bolest kůže, ekchymóza, otok obličeje, puchýře, kožní cysty, erythema nodosum, hyperkeratóza, petechie, fotosenzitivita, psoriáza, změna barvy kůže, exfoliace kůže, hyperpigmentace kůže, hypertrofie kůže, kožní vřed
Vzácné:	Erythema multiforme, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, hyperplazie mazových žláz, atrofie kůže

<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Velmi časté:	Myalgie, artralgie, bolest zad, bolest končetin
Časté:	Muskuloskeletální bolest hrudníku, bolest svalů a kostí, bolest šije, svalová slabost, svalové křeče, bolest kostí
Méně časté:	Muskuloskeletální ztuhlost, otok kloubů, artritida, bolest v boku
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté:	Polakisurie, dysurie
Méně časté:	Urgentní močení, nykturie, chromaturie, hematurie, renální selhání, močová inkontinence
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Časté:	Erektivní dysfunkce, menoragie
Méně časté:	Bolest prsů, gynekomastie, otok bradavky
Vzácné:	Indurace prsu
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté:	Únava, pyrexie
Časté:	Bolest na hrudi (včetně nekardiální bolesti na hrudi), bolest, hrudní diskomfort, malátnost, astenie a periferní edém, zimnice, onemocnění podobné chřipce
Méně časté:	Otoky obličeje, gravitační otoky, pocit změny tělesné teploty (zahrnující pocit horka, pocit chladu), lokalizovaný edém
Vzácné:	Náhlá smrt
<b>Vyšetření</b>	
Velmi časté:	Zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená lipáza
Časté:	Snížení hladiny hemoglobinu, zvýšená amyláza v krvi, zvýšená aspartát-aminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost, zvýšená hladina kreatininu, zvýšená hladina celkového cholesterolu
Méně časté:	Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina nekonjugovaného bilirubinu v krvi, zvýšení parathormonu v krvi, zvýšená hladina triacylglycerolů, snížená hladina globulinů, zvýšená hladina cholesterolu (včetně LDL a HDL cholesterolu), zvýšená hladina troponinu
Vzácné:	Snížená hladina glukózy v krvi, snížená hladina inzulínu v krvi, zvýšená hladina inzulínu v krvi, snížená hladina inzulín C-peptidu

Poznámka: V pediatrických studiích nebyly pozorovány všechny nežádoucí účinky.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Náhlá smrt

Méně časté případy (0,1 až 1 %) náhlých smrtí byly hlášeny v klinických studiích s Tasignou a/nebo při podávání z humanních důvodů u pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické nebo akcelerované fázi, u nichž se v minulosti vyskytlo onemocnění srdce nebo u pacientů s významnými kardiálními rizikovými faktory (viz bod 4.4).

#### Reaktivace hepatitidy B

V souvislosti s tyrosinkinázou BCR-ABL byla zaznamenána reaktivace hepatitidy B. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo ve fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta (viz bod 4.4).



## Pediatrická populace

Bezpečnost nilotinibu u pediatrických pacientů (ve věku od 2 do <18 let) s chronickou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu (n = 58) byla zkoumána v jedné hlavní studii více než 60 měsíců (viz bod 5.1). U pediatrických pacientů byla frekvence, typ a závažnost pozorovaných nežádoucích účinků obecně shodná s frekvencí pozorovanou u dospělých, s výjimkou hyperbilirubinemie/zvýšené hladiny bilirubinu (stupeň 3/4: 10,3 %) a zvýšená hladina jaterních transamináz (stupeň AST 3/4 : 1,7 %, stupeň ALT 3/4: 12,1 %), které byly hlášeny s vyšší frekvencí než u dospělých pacientů. Během léčby je třeba sledovat hladiny bilirubinu a jaterních transamináz (viz body 4.2 a 4.4).

### Růstová retardace u pediatrických pacientů

Ve studii s CML u pediatrické populace bylo pozorováno zpomalení růstu u osmi pacientů (překročení alespoň dvou hlavních percentilních linií od výchozí hodnoty) s mediánem expozice 51,9 měsíců u nově diagnostikovaných pacientů a 59,9 měsíců u pacientů s imatinib/dasatinib rezistentní nebo imatinib intolerantní Ph+ CML-CP): pět pacientů (8,6 %) překročilo dvě hlavní percentilové linie od výchozí hodnoty a tři pacienti (5,2 %) překročili tři hlavní percentilové linie od výchozí hodnoty. Nežádoucí účinky spojené se zpomalením růstu byly hlášeny u 3 pacientů (5,2 %). U pediatrických pacientů léčených nilotinibem se doporučuje pečlivé sledování růstu (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Byly hlášeny ojedinělé případy záměrného předávkování nilotinibem, kdy byl požit nespecifikovaný počet tvrdých tobolek Tasigny v kombinaci s alkoholem a jinými léčivými přípravky. Objevila se neutropenie, zvracení a ospalost. Nebyly hlášené změny EKG nebo hepatotoxicita. Bylo hlášeno úplné uzdravení pacienta.

V případě předávkování by měl být pacient pozorován a měla by mu být poskytnuta vhodná podpurná léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, tyrosinkinázové inhibitory BCR-ABL  
ATC kód: L01EA03

#### Mechanismus účinku

Nilotinib je účinný inhibitor aktivity ABL tyrozinkinázy BCR-ABL onkoproteinu v buněčných liniích i v primárně leukemických buňkách s filadelfským chromozomem. Přípravek se s vysokou afinitou váže na vazebná místa ATP, a tím účinně inhibuje divoký typ BCR-ABL. Přípravek je účinný proti 32 ze 33 imatinib-rezistentních mutantních forem BCR-ABL. V důsledku této biochemické aktivity nilotinib selektivně inhibuje proliferaci a vyvolává apoptózu buněčných linií a u primárně leukemických buněk s filadelfským chromozomem pacientů s CML. U myších modelů CML nilotinib po perorálním podání samostatně redukuje nádorovou zátěž a prodlužuje přežití.

## Farmakodynamické účinky

Nilotinib má malý nebo žádný účinek na většinu dalších hodnocených proteinkináz, včetně Src, s výjimkou PDGF, KIT a Ephrin receptorových kináz, které jsou inhibovány v rozmezí koncentrací dosažených po perorálním podání terapeutických dávek doporučených k léčbě CML (viz tabulka 4).

**Tabulka 4 Kinázový profil nilotinibu (fosforylace IC<sub>50</sub> nM)**

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

## Klinická účinnost

### Klinické studie u nově diagnostikovaných CML v chronické fázi

Byla provedena otevřená, multicentrická, randomizovaná studie fáze III za účelem stanovení účinnosti nilotinibu oproti imatinibu u 846 dospělých pacientů s cytogeneticky potvrzenou nově diagnostikovanou CML s přítomností filadelfského chromosomu v chronické fázi. Pacienti byli diagnostikováni maximálně 6 měsíců před zařazením do studie a nebyli dříve léčeni s výjimkou hydroxykarbamidu (hydroxyurey) a/nebo anagrelidu. Pacienti byli randomizováni 1:1:1 k podávání nilotinibu 300 mg dvakrát denně (n=282), nilotinibu 400 mg dvakrát denně (n=281) nebo imatinibu 400 mg jednou denně (n=283). Randomizace byla stratifikována Sokalovým skóre v době diagnózy.

Výchozí charakteristiky tří terapeutických ramen byly dobře vyvážené. Průměrný věk byl 47 let v obou ramenech s nilotinibem a 46 let v rameni s imatinibem. 12,8 % pacientů bylo starších 65 let v rameni s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 10,0 % pacientů bylo starších 65 let v rameni s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 12,4 % pacientů bylo starších 65 let v rameni s imatinibem 400 mg jednou denně. Počet mužů byl mírně vyšší než počet žen (56,0 % v rameni s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 62,3 % v rameni s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 55,8 % v rameni s imatinibem 400 mg jednou denně). Více než 60 % pacientů byli běloši a 25 % všech pacientů byli Asiaté.

Primární analýza dat byla provedena při dokončení 12měsíční léčby všech 846 pacientů (či dříve při předčasném ukončení léčby pacienta). Následné analýzy hodnotí stav pacientů po dosažení 24, 36, 48, 60 a 72 měsíců léčby (nebo ukončení léčby dříve). Medián doby léčby byl přibližně 70 měsíců v terapeutických skupinách s nilotinibem a 64 měsíců ve skupinách s imatinibem. Medián dávky byl 593 mg/den pro nilotinib 300 mg dvakrát denně, 772 mg/den pro nilotinib 400 mg dvakrát denně a 400 mg/den pro imatinib 400 mg jednou denně. Studie stále probíhá.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo dosažení velké molekulární odpovědi (MMR) ve 12 měsících. MMR byla definovaná jako  $\leq 0,1$  % BCR-ABL/ABL % dle mezinárodní stupnice (IS) měřená RQ-PCR, což odpovídá  $\geq 3$  log snížení BCR-ABL transkriptu od standardizované výchozí úrovně. Výskyt MMR ve 12 měsících byl statisticky významně vyšší pro nilotinib 300 mg dvakrát denně ve srovnání s imatinibem 400 mg jednou denně (44,3 % oproti 22,3 %,  $p < 0,0001$ ). Výskyt MMR ve 12 měsících byl také statisticky významně vyšší pro nilotinib 400 mg dvakrát denně ve srovnání s imatinibem 400 mg jednou denně (42,7 % oproti 22,3 %,  $p < 0,0001$ ).

Procento výskytu MMR ve 3, 6, 9 a 12 měsících byly 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % a 44,3 % pro nilotinib 300 mg dvakrát denně, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % a 42,7 % pro nilotinib 400 mg dvakrát denně a 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % a 22,3 % pro imatinib 400 mg jednou denně.

Výskyty MMR ve 12, 24, 36, 48, 60 a 72 měsících jsou uvedené v tabulce 5.

**Tabulka 5 Výskyt MMR**

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

<sup>1</sup> Cochran-Mantel-Haenszelův (CMH) test p-hodnoty pro výskyt odpovědi (oproti imatinibu 400 mg) <0,0001

<sup>2</sup> Jako respondéři byli uvedeni pouze pacienti, kteří dosáhli MMR ve specifickém časovém bodě. Ve 36 měsících nebylo pro MMR hodnotitelných celkem 199 (35,2%) pacientů (87 ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně a 112 ve skupině s imatinibem) z důvodu chybějících/nehodnotitelných stanovení PCR (n=17), atypických transkriptů ve výchozím stavu (n=7) nebo ukončení před 36. měsícem léčby (n=175).

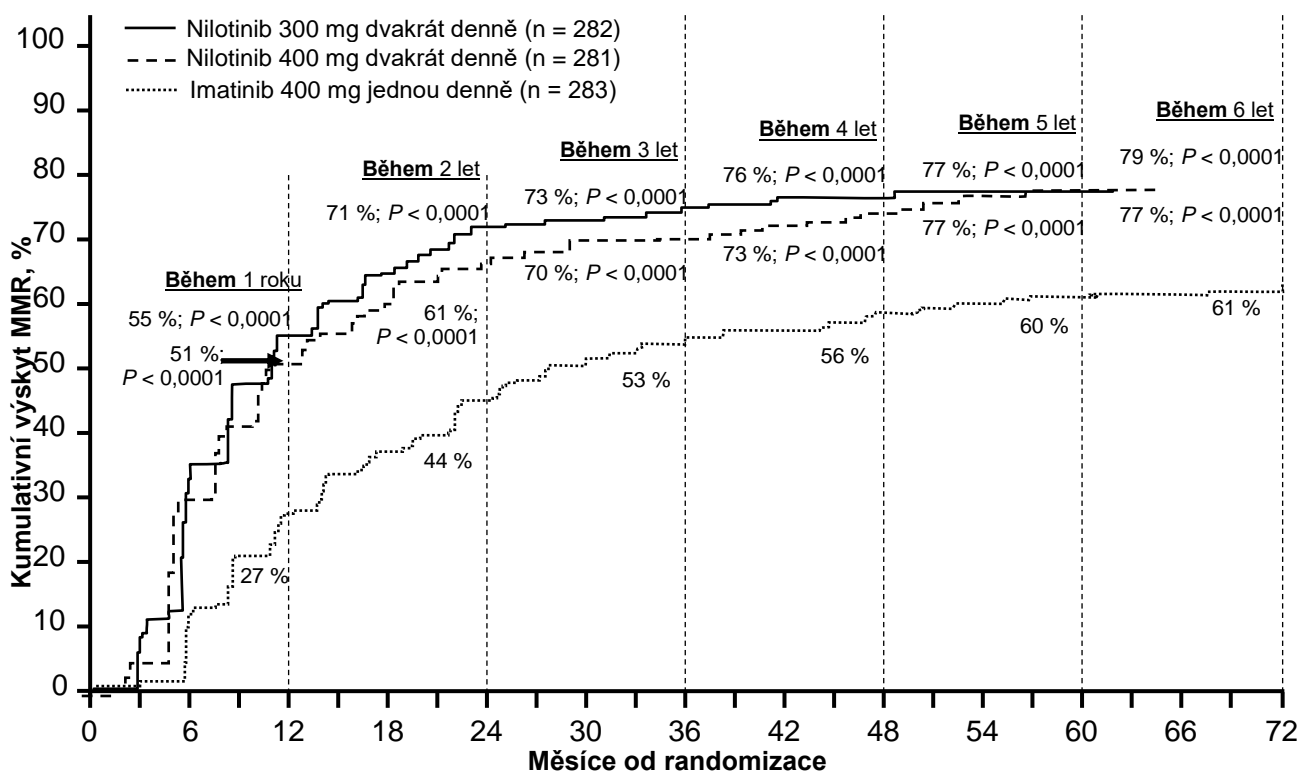
<sup>3</sup> Jako respondéři jsou pro určitý časový bod zahrnuti pouze pacienti, kteří dosáhli MMR v tomto časovém bodě. Celkem u 305 (36,1 %) pacientů nebyla ve 48 měsících MMR vyhodnotitelná (98 ve skupině s nilotinibem 300 mg podávaným dvakrát denně, 88 ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 119 ve skupině s imatinibem) z důvodu chybějících/nevyhodnotitelných PCR vyšetření (n=18), atypických transkriptů ve výchozím stavu (n=8), nebo pro ukončení před časovým bodem 48 měsíců (n=279).

<sup>4</sup> Jako respondéři jsou pro určitý časový bod zahrnuti pouze pacienti, kteří dosáhli MMR v tomto časovém bodě. Celkem u 332 (38,1 %) pacientů nebyla v 60 měsících MMR vyhodnotitelná (99 ve skupině s nilotinibem 300 mg podávaným dvakrát denně, 93 ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 130 ve skupině s imatinibem) z důvodu chybějících/nevyhodnotitelných PCR vyšetření (n=9), atypických transkriptů ve výchozím stavu (n=8), nebo pro ukončení před časovým bodem 60 měsíců (n=305).

<sup>5</sup> Jako respondéři jsou pro určitý časový bod zahrnuti pouze pacienti, kteří dosáhli MMR v tomto časovém bodě. Celkem u 395 (46,7 %) pacientů nebyla v 72 měsících MMR vyhodnotitelná (130 ve skupině s nilotinibem 300 mg podávaným dvakrát denně, 110 ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 155 ve skupině s imatinibem) z důvodu chybějících/nevyhodnotitelných PCR vyšetření (n=25), atypických transkriptů ve výchozím stavu (n=8), nebo pro ukončení před časovým bodem 72 měsíců (n=362).

Kumulativní výskyt MMR v různých časových bodech (mezi pacienty s odpovědí na léčbu jsou zahrnuti pacienti, kteří dosáhli MMR v časových bodech nebo před uplynutím těchto časových bodů) (viz obrázek 1).

**Obrázek 1 Kumulativní výskyt MMR**



Pro všechny rizikové skupiny dle Sokalova skóre zůstal ve všech časových bodech výskyt MMR konzistentně vyšší v obou skupinách s nilotinibem oproti skupině s imatinibem.

V retrospektivních analýzách dosáhlo 91 % (234/258) pacientů na nilotinibu 300 mg dvakrát denně hodnot BCR-ABL  $\leq 10$  % ve 3 měsících léčby oproti 67 % (176/264) pacientů na imatinibu 400 mg jednou denně. Pacienti s hodnotami BCR-ABL  $\leq 10$  % ve 3 měsících léčby vykazovali vyšší poměr celkového přežití v 72 měsících v porovnání s pacienty, kteří nedosáhli této hodnoty molekulární odpovědi (94,5 % oproti 77,1 % [p=0,0005]).

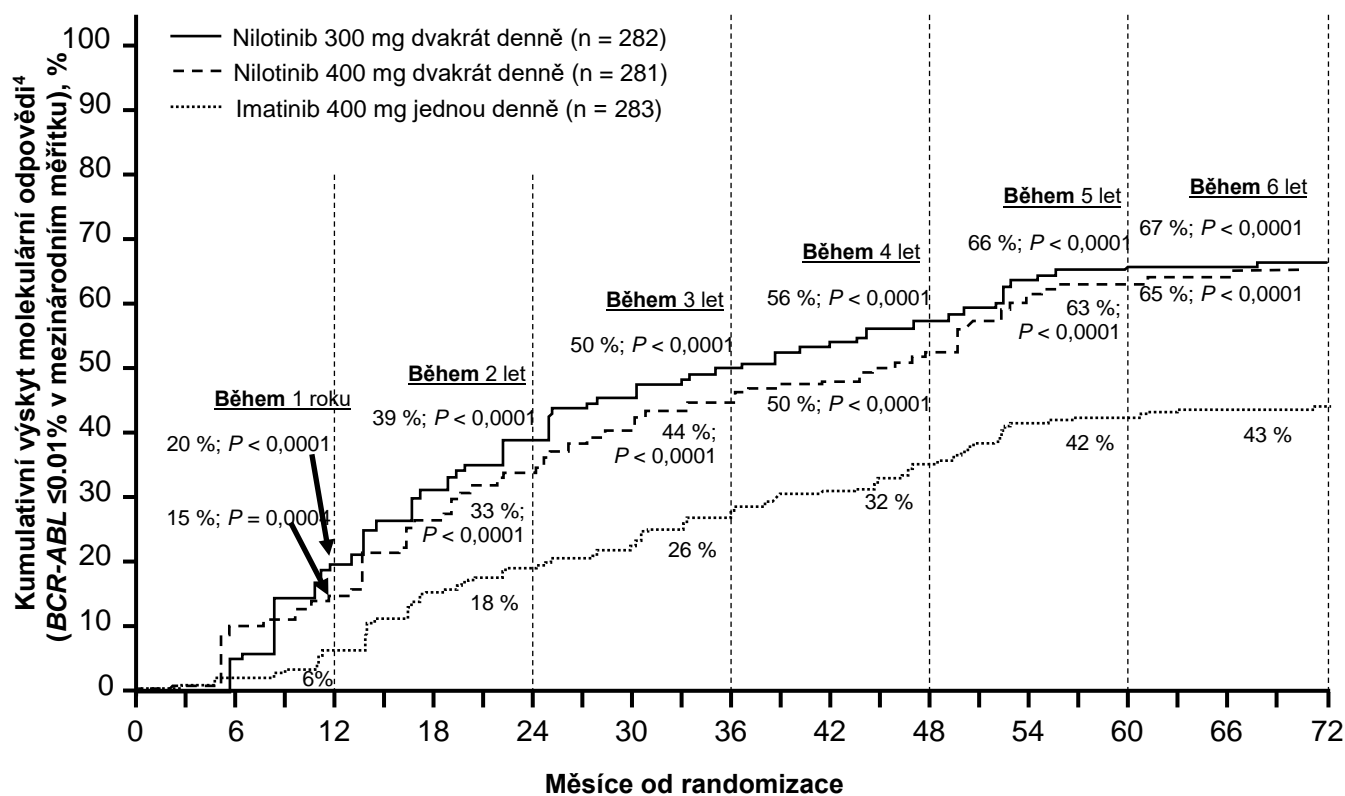
Na základě Kaplan-Meierovy analýzy doby do první MMR byla pravděpodobnost dosažení MMR v různých časových úsecích vyšší pro nilotinib v dávkách 300 mg a 400 mg dvakrát denně v porovnání s imatinibem 400 mg jednou denně (HR=2,17 a stratifikovaná hodnota log-rank p<0,0001 mezi nilotinibem 300 mg dvakrát denně a imatinibem 400 mg jednou denně, HR=1,88 a stratifikovaná hodnota log-rank p<0,0001 mezi nilotinibem 400 mg dvakrát denně a imatinibem 400 mg jednou denně).

Podíly pacientů, kteří dosáhli molekulárních odpovědí  $\leq 0,01$  % a  $\leq 0,0032$  % podle IS v různých časových bodech, jsou uvedené v tabulce 6 a poměry pacientů, kteří dosáhli molekulárních odpovědí  $\leq 0,01$  % a  $\leq 0,0032$  % podle IS během různých časových období, jsou uvedeny na obrázcích 2 a 3. Molekulární odpověď  $\leq 0,01$  % a  $\leq 0,0032$  % podle IS odpovídá poklesu hladiny BCR-ABL transkriptů o  $\geq 4$  log, respektive pokles o  $\geq 4,5$  log od standardizovaného výchozího stavu.

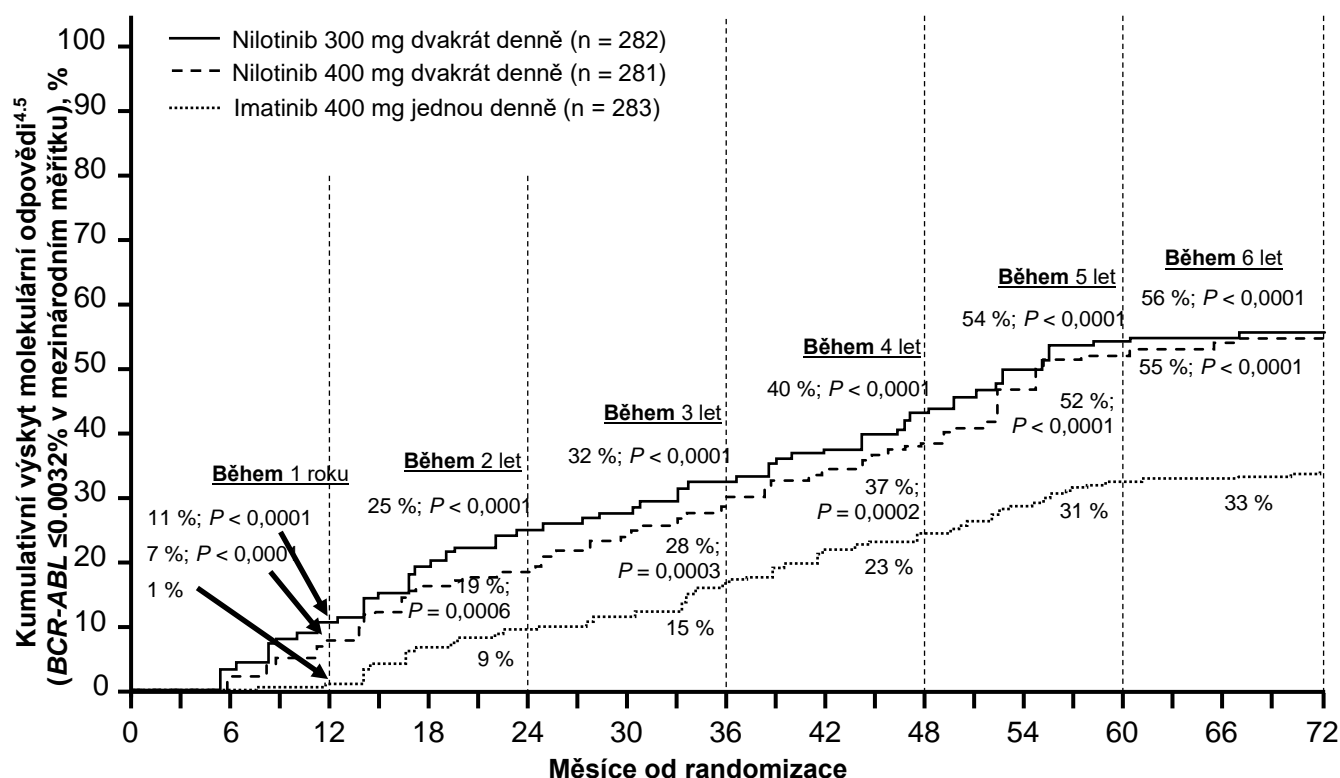
**Tabulka 6 Podíl pacientů, kteří dosáhli molekulární odpovědi  $\leq 0,01\%$  (pokles o 4 log) a  $\leq 0,0032\%$  (pokles o 4,5 log)**

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

**Obrázek 2 Kumulativní výskyt molekulární odpovědi  $\leq 0,01\%$  (pokles o 4-log)**



**Obrázek 3 Kumulativní výskyt molekulární odpovědi  $\leq 0,0032\%$  (pokles o 4.5-log)**



Na základě Kaplan-Meierových analýz trvání první MMR, byl podíl pacientů, kteří udržovali odpověď po dobu 72 měsíců mezi pacienty, kteří dosáhli MMR, 92,5 % (95% CI: 88,6-96,4 %) ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 92,2 % (95% CI: 88,5-95,9 %) ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 88,0 % (95% CI: 83,0-93,1 %) ve skupině s imatinibem 400 mg jednou denně.

Kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) byla definována jako 0 % Ph+ metafáze v kostní dřeni na základě minimálně 20 vyhodnocených metafází. Nejlepší dosažený výskyt CCyR ve 12 měsících (zahrnuje na léčbu odpovídající pacienty, kteří dosáhli CCyR během 12 měsíců) byl statisticky vyšší pro nilotinib 300 mg a 400 mg dvakrát denně oproti imatinibu 400 mg jednou denně, viz tabulka 7.

Podíl dosažení CCyR během 24 měsíců (zahrnuje pacienty, kteří dosáhli CCyR ve 24 měsících nebo dříve) byl statisticky významně vyšší pro obě skupiny s nilotinibem 300 mg dvakrát denně a 400 mg dvakrát denně v porovnání se skupinou s imatinibem 400 mg jednou denně.

**Tabulka 7 Nejlepší hodnoty CCyR**

	Nilotinib 300 mg dvakrát denně n=282 (%)	Nilotinib 400 mg dvakrát denně n=281 (%)	Imatinib 400 mg jednou denně n=283 (%)
<b>Během 12 měsíců</b>			
Odpověď (95 % CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Žádná odpověď	19,9	22,1	35,0
CMH test p-hodnoty pro výskyt odpovědi (vs. imatinib 400 mg jednou denně)	<0,0001	0,0005	
<b>Během 24 měsíců</b>			
Odpověď (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Žádná odpověď	13,1	15,3	23,0
CMH test p-hodnoty pro výskyt odpovědi (vs. imatinib 400 mg jednou denně)	0,0018	0,0160	

Na základě Kaplan-Meierových analýz byl podíl pacientů, kteří udržovali odpověď po dobu 72 měsíců mezi pacienty, kteří dosáhli CCyR, 99,1 % (95% CI: 97,9-100 %) ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 98,7 % (95% CI: 97,1-100 %) ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 97,0 % (95% CI: 94,7-99,4 %) ve skupině s imatinibem 400 mg jednou denně.

Progrese do akcelerované fáze (AP) nebo blastické krize (BC) během léčby je definovaná jako doba od data randomizace do první dokumentované progrese onemocnění do akcelerované fáze nebo blastické krize nebo úmrtí v důsledku CML. Progrese do akcelerované fáze nebo blastické krize v průběhu léčby byla zjištěna celkem u 17 pacientů: u 2 pacientů na nilotinibu 300 mg dvakrát denně, u 3 pacientů na nilotinibu 400 mg dvakrát denně a u 12 pacientů na imatinibu 400 mg jednou denně. Odhadované podíly pacientů bez progrese do akcelerované fáze nebo blastické krize v 72 měsících byly 99,3 %, 98,7 % a 95,2 % (HR=0,1599 a stratifikovaný log-rank p=0,0059 mezi nilotinibem 300 mg dvakrát denně a imatinibem jednou denně, HR=0,2457 a stratifikovaný log-rank p=0,0185 mezi nilotinibem 400 mg dvakrát denně a imatinibem jednou denně). Do 2letých analýz nebyly při léčbě hlášené nové případy progrese do AP/BC.

Při zahrnutí klonální evoluce jako kritéria progrese progredovalo do akcelerované fáze nebo blastické krize během léčby v době hodnocení celkem 25 pacientů (3 ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 5 ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 17 ve skupině s imatinibem 400 mg jednou denně). Odhadované podíly pacientů bez progrese do akcelerované fáze nebo blastické krize zahrnující klonální evoluci v 72 měsících byly 98,7 %, 97,9 % a 93,2 % (HR=0,1626 a stratifikovaný log-rank p=0,0009 mezi nilotinibem 300 mg dvakrát denně a imatinibem jednou denně, HR = 0,2848 a stratifikovaný log-rank p=0,0085 mezi nilotinibem 400 mg dvakrát denně a imatinibem jednou denně).

Během léčby nebo během doby sledování po ukončení léčby zemřelo celkem 55 pacientů (21 ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 11 ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 23 ve skupině s imatinibem 400 mg jednou denně). Dvacet šest (26) z těchto 55 úmrtí souviselo s CML (6 ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 4 ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 16 ve skupině s imatinibem 400 mg jednou denně). Odhadovaná procenta přeživších pacientů v 72 měsících byly 91,6 %, 95,8 % a 91,4 % (HR=0,8934 a stratifikovaný log-rank p=0,7085 mezi nilotinibem 300 mg dvakrát denně a imatinibem, HR=0,4632 a stratifikovaný log-rank p=0,0314 mezi nilotinibem 400 mg dvakrát denně a imatinibem). Vezmou-li se v úvahu pouze úmrtí související s CML, odhadovaná procenta celkového přežití v 72 měsících byla 97,7 %, 98,5 % a 93,9 % (HR=0,3694 a stratifikovaný log-rank p=0,0302 mezi nilotinibem 300 mg dvakrát denně a imatinibem, HR=0,2433 a stratifikovaný log-rank p=0,0061 mezi nilotinibem 400 mg dvakrát denně a imatinibem).

*Klinické studie u imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi a akcelerované fázi*  
 Otevřená, nekontrolovaná, multicentrická studie fáze II byla provedena s cílem stanovit účinnost nilotinibu u dospělých pacientů s CML rezistentních nebo netolerujících imatinib, s odděleně léčenými větvemi pro chronické a akcelerované fáze onemocnění. Účinnost byla stanovena na 321 pacientech v chronické fázi (CP) a 137 pacientech v akcelerované fázi (AP) zařazených do studie. Medián trvání léčby byl 561 dnů u pacientů v CP a 264 dnů u pacientů v AP (viz tabulka 8). Přípravek Tasigna byl podáván kontinuálně (dvakrát denně 2 hodiny po jídle a žádné jídlo nebylo podáváno nejméně jednu hodinu po aplikaci přípravku), dokud nebyla prokázána inadekvátní odpověď nebo progresse onemocnění. Byla povolena dávka 400 mg dvakrát denně a navýšení dávky na 600 mg dvakrát denně bylo povoleno.

**Tabulka 8 Trvání expozice nilotinibu**

	Chronická fáze n=321	Akcelerovaná fáze n=137
Medián trvání léčby ve dnech (25.-75. percentil)	561 (196-852)	264 (115-595)

Rezistence na imatinib zahrnovala nedosažení kompletní hematologické odpovědi (do 3 měsíců), cytogenetické odpovědi (do 6 měsíců) nebo velké cytogenetické odpovědi (do 12 měsíců) nebo progresi onemocnění po předchozí cytogenetické nebo hematologické odpovědi. Intolerance imatinibu zahrnovala pacienty, kteří přerušili léčbu imatinibem z důvodu toxicity a nedosáhli velké cytogenetické odpovědi v době vstupu do studie.

Celkem bylo 73 % pacientů rezistentních na imatinib, zatímco 27 % pacientů imatinib nesnášelo. Většina pacientů měla dlouhodobou anamnézu CML, včetně extenzivní předchozí léčby jinými cytostatiky zahrnujícími imatinib, hydroxykarbamid a interferon, a rovněž byli zařazeni nemocní, u kterých selhala orgánová transplantace (tabulka 9). Medián nejvyšší předchozí dávky imatinibu byl 600 mg/den. Nejvyšší předchozí dávka imatinibu byla  $\geq 600$  mg/den u 74 % všech pacientů a 40 % pacientů dostávalo dávky imatinibu  $\geq 800$  mg/den.

**Tabulka 9 Charakteristiky průběhu CML u zařazených pacientů**

	Chronická fáze (n=321)	Akcelerovaná fáze (n=137)*
Medián doby od diagnózy v měsících (rozmezí)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Rezistentní	226 (70 %)	109 (80 %)
Netolerující bez MCyR	95 (30 %)	27 (20 %)
Medián doby léčby imatinibem ve dnech (25.-75. percentil)	975 (519-1 488)	857 (424-1 497)
Předchozí hydroxyurea	83 %	91 %
Předchozí interferon	58 %	50 %
Předchozí transplantace kostní dřeně	7 %	8 %
* Chybějící informace o stavu rezistence/intolerance u jednoho pacienta.		

Primárním cílovým parametrem účinnosti u pacientů v chronické fázi (CP) byla velká cytogenetická odpověď (MCyR) definovaná jako eliminace (CCyR, kompletní cytogenetická odpověď) nebo signifikantní snížení na  $<35\%$  Ph+ metafázi (částečná cytogenetická odpověď) Ph+ hematopoetických buněk. Kompletní hematologická odpověď (CHR) byla u pacientů v CP hodnocena jako sekundární cíl. Primárním cílovým parametrem účinnosti u pacientů v akcelerované fázi (AP) byla úplná, potvrzená hematologická odpověď (HR), definovaná buď jako kompletní hematologická odpověď, žádný průkaz leukemie, nebo návrat do chronické fáze onemocnění.



### Chronická fáze

Výskyt MCyR byl u 321 pacientů v CP 51 %. Většina respondérů dosáhla své MCyR rychle, během 3 měsíců (medián 2,8 měsíce) od zahájení léčby nilotinibem a tyto pacienti byli stabilizováni. Medián doby do dosažení CCyR lehce přesáhl 3 měsíce (medián 3,4 měsíce). Ve 24. měsíci stále vykazovalo MCyR 77 % (95 % CI: 70 % - 84 %) pacientů, kteří této odpovědi dosáhli. Medián trvání MCyR nebyl dosažen. Ve 24. měsíci stále vykazovalo CCyR 85 % (95 % CI: 78 % - 93 %) pacientů, kteří této odpovědi dříve dosáhli. Medián trvání CCyR nebyl dosažen. Pacienti s výchozí CHR dosáhli MCyR rychleji (1,9 vs 2,8 měsíce). Z pacientů v CP bez výchozí CHR dosáhlo CHR 70 %, medián doby dosažení CHR byl 1 měsíc a medián trvání CHR byl 32,8 měsíce. Odhadované procento 24měsíčního celkového přežití pacientů s CML-CP bylo 87 %.

### Akcelerovaná fáze

Celkový potvrzený výskyt HR u 137 pacientů v AP byl 50 %. Většina respondérů dosáhla HR při léčbě nilotinibem časně (medián 1,0 měsíc) a tato byla trvalá (medián trvání potvrzené HR byl 24,2 měsíce). Ve 24. měsíci stále vykazovalo HR 53 % (95 % CI: 39 % - 67 %) pacientů, kteří této odpovědi dříve dosáhli. Výskyt MCyR byl 30 % s mediánem doby do odpovědi 2,8 měsíce. Ve 24. měsíci stále vykazovalo MCyR 63 % (95 % CI: 45 % - 80 %) pacientů, kteří této odpovědi dříve dosáhli. Medián trvání MCyR byl 32,7 měsíce. Odhadované procento 24měsíčního celkového přežití pacientů s CML-AP bylo 70 %.

Výskyty odpovědí v obou větvích léčby jsou uvedeny v tabulce 10.

**Tabulka 10 Odpovědi u CML**

(Výskyt nejlepší odpovědi)	Chronická fáze			Akcelerovaná fáze		
	Netolerující (n=95)	Rezistentní (n=226)	Celkem (n=321)	Netolerující (n=27)	Rezistentní (n=109)	Celkem* (n=137)
Hematologická odpověď (%)						
Souhrnně (95%CI)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Kompletní NEL	87 (74-94)	65 (56-72)	70 <sup>1</sup> (63-76)	37	28	30
Návrat do CP	-	-	-	7	10	9
	-	-	-	4	13	11
Cytogenetická odpověď (%)						
Velká (95%CI)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Kompletní	41	35	37	22	19	20
Částečná	16	14	15	11	10	10

NEL = žádný průkaz leukemie/odpověď kostní dřeně

<sup>1</sup> 114 CP pacientů mělo výchozí CHR a nebyli proto hodnotitelní z hlediska kompletní hematologické odpovědi

\* Chybějící informace o stavu rezistence/intolerance u jednoho pacienta.

Data o účinnosti u pacientů s CML v blastické krizi nejsou dosud k dispozici. Do studie fáze II byly také zahrnuty samostatné léčebné větve za účelem hodnotit Tasigna ve skupině pacientů v CP a AP, kteří byli extenzivně předtím léčeni četnými druhy léčby zahrnujícími vedle imatinibu jiný inhibitor tyrosinkinázy. Z těchto pacientů bylo 30 ze 36 (83%) rezistentních, neintolerantních. U 22 pacientů v CP hodnocených pro účinnost vedle léčba nilotinibem u 32 % k MCyR a u 50 % ke CHR. U 11 pacientů v AP, hodnocených z hlediska účinnosti, vedle léčba k HR celkově u 36 % nemocných.

Po selhání léčby imatinibem bylo zaznamenáno 24 různých BCR-ABL mutací u 42 % pacientů v chronické fázi a 54 % pacientů v akcelerované fázi CML, u kterých byl hodnocen výskyt mutací. Přípravek Tasigna prokázal účinnost u pacientů majících různé BCR-ABL mutace související s rezistencí na imatinib, s výjimkou T315I.

Přerušeni léčby u dospělých pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem v první linii léčby a dosáhli setrvalé hluboké molekulární odpovědi

V otevřené, jednoramenné studii bylo 215 dospělých pacientů s Ph+ CML v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem v první linii léčby po dobu  $\geq 2$  roky, a kteří dosáhli MR 4,5, stanoveno pomocí monitorování hladin BCR-ABL transkriptů (MolecularMD MRDx BCR-ABL test), zařazeno do skupiny pokračující s léčbou nilotinibem po dalších 52 týdnů (konsolidační terapie nilotinibem).

Celkem 190 z 215 pacientů (88,4 %) bylo zařazeno do fáze TFR po dosažení setrvalé hluboké molekulární odpovědi v průběhu konsolidační terapie, definováno podle následujících kritérií:

- hodnoty za 4 poslední čtvrtletí (aktualizováno každých 12 týdnů) byly alespoň MR 4,0 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01$  % IS) s trváním po dobu jednoho roku
- poslední hodnota byla MR 4,5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032$  % IS)
- ne více než dvě měření byla v hodnotách mezi MR 4,0 a MR 4,5 (0,0032 % IS < BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01$  % IS).

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo procento pacientů s MMR po 48 týdnech od zahájení TFR fáze (pacient, který vyžadoval opětovné zahájení léčby, byl označen jako non-respondér).

**Tabulka 11 Remise bez léčby po léčbě nilotinibem v první linii léčby**

Pacienti, kteří vstoupili do TFR fáze	190	
	48 týdnů	264 týdnů
Pacienti s MMR	98 (51,6 %, [95% CI: 44,2; 58,9])	79 <sup>[2]</sup> (41,6 %, 95% CI: 34,5; 48,9)
Pacienti, kteří ukončili TFR	93 <sup>[1]</sup>	109
kvůli ztrátě MMR	88 (46,3 %)	94 (49,5 %)
z ostatních důvodů	5	15
Pacienti, kteří opětovně zahájili léčbu po ztrátě MMR	86	91
opětovné dosažení MMR	85 (98,8 %)	90 (98,9 %)
opětovné dosažení MR 4,5	76 (88,4 %)	84 (92,3 %)

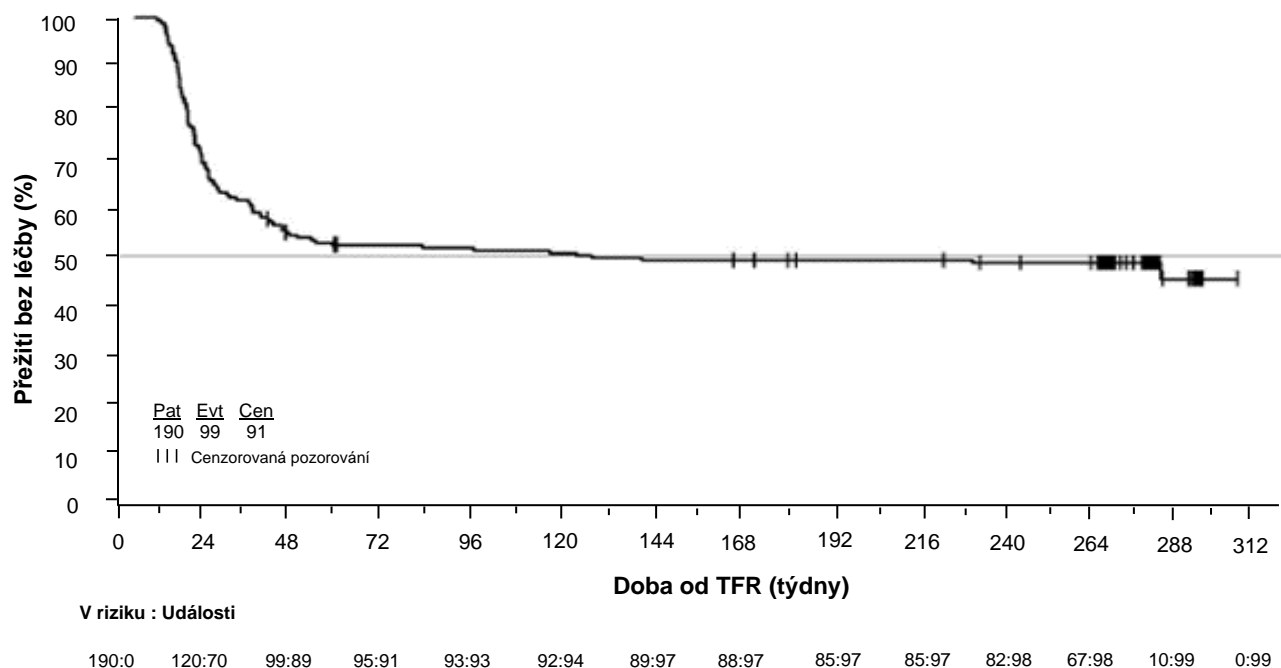
[1] Jeden pacient neztratil MMR do 48. týdne, ale ukončil fázi TFR.

[2] U dvou pacientů nebylo hodnocení PCR dostupné v týdnu 264, proto jejich odpověď nebyla zohledněna v analýze 264. týdne ukončení sběru dat.

Období, do kdy 50 % všech opětovně léčených pacientů znovu získalo MMR a MR 4,5, bylo 7 a 12,9 týdnů v uvedeném pořadí. Kumulativní výskyt opětovně dosaženého MMR v týdnu 24 po opětovném zahájení léčby byl 97,8 % (89/91 pacientů) a opětovně dosažené MR 4,5 v týdnu 48 bylo 91,2 % (83/91 pacientů).

Na základě Kaplan-Meierových analýz byl medián trvání přežití bez léčby (TFS) 120,1 týdnů (95% CI: 36,9, nelze odhadnout [NE]) (obrázek 4); u 91 ze 190 pacientů (47,9 %) nebylo TFS hodnoceno.

**Obrázek 4 Odhad přežití bez léčby od počátku TFR fáze podle Kaplan-Meiera (kompletní analýza)**



*Prerušeni léčby u dospělých pacientů s CML v chronické fázi, kteří dosáhli setrvalé hluboké molekulární odpovědi při léčbě nilotinibem po předchozí terapii imatinibem*

V otevřené, jednoramenné studii bylo 163 dospělých pacientů s Ph+ CML v chronické fázi, kteří užívali inhibitory tyrosinkinázy (TKI) po dobu  $\geq 3$  roky (imatinib jako počáteční TKI terapie po dobu více než 4 týdnů bez prokazatelné MR 4,5 na imatinib v době přechodu na nilotinib, následně léčba nilotinibem po dobu alespoň 2 let), a kteří při léčbě nilotinibem dosáhli MR 4,5, stanoveno pomocí monitorování hladin BCR-ABL transkriptů (MolecularMD MRDx BCR-ABL test), zařazeno do skupiny pokračující s léčbou nilotinibem po dalších 52 týdnů (konsolidační terapie nilotinibem). Celkem 126 ze 163 pacientů (77,3 %) bylo zařazeno do fáze TFR po dosažení setrvalé hluboké molekulární odpovědi v průběhu konsolidační terapie, definováno podle následujícího kritéria:

- hodnoty za 4 poslední čtvrtletí (aktualizováno každých 12 týdnů) nepotvrdily ztrátu MR 4,5 (BCR-ABL/ABL 0,0032 % IS) v průběhu jednoho roku.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo procento pacientů bez potvrzené ztráty MR 4,0 nebo ztráty MMR během 48 týdnů po ukončení léčby.

**Tabulka 12 Remise bez léčby po léčbě nilotinibem po předchozí léčbě imatinibem**

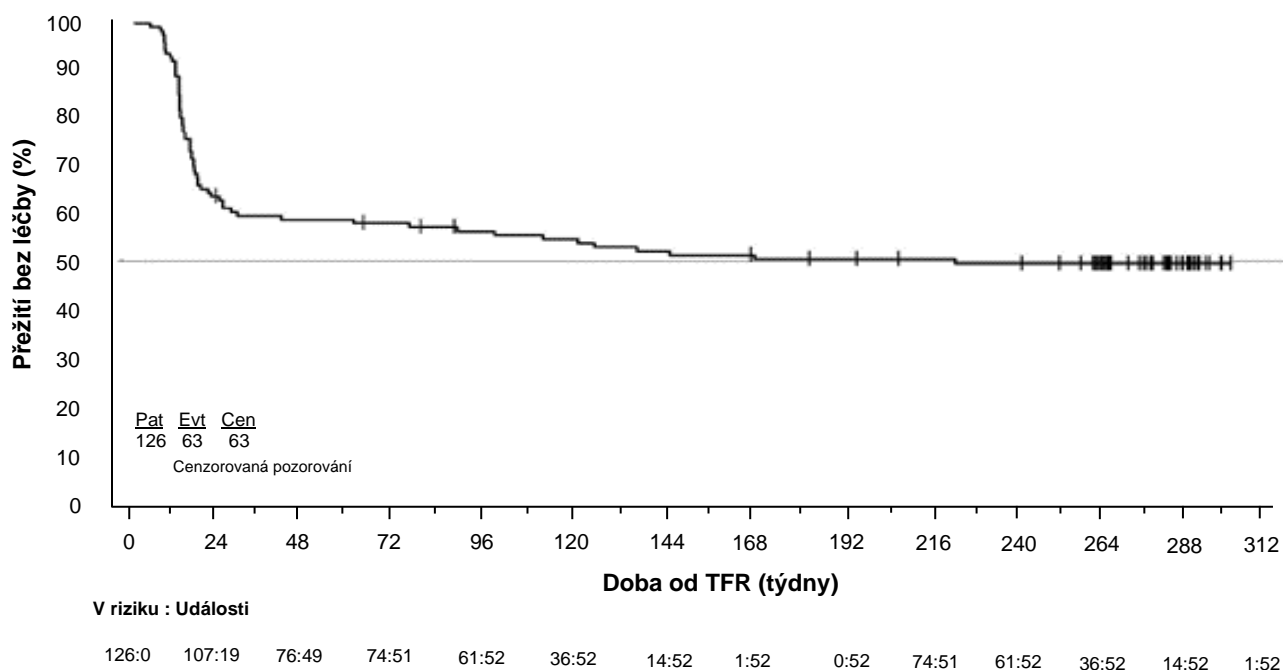
Pacienti, kteří vstoupili do TFR fáze	126	
Týdny od začátku TFR	48 týdnů	264 týdnů
pacienti s MMR, nepotvrzená ztráta MR 4,0 a bez opětovné léčby nilotinibem	73 (57,9 %, [95% CI: 48,8; 66,7])	54 (42,9 % [54/126, 95% CI: 34,1; 52,0])
Pacienti, kteří ukončili TFR	53	74 <sup>[1]</sup>
kvůli potvrzené ztrátě MR 4,0 nebo ztrátě MMR	53 (42,1 %)	61 (82,4 %)
z ostatních důvodů	0	13
Pacienti s opětovně začínající léčbou po ztrátě MMR nebo potvrzené ztrátě MR 4,0	51	59
opětovné dosažení MR 4,0	48 (94,1 %)	56 (94,9 %)
opětovné dosažení MR 4,5	47 (92,2 %)	54 (91,5 %)

[1] dva pacienti měli MMR (PCR hodnocení) v týdnu 264, ale ukončili později léčbu a neměli další PCR hodnocení.

Na základě Kaplan-Meierových analýz byla průměrná doba léčby nilotinibem pro opětovné dosažení MR 4,0 a MR 4,5 11,1 týdnů (95% CI: 8,1, 12,1) a 13,1 týdnů (95% CI: 12,0, 15,9). Kumulativní výskyt opětovně dosaženého MR4 a MR5 do týdne 48 po opětovném zahájení léčby byl 94,9 % (56/59 pacientů) a 91,5 % (54/59 pacientů) v uvedeném pořadí.

Medián přežití bez léčby (TFS) je 224 týdnů (95% CI: 39,9, NE) (obrázek 5); 63 ze 126 pacientů (50,0 %) nebylo TFS hodnoceno.

**Obrázek 5 Odhad přežití bez léčby od počátku TFR fáze podle Kaplan-Meiera (kompletní analýza)**



## Pediatrická populace

V hlavní pediatrické studii s nilotinibem byl nilotinib podán celkem 58 pacientům ve věku od 2 do <18 let (25 pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi s přítomností filadelfského chromozomu a 33 pacientů s imatinib/dasatinib rezistentní nebo imatinib intolerantní CML v chronické fázi s přítomností filadelfského chromozomu) v dávce 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně, zaokrouhlo na nejbližší možnou dávku 50 mg (až na maximální jednorázovou dávku 400 mg). Klíčová data ze studie jsou uvedena v tabulce 13.

**Tabulka 13 Souhrn dat hlavní pediatrické studie s nilotinibem**

	Nově diagnostikovaní Ph+ CML-CP pacienti (n=25)	Rezistentní nebo intolerantní Ph+ CML-CP pacienti (n=33)
Medián doby léčby v měsících, (rozmezí)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Medián (rozmezí) současné síly dávky (mg/m <sup>2</sup> /den)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Relativní síla dávky (%) oproti plánované dávce 230 mg/m <sup>2</sup> dvakrát denně Medián (rozmezí) Počet pacientů s >90%	82,0 (32-102) 12 (48,0 %)	95,0 (43-107) 19 (57,6 %)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) ve 12 cyklech, (95% CI)	60 %, (38,7, 78,9)	48,5 %, (30,8, 66,5)
MMR v cyklu 12, (95% CI)	64,0 %, (42,5, 82,0)	57,6 %, (39,2, 74,5)
MMR v cyklu 66, (95% CI)	76,0 %, (54,9, 90,6)	60,6 %, (42,1, 77,1)
Medián doby MMR v měsících (95% CI)	5,56 (5,52, 10,84)	2,79 (0,03, 5,75)
Počet pacientů (%) s MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) v cyklu 66	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)
Počet pacientů (%) s MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) v cyklu 66	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Potvrzená ztráta MMR u pacientů, kteří dosáhli MMR	3 z 19	Žádný z 20
Akutní mutace během léčby	Žádný	Žádný
Progrese onemocnění během léčby	1 pacient dočasně odpovídal technické definici pro progresi do AP/BC*	1 pacient progredoval do AP/BC po 10,1 měsících léčby
Celkové přežití Počet případů Úmrtí během léčby Úmrtí během následného období přežití	0 3 (12 %) Nelze odhadnout	0 1 (3 %) Nelze odhadnout

\* jeden pacient dočasně odpovídal technické definici pro progresi do AP/BC (kvůli zvýšenému počtu bazofilních granulocytů) jeden měsíc po zahájení léčby nilotinibem (s dočasným přerušením léčby na 13 dní během prvního cyklu). Pacient setrval ve studii, vrátil se do CP a byl v CHR a CCyR po 6 cyklech léčby nilotinibem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Vrcholové koncentrace nilotinibu je dosaženo za 3 hodiny po perorálním podání. Absorpce nilotinibu po perorálním podání byla přibližně 30 %. Absolutní biologická dostupnost nilotinibu nebyla stanovena. V porovnání s perorálním roztokem (pH 1,2 až 1,3) je relativní biologická dostupnost tobolky s nilotinibem přibližně 50 %. Pokud byl zdravým dobrovolníkům podán přípravek Tasigna s jídlem, zvýšila se  $C_{max}$  nilotinibu o 112 % a plocha pod křivkou koncentrace v séru (AUC) o 82 %, ve srovnání s podáním přípravku Tasigna nalačno. Po podání přípravku Tasigna 30 minut nebo 2 hodiny po jídle stoupla biologická dostupnost nilotinibu o 29 %, respektive o 15 % (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Absorpce nilotinibu (relativní biologická dostupnost) může být snížena přibližně o 48 % u pacientů s totální gastrektomií a přibližně o 22 % u pacientů s částečnou gastrektomií.

### Distribuce

Poměr krev/plazma nilotinibu je 0,71. Na základě *in vitro* experimentů je vazba na plazmatické proteiny přibližně 98 %.

### Biotransformace

Hlavní metabolické cesty, zjištěné u zdravých dobrovolníků, jsou oxidace a hydroxylace. Nilotinib je hlavní cirkulující složkou v séru. Žádný z metabolitů nepřispívá významným způsobem k farmakologické aktivitě nilotinibu. Nilotinib je primárně metabolizován CYP3A4 s možným menším přispěním CYP2C8.

### Eliminace

Po jednorázové dávce radioaktivně značeného nilotinibu zdravým dobrovolníkům bylo více než 90 % dávky vyloučeno během 7 dnů, a to převážně stolicí (94 % dávky). Nezměněný nilotinib odpovídal 69 % dávky.

Zdánlivý eliminační poločas stanovený z farmakokinetiky po opakovaném denním podávání byl přibližně 17 hodin. Variabilita farmakokinetiky mezi pacienty byla střední až vysoká.

### Linearita/nelinearita

Expozice nilotinibu v rovnovážném stavu byla závislá na dávce, při dávkách vyšších než 400 mg podávaných jednou denně byla systémová expozice méně úměrná dávce. Denní systémová expozice nilotinibu se 400 mg podávanými dvakrát denně byla v rovnovážném stavu o 35 % vyšší než s dávkou 800 mg podanou jednou denně. Systémová expozice (AUC) nilotinibu v rovnovážném stavu při dávce 400 mg dvakrát denně byla přibližně o 13,4 % vyšší oproti dávce 300 mg dvakrát denně. Průměrné minimální a maximální koncentrace nilotinibu po dobu 12 měsíců byly přibližně o 15,7 % a 14,8 % vyšší při dávkování 400 mg dvakrát denně oproti dávkování 300 mg dvakrát denně. Při zvýšení dávky ze 400 mg dvakrát denně na 600 mg dvakrát denně nebylo zvýšení expozice nilotinibu odpovídající.

Podmínek rovnovážného stavu bylo v zásadě dosaženo za 8 dnů. Zvýšení sérové expozice nilotinibu mezi první dávkou a rovnovážným stavem bylo přibližně 2násobné při dávkování jednou denně a 3,8násobné při dávkování dvakrát denně.

### Biodostupnost/bioekvivalenční studie

Bylo prokázáno, že jednorázové podání 400 mg nilotinibu ve 2 tvrdých tobolkách o síle 200 mg, kde obsah každé tvrdé tobolky byl rozmíchaný v jedné lžičce jablečné šťávy, bylo bioekvivalentní jednorázovému podání 2 neporušených tvrdých tobolek o síle 200 mg.

## Pediatrická populace

Po podání nilotinibu pediatrickým pacientům v dávce 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně, zaokrouhlo na nejbližší 50 mg dávku (při maximální jednorázové dávce 400 mg), bylo zjištěno, že expozice v rovnovážném stavu a clearance nilotinibu jsou u dospělých pacientů léčených dávkou 400 mg dvakrát denně podobné (v mezích 2násobku). Farmakokinetická expozice nilotinibu po jednorázové nebo opakované dávce byla srovnatelná u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do <10 let a ve věku od ≥ 10 let do <18 let.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nilotinib byl hodnocen farmakologickými studiemi na bezpečnost, toxicitu po opakovaném podání, genotoxicitu, reprodukční toxicitu, fototoxicitu a kancerogenitu u potkanů a myši.

#### Farmakologické studie bezpečnosti

Nilotinib neměl účinky na CNS nebo respirační funkce. Výsledky *in vitro* studie srdeční bezpečnosti provedené s nilotinibem na izolovaných králičích srdcích neklinicky naznačovaly možnost prodloužení QT intervalu: byla zřejmá blokáda hERG proudů a prodloužení trvání akčního potenciálu. Žádné účinky nebyly pozorovány při vyšetření EKG u psů nebo opic léčených až 39 týdnů nebo ve speciální telemetrické studii u psů.

#### Studie toxicity po opakovaných dávkách

Studie toxicity po opakovaném podávání psům až po dobu 4 týdnů a makakům jávským po podávání až 9 týdnů ukázaly, že játra jsou primárním orgánem toxicity nilotinibu. Změny zahrnují zvýšení alaninaminotransferázy a aktivity alkalické fosfatázy a histopatologické nálezy (především hyperplazie/hypertrofie sinusoidálních buněk a Kupfferových buněk, hyperplazie žlučovodů a periportální fibróza). Po čtyřech týdnech rekonvalescence byly obvykle změny klinické biochemie plně reverzibilní a histologické změny částečně reverzibilní. Expozice při nejnižších dávkových hladinách, při kterých byly pozorovány účinky na játra, byly nižší než expozice u člověka při dávce 800 mg/den. U myši nebo potkanů, léčených až 26 týdnů, byly pozorovány pouze malé změny na játrech. U potkanů, psů a opic bylo pozorováno převážně reverzibilní zvýšení hladin cholesterolu.

#### Studie genotoxicity

Studie genotoxicity na bakteriálních systémech *in vitro* a na savčích modelech *in vitro* a *in vivo* s metabolickou aktivací a bez ní nepřinesly žádný důkaz mutagenního potenciálu nilotinibu.

#### Studie kancerogenity

Ve 2leté studii kancerogenity u potkanů byla hlavním orgánem, kde vznikaly jiné než neoplastické léze, děloha (dilatace, vaskulární ektázie, hyperplazie endoteliálních buněk, zánět a/nebo epiteliální hyperplazie). Při podání nilotinibu v dávkách 5, 15 a 40 mg/kg/den nebyla kancerogenita prokázána. Expozice (vyjádřená AUC) při nejvyšší dávce představovaly přibližně 2- až 3násobek denní expozice nilotinibu v ustáleném stavu u člověka (na základě AUC) při dávce 800 mg/den.

Ve studii kancerogenity u myši (Tg.rasH2) trvající 26 týdnů, při které byl nilotinib podáván v dávkách 30, 100 a 300 mg/kg/den, byly pozorovány kožní papilomy/karcinomy při dávce 300 mg/kg, což představuje přibližně 30- až 40násobek expozice u člověka (na základě AUC) při maximální schválené dávce 800 mg/den (při dávkování 400 mg 2x denně). Hladina, při které nebyl pozorován žádný účinek (No-Observed-Effect-Levels) na kožní neoplastické léze, byla 100 mg/kg/den, což představuje přibližně 10- až 20násobek expozice u člověka při maximální schválené dávce 800 mg/den (při dávkování 400 mg 2x denně). Hlavními cílovými orgány non-neoplastických lézí byly: kůže (epidermální hyperplazie), zuby (degenerace/atrofie skloviny horních řezáků a zánět dásní/odontogenního epitelu řezáků) a thymus (zvýšený výskyt a/nebo závažnost úbytku lymfocytů).

## Studie reprodukční toxicity a fertility

Nilotinib neindukoval teratogenitu, ale v dávkách toxických pro matku byl embryo- a fetotoxický. Zvýšení postimplantační ztráty bylo pozorováno jak ve studii fertility, která zahrnovala léčbu samců i samic, tak ve studii embryotoxicity, která zahrnovala léčbu samic. Embryoletalita a účinky na plod (především snížení tělesné hmotnosti plodu, předčasný srůst obličejových kostí (fúze maxily a os zygomaticum), viscerální a skeletální změny) u potkanů a zvýšení resorpce plodů a změny na skeletu u králíků byly přítomny ve studiích embryotoxicity. V pre- a postnatální výzkumné studii u potkanů expozice nilotinibu u matek způsobila snížení tělesné hmotnosti u mláďat spojené se změnami fyzických vývojových parametrů, stejně jako snížení ukazatelů páření a fertility u potomků. Expozice nilotinibu u samic, při hladině bez nežádoucích účinků (No-Observed-Adverse-Effect-Levels), byla obvykle menší nebo stejná jako u člověka při dávce 800 mg/den.

U samců a samic potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na počet/mortilitu spermií nebo na fertilitu až po nejvyšší testované dávce, přibližně pětinašobek doporučené dávky pro člověka.

## Studie na juvenilních zvířatech

Ve studii zaměřené na sledování vývoje v juvenilním období byl podáván nilotinib perorální sondou juvenilním potkanům od prvního týdne po narození do časně dospělosti (den 70 po narození) v dávkách 2, 6 a 20 mg/kg/den. Vedle standardních parametrů studie bylo provedeno hodnocení vývojových mezníků, vlivu na CNS, páření a fertilitu. Na základě snížení tělesné hmotnosti obou pohlaví a zpoždění prepuciální separace u samců (které může být spojeno se snížením tělesné hmotnosti) byla stanovena výše dávky bez pozorovatelného efektu u juvenilních potkanů na 6 mg/kg/den. Juvenilní zvířata nevykazovala zvýšenou citlivost na nilotinib při porovnání s dospělými. Navíc byl profil toxicity u juvenilních potkanů srovnatelný s profilem toxicity zjištěným u dospělých potkanů.

## Studie fototoxicity

Bylo zjištěno, že nilotinib, který absorbuje světlo v pásmu UV-B a UV-A, je distribuován do kůže a má fototoxický potenciál *in vitro*, ale tento účinek nebyl pozorován *in vivo*. Proto se riziko, že nilotinib bude příčinou fotosenzitivity u pacientů, považuje ze velmi nízké.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Tasigna 50 mg tvrdé tobolky

##### Obsah tobolky

Monohydrát laktosy

Krospovidon typ A

Poloxamer 188

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

##### Tobolka

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)



Tiskařský inkoust

Šelak (E 904)  
Černý oxid železitý (E 172)  
Propylenglykol  
Koncentrovaný roztok amoniaku

Tasigna 150 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Monohydrát laktosy  
Krosповidon typ A  
Poloxamer 188  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

Tobolka

Želatina  
Oxid titaničitý (E 171)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Žlutý oxid železitý (E 172)

Tiskařský inkoust

Šelak  
Černý oxid železitý (E 172)  
Butanol  
Propylenglykol  
Bezvodý ethanol  
Isopropylalkohol  
Koncentrovaný roztok amoniaku

Tasigna 200 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Monohydrát laktosy  
Krosповidon typ A  
Poloxamer 188  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

Tobolka

Želatina  
Oxid titaničitý (E 171)  
Žlutý oxid železitý (E 172)

Tiskařský inkoust

Šelak (E 904)  
Bezvodý ethanol  
Isopropylalkohol  
Butanol  
Propylenglykol  
Koncentrovaný roztok amoniaku  
Hydroxid draselný  
Červený oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Tasigna je dostupný v následujících velikostech balení:

#### Tasigna 50 mg tvrdé tobolky

*PVC/PVDC/Al blistry*

Balení obsahující 120 tvrdých tobolek (3 balení po 40).

#### Tasigna 150 mg tvrdé tobolky

*PVC/PVDC/Al blistry*

- Jednodávková balení obsahující 28 tvrdých tobolek (7 denních blistrů, jeden obsahuje 4 tvrdé tobolky) nebo 40 tvrdých tobolek (5 blistrů, jeden obsahuje 8 tvrdých tobolek).
- Vícečetná balení obsahující 112 tvrdých tobolek (4 balení po 28), 120 tvrdých tobolek (3 balení po 40) nebo 392 tvrdých tobolek (14 balení po 28).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### Tasigna 200 mg tvrdé tobolky

*PVC/PVDC/Al blistry*

- Jednodávková balení obsahující 28 tvrdých tobolek v pouzdře.
- Jednodávková balení obsahující 28 tvrdých tobolek (7 denních blistrů, jeden obsahuje 4 tvrdé tobolky) nebo 40 tvrdých tobolek (5 blistrů, jeden obsahuje 8 tvrdých tobolek).
- Vícečetná balení obsahující 112 tvrdých tobolek (4 pouzdra po 28).
- Vícečetná balení obsahující 112 tvrdých tobolek (4 balení po 28), 120 tvrdých tobolek (3 balení po 40) nebo 392 tvrdých tobolek (14 balení po 28).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Tasigna 50 mg tvrdé tobolky

EU/1/07/422/015

Tasigna 150 mg tvrdé tobolky

EU/1/07/422/005-006

EU/1/07/422/009-010

EU/1/07/422/013

Tasigna 200 mg tvrdé tobolky

EU/1/07/422/001

EU/1/07/422/003

EU/1/07/422/007-008

EU/1/07/422/011-012

EU/1/07/422/014

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. listopadu 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 20. září 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

#### 50 mg tvrdé tobolky

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

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

#### 150 mg tvrdé tobolky, 200 mg tvrdé tobolky

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tasigna 50 mg tvrdé tobolky  
nilotinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 50 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktózu, další informace - viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

120 tvrdých tobolek (3 balení po 40).

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/422/015      120 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tasigna 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNITŘNÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRVKU**

Tasigna 50 mg tvrdé tobolky  
nilotinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 50 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Přípravek obsahuje laktózu, další informace – viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

40 tvrdých tobolek. Neprodávat samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/422/015      120 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tasigna 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tasigna 50 mg tvrdé tobolky  
nilotinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA JEDNOTKOVÉHO BALENÍ

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tasigna 150 mg tvrdé tobolky  
nilotinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 150 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktózu, další informace – viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

28 tvrdých tobolek

40 tvrdých tobolek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/422/005	28 tvrdých tobolek
EU/1/07/422/009	40 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tasigna 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tasigna 150 mg tvrdé tobolky  
nilotinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tasigna 150 mg tvrdé tobolky  
nilotinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 150 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktózu, další informace – viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

Vícečetné balení: 112 tvrdých tobolek (4 balení po 28).

Vícečetné balení: 120 tvrdých tobolek (3 balení po 40).

Vícečetné balení: 392 tvrdých tobolek (14 balení po 28).

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/422/006	112 tvrdých tobolek
EU/1/07/422/010	120 tvrdých tobolek
EU/1/07/422/013	392 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tasigna 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRVKU

Tasigna 150 mg tvrdé tobolky  
nilotinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 150 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktózu, další informace – viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

28 tvrdých tobolek. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.  
40 tvrdých tobolek. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/422/006	112 tvrdých tobolek
EU/1/07/422/010	120 tvrdých tobolek
EU/1/07/422/013	392 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tasigna 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABÍČKA, JEDNOTKOVÉ BALENÍ (POUZDRO)**  
**KRABÍČKA, JEDNOTKOVÉ BALENÍ (KRABÍČKA)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tasigna 200 mg tvrdé tobolky  
nilotinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 200 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktózu, další informace – viz příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

28 tvrdých tobolek  
40 tvrdých tobolek

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/422/001	PVC/PVDC/Al [v pouzdře] 28 tvrdých tobolek
EU/1/07/422/007	PVC/PVDC/Al [v krabičce] 28 tvrdých tobolek
EU/1/07/422/011	PVC/PVDC/Al [v krabičce] 40 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tasigna 200 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tasigna 200 mg tvrdé tobolky  
nilotinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (POUZDRO) (VČETNĚ BLUE BOXU)**  
**KRABIČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (KRABIČKA) (VČETNĚ BLUE BOXU)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tasigna 200 mg tvrdé tobolky  
nilotinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 200 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktózu, další informace – viz příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

Vícečetné balení: 112 tvrdých tobolek (4 pouzdra po 28).

Vícečetné balení: 112 tvrdých tobolek (4 balení po 28).

Vícečetné balení: 120 tvrdých tobolek (3 balení po 40).

Vícečetné balení: 392 tvrdých tobolek (14 balení po 28).

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Al [v pouzdře] 112 tvrdých tobolek
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Al [v krabičce] 112 tvrdých tobolek
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Al [v krabičce] 120 tvrdých tobolek
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Al [v krabičce] 392 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tasigna 200 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ POUZDRO VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)**  
**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRVKU

Tasigna 200 mg tvrdé tobolky  
nilotinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 200 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktózu, další informace – viz příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

28 tvrdých tobolek. Součást vícečetného balení obsahujícího 4 pouzdra. Neprodávat samostatně.  
28 tvrdých tobolek. Součást vícečetného balení obsahujícího 4 krabičky. Neprodávat samostatně.  
40 tvrdých tobolek. Součást vícečetného balení obsahujícího 3 krabičky. Neprodávat samostatně.  
28 tvrdých tobolek. Součást vícečetného balení obsahujícího 14 krabiček. Neprodávat samostatně.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Al [v pouzdře] 112 tvrdých tobolek
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Al [v krabičce] 112 tvrdých tobolek
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Al [v krabičce] 120 tvrdých tobolek
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Al [v krabičce] 392 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tasigna 200 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Tasigna 50 mg, 150 mg a 200 mg tvrdé tobolky nilotinibum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Tasigna a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tasigna užívat
3. Jak se přípravek Tasigna užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tasigna uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Tasigna a k čemu se používá**

##### **Co je Tasigna**

Tasigna je přípravek, který obsahuje léčivou látku nazvanou nilotinib.

##### **K čemu se Tasigna používá**

Tasigna se používá k léčbě leukemie nazývané chronická myeloidní leukemie s přítomností filadelfského chromozomu (Ph-pozitivní CML). CML je nádorové onemocnění krve, kdy tělo tvoří příliš mnoho abnormálních bílých krvinek.

Tasigna se používá u dospělých a dětských pacientů s nově diagnostikovanou CML nebo u pacientů s CML, u kterých již není předchozí léčba zahrnující imatinib účinná. Používá se také u dospělých a dětských pacientů, u kterých se při předchozí léčbě objevily závažné nežádoucí účinky a nemohou v této léčbě pokračovat.

##### **Jak Tasigna účinkuje**

U pacientů s CML spouští změna v DNA (genetickém materiálu) signál, který tělu říká, aby tvořilo abnormální bílé krvinky. Přípravek Tasigna tento signál blokuje, a tak zastavuje produkci těchto buněk.

##### **Sledování během léčby přípravkem Tasigna**

Během léčby budete pravidelně vyšetřován(a) včetně vyšetření krve. Tyto testy budou sledovat:

- počet krvinek ve Vašem těle (bílé krvinky, červené krvinky, krevní destičky), aby se zjistilo, jak přípravek Tasigna snášíte.
- funkci slinivky břišní a jater ve Vašem těle, aby se zjistilo, jak přípravek Tasigna snášíte.
- hladinu elektrolytů ve Vašem těle (draslík, hořčík). Ty jsou velmi důležité pro funkci srdce.
- hladinu cukru a tuků v krvi.

Rovněž Vám bude kontrolován srdeční rytmus pomocí přístroje, který měří elektrickou aktivitu srdce (zvaný EKG).

Váš lékař bude pravidelně vyhodnocovat léčbu a rozhodne, zda byste měl(a) přípravek Tasigna i nadále užívat. Pokud Vám řekne, abyste přestal(a) přípravek Tasigna užívat, bude i nadále CML sledovat a pokud to bude nezbytné, může znovu rozhodnout o opětovném užívání přípravku Tasigna.

Jestliže máte jakékoli dotazy týkající se toho, jak přípravek Tasigna účinkuje, nebo proč Vám či Vašemu dítěti byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tasigna užívat

Dodržujte pečlivě všechna doporučení lékaře. Mohou se lišit od obecných informací uvedených v této příbalové informaci.

### Neužívejte Tasignu

- jestliže jste alergický(á) na nilotinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Jestliže si myslíte, že byste mohl(a) být alergický(á), řekněte to svému lékaři před tím, než začnete přípravek Tasigna užívat.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Tasigna se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud u Vás dříve došlo ke kardiovaskulárním příhodám (týkající se srdce a cév), jako je srdeční příhoda (infarkt), bolest na hrudi (angina pectoris), potíže s krevním zásobením Vašeho mozku (cévní mozková příhoda) nebo potíže s přívodem krve do dolních končetin (kulhání kvůli bolesti při chůzi), nebo pokud máte rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění, jako je vysoký krevní tlak (hypertenze), cukrovka (diabetes) nebo potíže s hladinou tuků v krvi (poruchy metabolismu tuků).
- jestliže máte **srdeční poruchou**, jako je abnormální vedení elektrického signálu nazývaného „prodloužení QT intervalu“.
- jestliže jste **lécen(a) přípravky**, které snižují hladinu cholesterolu v krvi (statiny) nebo ovlivňují tepovou frekvenci srdce (antiarytmika) nebo játra (viz **Další léčivé přípravky a Tasigna**).
- jestliže trpíte nedostatkem draslíku nebo hořčíku.
- jestliže máte onemocnění jater nebo slinivky břišní.
- jestliže máte příznaky jako snadný vznik modřin, pocit únavy nebo dušnost nebo jste prodělal/a opakovaně infekce.
- jestliže jste prodělal/a chirurgický zákrok zahrnující odstranění celého žaludku (celková gastrektomie).
- pokud jste někdy měl(a) infekční hepatitidu B (žloutenka typu B) nebo toto onemocnění máte v současné době. Přípravek TASIGNA může hepatitidu B znovu aktivovat, což může v některých případech vést k úmrtí. Před zahájením léčby lékař pacienty pečlivě vyšetří s ohledem na možný výskyt známek této infekce.

Pokud se Vás nebo Vašeho dítěte cokoli z výše uvedeného týká, řekněte to svému lékaři.

### Během léčby Tasignou

- pokud omdlíváte (ztráta vědomí) nebo máte nepravidelný srdeční tep během léčby tímto přípravkem, **řekněte to okamžitě svému lékaři**, protože může jít o příznak vážné srdeční choroby. Prodloužení QT intervalu nebo nepravidelný srdeční tep mohou vést k náhlému úmrtí. Méně časté případy náhlého úmrtí byly hlášeny u pacientů, kteří užívali přípravek Tasigna.
- pokud u Vás došlo k náhlému bušení srdce, závažné svalové slabosti nebo ochrnutí, záchvatům nebo náhlým změnám v myšlení nebo míře bdělosti, **řekněte to okamžitě svému lékaři**, protože může jít o příznak rychlého ničení nádorových buněk zvaný syndrom nádorového rozpadu. U pacientů léčených přípravkem Tasigna byly zjištěny vzácné případy syndromu nádorového rozpadu.

- pokud se u Vás objevila bolest nebo nepříjemný pocit na hrudi, strnulost nebo slabost, potíže s chůzí nebo řečí, bolest, bledost nebo pocit chladu v končetinách, **okamžitě informujte svého lékaře**, protože může jít o příznak kardiovaskulární příhody. Závažné kardiovaskulární příhody zahrnující potíže s přívodem krve do dolních končetin (periferní arteriální okluzivní onemocnění), potíže s krevním zásobením srdce (ischemické srdeční onemocnění) a potíže s přívodem krve do mozku (ischemické onemocnění mozku) byly hlášeny u pacientů užívajících přípravek Tasigna. Lékař by Vám měl vyhodnotit hladinu tuků (lipidů) a cukru v krvi před zahájením léčby i během léčby.
- pokud u Vás dojde k otokům rukou nebo nohou, celkovým otokům nebo k rychlému nárůstu tělesné hmotnosti, sdělte to svému lékaři, protože může jít o příznaky závažného zadržování tekutin. Příznaky závažného zadržování tekutin byly hlášeny u pacientů léčených přípravkem Tasigna méně často.

Pokud je Vaše dítě léčeno přípravkem Tasigna a vztahuje se na něj něco z výše uvedeného, okamžitě informujte lékaře.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Tasigna je určen k léčbě dětí a dospívajících s CML. Neexistují žádné zkušenosti s užíváním tohoto přípravku u dětí do 2 let. Neexistují žádné zkušenosti s užíváním přípravku Tasigna u dětí do 10 let s nově diagnostikovanou CML a jsou jen omezené zkušenosti u pacientů s CML ve věku do 6 let, u kterých již není předchozí léčba účinná.

U některých dětí a dospívajících užívajících přípravek Tasigna může být pozorován pomalejší růst, než je obvyklé. Lékař bude při pravidelných návštěvách růst sledovat.

### **Další léčivé přípravky a Tasigna**

Tasigna se může navzájem ovlivňovat s některými jinými léky.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Toto se týká především těchto léků:

- antiarytmika – užívaná k léčbě nepravidelného tlukotu srdce;
- chlorochin, halofantrin, klarithromycin, haloperidol, methadon, moxifloxacin – přípravky, které mohou mít nechtěný účinek na elektrickou aktivitu srdce;
- ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin – užívané k léčbě infekcí;
- ritonavir – lék ze skupiny „antiproteáz“, užívaný k léčbě HIV;
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – užívané k léčbě epilepsie;
- rifampicin – užívaný k léčbě tuberkulózy;
- třezalka tečkovaná – rostlinný přípravek, užívaný k léčbě deprese a jiných stavů (také známý jako *Hypericum perforatum*);
- midazolam – užívaný ke zmírnění úzkosti před chirurgickým zákrokem;
- alfentanil a fentanyl – užívané k léčbě bolesti a ke zklidnění před a během chirurgického zákroku nebo léčebných procedur;
- cyklosporin, sirolimus a takrolimus – léky, které potlačují “sebeobrannou” schopnost těla a boj proti infekcím a jsou často užívané k prevenci odmítnutí (rejekce) transplantovaných orgánů, jako jsou játra, srdce a ledviny;
- dihydroergotamin a ergotamin – užívané k léčbě demence;
- lovastatin, simvastatin – užívané k léčbě vysoké hladiny tuků v krvi;
- warfarin – užívaný k léčbě poruchy krevní srážlivosti (např. krevní sraženiny nebo trombózy);
- astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, chinidin, bepridil nebo námelové alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin).

Tyto léky byste neměl(a) užívat během léčby přípravkem Tasigna. Pokud užíváte kterýkoli z těchto léků, může Vám lékař předepsat jiný alternativní lék.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka v případě, že užíváte statiny (léky ke snížení hladiny cholesterolu v krvi). Pokud se přípravek Tasigna užívá s některými statiny, může zvýšit riziko svalových problémů způsobených statiny, které mohou ve vzácných případech vést k závažnému rozpadu svalů (rhabdomyolýza) vedoucí k poškození ledvin.

Před započítím léčby přípravkem Tasigna informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte antacida, což jsou léky proti pálení žáhy. Tyto léky musí být užívány odděleně od přípravku Tasigna:

- blokátory H<sub>2</sub>, které snižují tvorbu kyseliny v žaludku. Blokátory H<sub>2</sub> mají být užívány přibližně 10 hodin před a přibližně 2 hodiny poté, kdy jste užil(a) přípravek Tasigna;
- antacida, která obsahují hydroxid hlinitý, hydroxid hořečnatý a simetikon, které neutralizují vysokou kyselost v žaludku. Tato antacida mají být užívána přibližně 2 hodiny před nebo přibližně 2 hodiny poté, kdy jste užil(a) přípravek Tasigna.

**Jestliže již užíváte přípravek Tasigna** a bude Vám předepisován k užívání nový (další) lék, měl(a) byste lékaře informovat o tom, že jste ještě tento lék společně s přípravkem Tasigna neužíval(a).

### **Přípravek Tasigna s jídlem a pitím**

**Přípravek Tasigna neužívejte s jídlem.** Jídlo může zvýšit vstřebávání přípravku Tasigna, a tak zvýšit množství přípravku Tasigna v krvi až na škodlivou hladinu. Nepijte grapefruitovou šťávu ani nejezte grapefruit. To může zvýšit množství přípravku Tasigna v krvi až ke škodlivé hladině.

### **Těhotenství a kojení**

- **Tasigna se nedoporučuje podávat během těhotenství**, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, nebo si myslíte, že můžete být těhotná, řekněte to svému lékaři, který s Vámi prodiskutuje, zda můžete užívat tento přípravek během těhotenství.
- **Ženám, které mohou otěhotnět**, se doporučuje používat během léčby a dva týdny po ukončení léčby velmi účinné prostředky proti možnosti početí.
- Během léčby přípravkem Tasigna a dva týdny po poslední dávce se **kojení nedoporučuje**. Pokud kojíte, řekněte to svému lékaři.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Pokud se u Vás objeví po užití tohoto přípravku nežádoucí účinky (např. závratě nebo poruchy zraku), které by u Vás mohly ovlivnit schopnost bezpečně řídit nebo používat nástroje nebo obsluhovat stroje, měl(a) byste se těchto činností vyvarovat, dokud tyto účinky nevymizí.

### **Tasigna obsahuje laktózu**

Tento přípravek obsahuje laktózu (také známou jako mléčný cukr). Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **3. Jak se přípravek Tasigna užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Jaké množství přípravku Tasigna se užívá**

#### Dospělí

- **Pacienti s nově diagnostikovanou CML:** Doporučená dávka je 600 mg denně. Této dávky je dosaženo užitím dvou 150 mg tvrdých tobolek dvakrát denně.
- **Pacientů s CML, u kterých již není předchozí léčba účinná:** Doporučená dávka je 800 mg denně. Této dávky je dosaženo užitím dvou 200 mg tvrdých tobolek dvakrát denně.

#### Děti a dospívající

- Dávka podaná Vašemu dítěti závisí na jeho tělesné hmotnosti a výšce. Lékař vypočítá správnou dávku a řekne Vám, které tablety přípravku Tasigna a kolik jich máte svému dítěti podat. Celková denní dávka, kterou podáváte svému dítěti, nesmí překročit 800 mg.

Lékař Vám může předepsat nižší dávku v závislosti na Vaší odpovědi na léčbu.



### **Starší lidé (65 let a více)**

Tasigna mohou užívat lidé ve věku 65 let a více ve stejných dávkách jako ostatní dospělí.

### **Kdy užívat přípravek Tasigna**

Tvrdé tobolky užívejte:

- dvakrát denně (přibližně každých 12 hodin);
- nejméně 2 hodiny po jakémkoli jídle;
- potom počkejte 1 hodinu, než budete znovu jíst.

Pokud máte dotazy, kdy máte přípravek užívat, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka. Užívání přípravku Tasigna každý den ve stejnou dobu Vám pomůže si zapamatovat, kdy máte tvrdé tobolky užít.

### **Jak se Tasigna užívá**

- Tvrdé tobolky polykejte celé a zapíjejte je vodou.
- Tvrdé tobolky neužívejte dohromady s žádným jídlem.
- Tvrdé tobolky otevřete pouze v případě, že je nemůžete spolknout. V tomto případě můžete rozmíchat obsah každé tvrdé tobolky v **jedné** čajové lžičce jablečné šťávy (jablečného pyré) a okamžitě užít. Neužívejte více než jednu čajovou lžičku s každou tvrdou tobolkou a nepoužívejte jinou potravu než jablečnou šťávu.

### **Jak dlouho se Tasigna užívá**

Pokračujte v užívání přípravku Tasigna tak dlouho, jak Vám řekl lékař. Toto je dlouhodobá léčba. Lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby zjistil, zda má léčba požadovaný účinek. Lékař může na základě určitých kritérií rozhodnout o přerušení léčby přípravkem Tasigna. Jestliže máte dotazy, jak dlouho bude užívání přípravku Tasigna trvat, zeptejte se svého lékaře.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Tasigna, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tasigna, než jste měl(a), nebo pokud někdo jiný náhodně užil Vaše tvrdé tobolky, okamžitě vyhledejte lékaře nebo nemocniční zařízení, abyste se mohl(a) o této věci poradit. Ukažte jim balení tvrdých tobolek a tuto příbalovou informaci. Může být nutné lékařské ošetření.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tasigna**

Pokud jste vynechal(a) dávku, vezměte si následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tvrdou tobolku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tasigna**

Nepřestávejte užívat tento přípravek, dokud Vám to Váš lékař neřekne. Při ukončení léčby přípravkem Tasigna bez doporučení lékaře riskujete zhoršení svého onemocnění, což může mít život ohrožující následky. Pokud zvažujete ukončení léčby Tasignou, poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou a/nebo lékárníkem.

### **Jestliže Váš lékař doporučí přerušit léčbu přípravkem Tasigna**

Lékař Vám bude pravidelně vyhodnocovat léčbu pomocí konkrétního diagnostického testu a rozhodne, zda byste měl(a) tento přípravek i nadále užívat. Pokud Vám řekne, abyste přestal(a) přípravek Tasigna užívat, bude i nadále CML sledovat, a to před, během i po přerušení léčby. A pokud to bude nezbytné, může znovu rozhodnout o opětovném užívání přípravku Tasigna.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků jsou lehké až středně těžké a obvykle vymizí za několik dnů až týdnů léčby.

##### **Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.**

- známky muskuloskeletální bolesti: bolest kloubů a svalů
- známky srdečních poruch: bolest nebo nepříjemný pocit na hrudi, vysoký nebo nízký krevní tlak, nepravidelný srdeční rytmus (rychlý nebo pomalý), bušení srdce (pocit zrychleného srdečního tepu), mdloby, modré zbarvení rtů, jazyka nebo kůže)
- známky ucpaní tepny: bolest, nepříjemný pocit, slabost nebo křeče ve svalech nohou, které mohou být způsobeny sníženým průtokem krve, vředy na nohou nebo pažích, které se hojí pomalu nebo vůbec a znatelné změny barvy (zmodrání nebo bledost) nebo teploty (chlad) postižené nohy, paže, prstů u nohou nebo rukou
- známky nedostatečné činnosti štítné žlázy: nárůst tělesné hmotnosti, únava, vypadávání vlasů, svalová slabost, pocit chladu
- známky zvýšené činnosti štítné žlázy: rychlý srdeční tep, vypouklé oči, úbytek tělesné hmotnosti, otok v přední části krku
- známky poruch ledvin nebo močových cest: žízeň, suchá kůže, podrážděnost, tmavá moč, snížené vylučování moči, potíže a bolest při močení, přehnaný pocit potřeby močit, krev v moči, abnormální barva moči
- známky vysoké hladiny cukru v krvi: nadměrná žízeň, vysoký výdej moči, zvýšená chuť k jídlu s úbytkem tělesné hmotnosti, únava
- známky vertiga: závratě nebo pocit točení hlavy
- známky pankreatitidy (zánětu slinivky břišní): silná bolest v horní (střední nebo levá část) části břicha
- známky kožních poruch: bolestivé červené bulky, bolest kůže, zarudnutí kůže, olupování nebo puchýře
- známky zadržování vody v těle: rychlý nárůst tělesné hmotnosti, otoky rukou, kotníků, nohou nebo obličeje
- známky migrény: silná bolest hlavy často doprovázená pocitem na zvracení (nauzeou), zvracením a citlivostí na světlo
- známky krevních poruch: horečka, snadná tvorba modřin nebo nevysvětlitelné krvácení, těžké nebo časté infekce, nevysvětlitelná slabost
- známky sraženin v žíle: otok a bolest v jedné části těla
- známky poruch nervového systému: slabost nebo ochrnutí končetin nebo obličeje, potíže s mluvením, silná bolest hlavy, vidění, citění nebo slyšení věcí, které neexistují, změny zraku, ztráta vědomí, zmatenost, dezorientace, třes, pocit brnění, bolest nebo necitlivost prstů na rukou a nohou
- známky plicních poruch: potíže s dýcháním nebo bolestivé dýchání, kašel, sípot s horečkou nebo bez horečky, otoky chodidel nebo nohou
- známky poruch trávicího ústrojí: bolest břicha, pocit na zvracení (nauzea), zvracení krve, černá nebo krvavá stolice, zácpa, pálení žáhy, reflux žaludeční kyseliny, vyklenuté břicho
- známky poruch jater: žlutá kůže a oči, pocit na zvracení (nauzea), ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč
- známky infekce jater: návrat onemocnění (reaktivace infekce hepatitidy B)
- známky očních poruch: poruchy zraku včetně rozmazaného vidění, dvojitého vidění nebo vnímání záblesků světla, snížená ostrost nebo ztráta zraku, krev v oku, zvýšená citlivost očí na světlo, bolest oka, zarudnutí, svědění nebo podráždění, pocit suchého oka, otok nebo svědění očních víček
- známky nerovnováhy elektrolytů: pocit na zvracení (nauzea), dušnost, nepravidelný srdeční tep, zakalená moč, únava a/nebo kloubní potíže spojené s abnormálními výsledky krevních testů (jako jsou vysoké hladiny draslíku, kyseliny močové a fosforu a nízké hladiny vápníku)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z výše uvedených nežádoucích účinků.

**Některé nežádoucí účinky jsou velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- průjem
- bolest hlavy
- nedostatek energie
- bolest svalů
- svědění, vyrážka
- nevolnost
- zácpa
- zvracení
- padání vlasů
- bolest končetin, bolest kostí a bolest páteře po přerušení léčby přípravkem Tasigna
- zpomalený růst u dětí a dospívajících
- infekce horních cest dýchacích včetně bolesti v krku a rýmy nebo ucpaného nosu, kýčání
- nízká hladina krvinek (červených krvinek, krevních destiček) nebo hemoglobinu
- vysoká hladina lipázy (funkce slinivky břišní) v krvi
- vysoká hladina bilirubinu (funkce jater) v krvi
- vysoká hladina alaninaminotransferázy (jaterního enzymu) v krvi

**Některé nežádoucí účinky jsou časté** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- zápal plic
- bolest břicha, nepříjemné pocity po jídle, plynatost, otok nebo nadýmání břicha
- bolest kostí, křeče svalů
- bolest (včetně bolesti za krkem)
- suchá kůže, akné, snížená citlivost kůže
- snížení nebo zvýšení tělesné hmotnosti
- nespavost, deprese, úzkost
- noční poty, nadměrné pocení
- celkově špatný pocit
- krvácení z nosu
- známky dny: bolestivé a oteklé klouby
- neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci
- příznaky podobné chřipce
- bolest krku
- bronchitida (zánět průdušek)
- bolest ucha, slyšení zvuků (např. zvonění, hučení) v uších, které nemají žádný vnější zdroj (také nazývané tinitus)
- hemoroidy
- silná menstruace
- svědění u vlasových folikulů
- ústní nebo poševní moučnivka (soor)
- známky konjunktivitidy (zánětu spojivek): výtok z oka se svěděním, zarudnutím a otokem
- podráždění očí, červené oči
- známky hypertenze: vysoký krevní tlak, bolest hlavy, závratě
- zrudnutí
- známky okluzivního onemocnění periferních tepen: bolest, nepříjemné pocity, slabost nebo křeče ve svalech nohou, které mohou být způsobeny sníženým průtokem krve, vředy na nohou nebo pažích, které se hojí pomalu nebo vůbec a znatelné změny barvy (modrá nebo bledost) nebo teploty (chlad) nohou nebo paží (možné známky ucpané tepny v postižené noze, paži, prstech nohou nebo rukou)
- dušnost (dyspnoe)
- vředy v ústech se zánětem dásní (stomatitida)
- vysoká hladina amylázy (funkce slinivky břišní) v krvi
- vysoká hladina kreatininu v krvi (funkce ledvin)
- vysoká hladina alkalické fosfatázy nebo kreatinfosfokinázy v krvi
- vysoká hladina aspartátaminotransferázy (jaterního enzymu)
- vysoká hladina gama-glutamyltransferázy (jaterního enzymu) v krvi

- známky leukopenie nebo neutropenie: nízký počet bílých krvinek
- zvýšení počtu krevních destiček nebo bílých krvinek v krvi
- nízká hladina hořčíku, draslíku, sodíku, vápníku nebo fosforu v krvi
- zvýšená hladina draslíku, vápníku nebo fosforu v krvi
- vysoká hladina tuků v krvi (včetně cholesterolu)
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi

**Některé nežádoucí účinky jsou méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)**

- alergie (přecitlivělost na přípravek Tasigna)
- sucho v ústech
- bolest prsů
- bolest nebo nepříjemné pocity na jedné straně těla
- zvýšení chuti k jídlu
- zvětšení prsů u mužů
- infekce herpetickými viry
- svalová a kloubní ztuhlost, otok kloubů
- pocit změny tělesné teploty (zahrnující pocit horka, pocit chladu)
- porucha chuti
- časté močení
- známky zánětu žaludeční sliznice: bolest břicha, pocit na zvracení (nauzea), zvracení, průjem, nadýmání břicha
- ztráta paměti
- kožní cysta, ztenčení nebo ztlustění kůže, ztlustění vnější vrstvy kůže, změna barvy kůže
- známky psoriázy: ztlustělé červené/stříbrné skvrny na kůži
- zvýšená citlivost kůže na světlo
- potíže se sluchem
- zánět kloubů
- únik moči
- zánět střev (enterokolitida)
- anální absces (dutina vyplněná hnisem v blízkosti konečníku)
- otok bradavek
- známky syndromu neklidných nohou (neodolatelné nutkání pohnout částí těla, obvykle nohou, doprovázené nepříjemnými pocity)
- známky sepse: horečka, bolest na hrudi, zvýšená/snížená srdeční frekvence, dušnost nebo zrychlené dýchání
- kožní infekce (subkutánní absces)
- kožní bradavice
- zvýšení počtu specifických typů bílých krvinek (nazývaných eozinofily)
- známky lymfopenie: nízký počet bílých krvinek
- vysoká hladina parathormonu v krvi (hormonu regulujícího hladinu vápníku a fosforu)
- vysoká hladina laktátdehydrogenázy (enzymu) v krvi
- známky nízké hladiny cukru v krvi: pocit na zvracení, pocení, slabost, závratě, třes, bolest hlavy
- dehydratace
- abnormální hladina tuku v krvi
- mimovolní třes (tremor)
- potíže se soustředěním
- nepříjemný a abnormální pocit při dotyku (dysestezie)
- slabost (únava)
- pocit necitlivosti nebo brnění v prstech na ruce a nohou (periferní neuropatie)
- ochrnutí některého svalu v obličeji
- červená skvrna v očním bělmu způsobená prasklými krevními cévami (spojivkové krvácení)
- krv v očích (oční krvácení)
- podráždění očí
- známky srdečního záchvatu (infarktu myokardu): náhlá a silná bolest na hrudi, únava, nepravidelný srdeční tep
- známky srdečního šelestu: únava, nepříjemné pocity na hrudi, točení hlavy, bolest na hrudi, bušení srdce

- plísňová infekce nohou
- známky srdečního selhání: dušnost, potíže s dýcháním vleže, otoky chodidel nebo nohou
- bolest za hrudní kostí (perikarditida)
- známky hypertenzní krize: silná bolest hlavy, závratě, pocit na zvracení (nauzea)
- bolest a slabost nohou způsobená chůzí (intermitentní klaudikace)
- známky zúžení tepen končetin: možný vysoký krevní tlak, bolestivé křeče v jedné nebo obou kyčlích, stehnech nebo lýtkových svalech po určitých činnostech, jako je chůze nebo chůze do schodů, necitlivost nebo slabost nohou
- modřiny (bez zjevné příčiny)
- tukové usazeniny v tepnách, které mohou způsobit ucpání (arterioskleróza)
- známky nízkého krevního tlaku (hypotenze): točení hlavy, závratě nebo mdloby
- známky plicního edému: dušnost
- známky pleurálního výpotku: nahromadění tekutiny mezi vrstvami tkáně, které vyplňují prostor mezi plícemi a hrudní dutinu (což, pokud je závažné, může snížit schopnost srdce pumpovat krev), bolest na hrudi, kašel, škytavka, zrychlené dýchání
- známky intersticiálního plicního onemocnění: kašel, potíže s dýcháním, bolestivé dýchání
- známky pleurické bolesti: bolest na hrudi
- známky zánětu pohrudnice: kašel, bolestivé dýchání
- chrapot
- známky plicní hypertenze: vysoký krevní tlak v plicních tepnách
- sípot
- citlivé zuby
- známky zánětu dásní (gingivitidy): krvácení z dásní, citlivé nebo zvětšené dásně
- vysoká hladina močoviny v krvi (funkce ledvin)
- změna krevních bílkovin (nízká hladina globulinů nebo přítomnost paraproteinu)
- vysoká hladina nekonjugovaného bilirubinu v krvi
- vysoká hladina troponinů v krvi

#### **Některé nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)**

- zarudnutí a/nebo otoky a případně olupování kůže na dlaních a ploskách nohou (takzvaný syndrom ruka-noha)
- bradavice v ústech
- pocit tvrdnutí nebo ztuhlosti v prsou
- zánět štítné žlázy (tyreoiditida)
- podrážděná nebo depresivní nálada
- známky sekundární hyperparatyreózy: bolest kostí a kloubů, nadměrné močení, bolest břicha, slabost, únava
- známky zúžení tepen v mozku: částečná nebo úplná ztráta zraku, dvojité vidění, vertigo (pocit točení), necitlivost nebo brnění, ztráta koordinace, závratě nebo zmatenost
- otok mozku (možná bolest hlavy a/nebo změny duševního stavu)
- známky zánětu zřetivého nervu: rozmazané vidění, ztráta zraku
- známky srdeční dysfunkce (snížená ejekční frakce): únava, nepříjemné pocity na hrudi, točení hlavy, bolest, bušení srdce
- nízká nebo vysoká hladina inzulínu v krvi (hormonu regulujícího hladinu cukru v krvi)
- nízká hladina inzulínu C-peptidu v krvi (funkce slinivky břišní)
- náhlá smrt

#### **Následující další nežádoucí účinky byly hlášeny s četností není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):**

- známky srdeční dysfunkce (komorová dysfunkce): dušnost, pocit tělesné únavy v klidu, nepravidelný srdeční tep, nepříjemné pocity na hrudi, točení hlavy, bolest, bušení srdce, nadměrné močení, otoky nohou, kotníků a břicha.

## Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak Tasignu uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo má viditelné známky porušení.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Tasigna obsahuje

- Léčivou látkou je nilotinibum.
- Jedna 50mg tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 50 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).  
Dalšími složkami jsou:  
Obsah tobolky: Monohydrát laktosy, krosповidon typ A, poloxamer 188, koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát  
Složení tobolky: Želatina, oxidu titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172)  
Potisk tobolky: Šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol a koncentrovaný roztok amoniaku
- Jedna 150mg tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 150 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).  
Dalšími složkami jsou:  
Obsah tobolky: Monohydrát laktosy, krosповidon typ A, poloxamer 188, koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát  
Složení tobolky: Želatina, oxidu titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172)  
Potisk tobolky: Šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), butanol, propylenglykol, bezvodý ethanol, isopropylalkohol a koncentrovaný roztok amoniaku
- Jedna 200mg tvrdá tobolka obsahuje nilotinibum 200 mg (jako nilotinibi hydrochloridum monohydricum).  
Dalšími složkami jsou:  
Obsah tobolky: Monohydrát laktosy, krosповidon typ A, poloxamer 188, koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát  
Složení tobolky: Želatina, oxidu titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172)  
Potisk tobolky: Šelak (E 904), bezvodý ethanol, isopropylalkohol, butanol, propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, hydroxid draselný a červený oxid železitý (E 172)

### **Jak Tasigna vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Tasigna 50 mg je dodáván jako tvrdé tobolky. Tvrdé tobolky jsou červené/světle žluté. Na každé tvrdé tobolce je černý potisk („NVR/ABL“).

Přípravek Tasigna 150 mg je dodáván jako tvrdé tobolky. Tvrdé tobolky jsou červené. Na každé tvrdé tobolce je černý potisk („NVR/BCR“).

Přípravek Tasigna 200 mg je dodáván jako tvrdé tobolky. Tvrdé tobolky jsou světle žluté. Na každé tvrdé tobolce je červený potisk („NVR/TKI“).

Přípravek Tasigna 50 mg je dostupný v balení obsahující 120 tvrdých tobolek (3 balení po 40).

Přípravek Tasigna 150 mg tvrdé tobolky je dostupný v baleních obsahujících 28 nebo 40 tvrdých tobolek a ve vícečetných baleních 112 tvrdých tobolek (obsahujících 4 krabičky, každá obsahuje 28 tvrdých tobolek), 120 tvrdých tobolek (obsahujících 3 krabičky, každá obsahuje 40 tvrdých tobolek) nebo 392 tvrdých tobolek (obsahujících 14 krabiček, každá obsahuje 28 tvrdých tobolek).

Přípravek Tasigna 200 mg tvrdé tobolky je dostupný v pouzdře obsahujících 28 tvrdých tobolek a v krabičce obsahující 28 nebo 40 tvrdých tobolek. Tasigna je také dostupná ve vícečetných baleních po 112 tvrdých tobolekách (skládající se ze 4 pouzder, z nichž každá obsahuje 28 tvrdých tobolek), 112 tvrdých tobolek (obsahujících 4 krabičky, každá obsahuje 28 tvrdých tobolek), 120 tvrdých tobolek (obsahujících 3 krabičky, každá obsahuje 40 tvrdých tobolek ) nebo 392 tvrdých tobolek (obsahujících 14 krabiček, z nichž každá obsahuje 28 tvrdých tobolek).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.