Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/127/tasigna-200-mg-112-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L01XE08

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TASIGNA 200 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :
Nilotinib hidroklorür (monohidrat olarak) 200 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat 156.11 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.
Üzerinde boylamasına kırmızı renkli "NVR/TKI" baskısı olan 0 boyutunda açık sarı opak sert jelatin kapsül içerisinde beyaz ila hafif sarımsı toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TASIGNA,
- İmatinib tedavisi altında 3.ayda objektif hematolojik kriterlerle hastalığı ilerleme gösteren kronik faz KML (kronik myeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde,
- İmatinib tedavisi altında 6.ayda tam hematolojik yanıt alınamayan ya da hiçbir sitogenetik yanıt alınamayan kronik faz KML (kronik myeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde,
- İmatinib tedavisi altında 12.ayda kısmi sitogenetik yanıt alınamayan (Ph+ ≥ %35) kronik faz KML (kronik myeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde,
- İmatinib tedavisi altında ciddi (Grade 3/4 hepatik, cilt veya hematolojik) toksisite gösteren kronik ve akselere faz KML (kronik myeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde,
- İmatinib tedavisi altında akselere faza giren KML (kronik myeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde,
- İmatinib tedavisi altında ek sitogenetik anomaliler geliştiren KML (kronik myeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde,
- İmatinib tedavisi altında tam hematolojik ya da tam sitogenetik yanıtın kaybı veya mutasyon (T315I hariç) gelişimi olan KML (kronik myeloid lösemili) yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, KML hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji :

TASIGNA'nın önerilen dozu, günde iki kez 400 mg'dır.

Klinik olarak endike olduğu takdirde, TASIGNA eritropoietin ya da G-CSF gibi hematopoietik büyüme faktörleriyle kombinasyon halinde verilebilir. Klinik olarak endike olduğu takdirde, TASIGNA hidroksiüre ya da anagrelid ile birlikte verilebilir .

Uygulama sıklığı ve süresi:

TASIGNA günde iki kez yaklaşık 12 saat aralarla aç karnına alınmalıdır. Tedavi, hastaya faydalı olduğu sürece devam ettirilmelidir .

Uygulama şekli :

Sadece ağızdan kullanım içindir. Kapsüller suyla yutulmalıdır. İlaç alınmadan en az 2 saat öncesine kadar ve ilaç alındıktan sonra en az 1 saat herhangi bir gıda tüketilmemelidir

Doz ayarlamaları ya da doz değişiklikleri :

Temelde yatan lösemi ile ilişkili olmayan hematolojik toksisiteler (nötropeni, trombositopeni) nedeniyle, TASIGNA tedavisinin geçici olarak kesilmesi ve/veya dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. Tablo 1).

Tablo 1: Nötropeni ve Trombositopeni için Doz Ayarlamaları

Kronik Faz ya da akselere Faz KML'de günde iki kez 400 mg'lık dozda	(ANC)* < 0.5 x 10^9/L ve/veya trombosit sayısı < 50 x 10^9/L	1. TASIGNA tedavisi kesilir ve kan sayımları izlenir. 2. ANC > 0.5 x 10^9/L ve/veya trombosit sayımı > 50 x 10^9/L ise, önceki dozda, tedaviye yeniden başlanır. (2 haftadan kısa sürede bu değerlere ulaşılırsa aynı dozla tedaviye devam edilir.) 3. Kan sayımları düşük seyrettiği takdirde, ilaç dozunun 400 mg günde bir kez'e indirilmesi gerekebilir.

*ANC : Mutlak nötrofil sayısı

Klinik olarak anlamlı, orta dereceli ya da şiddetli hematolojik olmayan toksisite geliştiği takdirde tedaviye ara verilmesi gerekmekle birlikte, toksisite ortadan kalktıktan sonra tedaviye günde bir kez 400 mg'lık dozda devam edilebilir. Klinik açıdan uygunsa, dozun yeniden günde iki kez 400 mg'a çıkarılması düşünülmelidir.

Serum lipaz düzeylerinde artış gözlenmiştir. Derece 3 ya da 4 lipaz yükselmeleri için, dozlar günde bir kez 400 mg'a indirilmelidir veya kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8.) .

Bilirubin ve hepatik transaminazlarda yükselme: Derece 3 ya da 4 bilirubin yükselmeleri için, dozlar günde bir kez 400 mg'a indirilmelidir veya kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8.). Ayda bir kez veya klinik olarak uygun olduğu durumlarda bilirubin ve serum hepatik transaminazlar ölçülmelidir.

Bir dozun atlanması durumunda, hasta ilave bir doz almayıp, reçete edilen bir sonraki doz ile devam etmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda klinik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Klinik çalışmalara, serum kreatinin konsantrasyonu normal aralığın üst sınırının (1.2 mg/dl) 1.5 mislinden fazla olan hastalar dahil edilmemiştir.

Nilotinib ve metabolitleri böbrekler aracılığıyla atılmadığı için, böbrek yetmezliği olan hastalarda toplam vücut klerensinde bir azalma beklenmemektedir .

TASIGNA karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Klinik çalışmalara ALT (40 U/L) ve/veya AST (40 U/L) düzeyi normal aralığın üst sınırının 2.5 mislinden fazla (ya da hastalığa bağlı ise 5 mislinden fazla) ya da toplam bilirubin (1.2 mg/dl) düzeyi normal aralığın üst sınırının 1.5 mislinden fazla olan hastalar dahil edilmemiştir. Nilotinib çoğunlukla karaciğer aracılığıyla metabolize edilmektedir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kalp rahatsızlıkları:
Klinik çalışmalara klinik olarak anlamlı kalp sendromları (örneğin; tam sol dal bloğu, stabil olmayan anjina, kontrol edilmeyen konjestif kalp yetmezliği ya da yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü) olan hastalar dahil edilmemiştir. Kalp rahatsızlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
18 yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlarda klinik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Klinik çalışmalara katılan deneklerin yaklaşık %30'unu 65 yaş ve üzeri hastalar oluşturmuştur. 18 ila 65 yaş arası yetişkinlere kıyasla 65 yaş ve üzeri hastalarda güvenlilik ve etkinlik açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

TASIGNA, nilotinibe ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

TASIGNA QT intervalini uzatmaktadır. TASIGNA kullanımı ile ani ölüm vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle TASIGNA, hipokalemi, hipomagnezemi veya uzun QT sendromlu hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

QT Uzaması:
İn vitro veriler nilotinibin kardiyak ventriküler repolarizasyonu (QT aralığı) uzatma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir. Imatinibe karşı dirençli ve intolore, kronik ve akselere faz KML hastalarında gerçekleştirilen Faz II çalışmasında, kararlı durumda zaman ortalamalı QTcF aralığı açısından başlangıca göre ortalama değişim sırasıyla 6 ve 8 milisaniye olarak ölçülmüştür. Bu hastaların %1'inden azında 500 milisaniyenin üzerinde bir QTcF gözlenmiştir .

Hastalardakilere benzer maruziyetlerin gözlendiği bir sağlıklı gönüllü çalışmasında, başlangıca göre plasebonun çıkarıldığı ortalama QTcF değişimi 7 milisaniye (CI±4 milisaniye) olarak bulunmuştur. Hiçbir denekte 450 milisaniyenin üzerinde bir QTcF gözlenmemiştir. İlave olarak, çalışma sırasında klinik olarak anlamlı bir aritmi vakası meydana gelmemiştir. Özellikle de, hiçbir torsade de pointes (geçici ya da uzun süreli) epizodu gözlenmemiştir .

TASIGNA, QTc uzaması gelişmiş ya da gelişme olasılığı taşıyan hastalarda reçetelenmemelidir. Bu hastalar arasında hipokalemi ya da hipomagnezemili hastalar, konjenital uzun QT sendromu olan, anti-aritmik ilaçlar ya da QT uzamasına yol açan diğer ilaçları kullanan ya da kümülatif yüksek-doz antrasiklin tedavisi gören hastalar yer almaktadır. TASIGNA uygulamasına başlamadan önce hipokalemi ya da hipomagnezemi düzeltilmelidir .

TASIGNA besinlerle ve/veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve/veya QT'yi uzatma potansiyeli olduğu bilinen tıbbi ürünlerle birlikte yanlış biçimde alındığında QT aralığı anlamlı ölçüde uzar. Bu nedenle, besinlerle birlikte uygulamaktan ve güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve/veya QT'yi uzatma potansiyeli olduğu bilinen tıbbi ürünlerle birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5). Hipokalemi ve hipomagnezeminin varlığı da bu etkiyi arttırabilir (bkz. Bölüm 4.2).

QT aralığında uzama görülen veya uzama riski olan aşağıdaki hastalarda TASIGNA kullanılmamalıdır.

- **uzun QT sendromu olanlar,**
- **yakın zamanda myokardiyal enfarktüs geçirenler, konjestif kalp yetmezliği, kararsız anjina veya klinik olarak anlamlı bradikardisi olanlar,**
- **antiaritmik ürünlerin veya QT aralığının uzamasına neden olan diğer ürünlerin alınması.**

QTc aralığının etkilenip etkilenmediğinin yakından takip edilmesi önerilir. Nilotinib başlamadan önce bazal ve başladıktan sonra 2 haftada bir en az 2 kez daha EKG çekilmesi tavsiye edilir. TASIGNA uygulamasına başlanmadan önce

hipokalemi veya hipomagnazemi düzeltilmeli ve tedavi sırasında periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Miyelosupresyon:
TASIGNA tedavisinin trombositopeni, nötropeni ve anemi ile ilişkisi olabilir (Ulusal kanser enstitüsü, Genel toksisite kriteri Derece 3/4). Akselere Faz (AF) KML hastalarında bu durumlar daha sık meydana gelmektedir. Tedavinin ilk 2 ayı süresince 2 haftada bir ve daha sonra ayda bir ya da klinik olarak endike olduğu şekilde tam kan sayımı yapılmalıdır. Miyelosupresyon genellikle geri dönüşümlü olup, çoğunlukla tedaviye geçici olarak ara verilerek ya da doz azaltılarak kontrol altına alınmıştır (Bkz. Bölüm 4.2.).

Ani Ölüm:
Kalp hastalığı öyküsü veya anlamlı kardiyak risk faktörleri bulunan, TASIGNA kullanan hastalarda nadiren (%0.1-1) ani ölüm vakaları görülmüştür. Bu hastalarda sıklıkla altta yatan maligniteye ek olarak komorbiditelerin de mevcut olduğu görülmüş ve eş zamanlı ilaç kullanımı tespit edilmiştir. Ventriküler repolarizasyon anomalilerinin de katkı sağlayan faktörler olabileceği düşünülmüştür.

İlaç Etkileşimleri:
TASIGNA'nın güçlü CYP3A4 inhibitörleri (yalnızca bu ilaçlarla sınırlı olmamak üzere ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, moksifloksasin, klaritromisin, telitromisin, ritonavir dahil) ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bu ilaçlardan herhangi biriyle tedavi gerekli olduğunda, mümkünse TASIGNA tedavisine ara verilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

TASIGNA tedavisine geçici olarak ara verilmesi mümkün değilse, hastanın QT aralığının uzaması açısından yakından izlenmesi gereklidir (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.5. ve Bölüm 5.2.).

Gastrik asit sekresyonunun baskılanması nilotinibe maruziyeti azaltabilir. Bu nedenle, TASIGNA'nın antiasitler, H_2 blokörleri veya proton pompası inhibitörleri ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Besin Etkisi:
Nilotinibin biyoyararlanımı gıdalarla artmaktadır. TASIGNA yemekle birlikte değil, öğünden 2 saat sonra alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2., Bölüm 4.5). Doz alındıktan sonra en az bir saat yemek yenmemelidir. Greyfurt suyu ya da CYP3A4'ü inhibe ettiği bilinen diğer besinler tüketilmemelidir .

Karaciğer Yetmezliği:
TASIGNA karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Klinik çalışmalara ALT ve/veya AST düzeyi normal aralığın üst sınırının 2.5 mislinden fazla (ya da hastalığa bağlı ise 5 mislinden fazla) ya da toplam bilirubin düzeyi normal aralığın üst sınırının 1.5 mislinden fazla olan hastalar dahil edilmemiştir. Klinik çalışmalarda, hastalarda gözlenen bilirubin ve hepatik transaminaz laboratuvar anormalliklerinin çoğu, dozun azaltılmasını ya da doza ara verilmesini gerektirmeyen düşük dereceli bir toksisite ortaya koymuştur. Yalnızca bir hastada yükselmiş serum bilirubin düzeyine bağlı olarak tedavi kesilmiştir (%0.3). Nilotinib çoğunlukla karaciğer aracılığıyla

metabolize edilmektedir. TASIGNA karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Serum Lipaz :
Serum lipaz düzeylerinde yükselme gözlenmiştir. Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. Bu yükselmelerin az bir bölümünün karın ağrısı ya da pankreatit gibi klinik semptomlarla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Serum lipaz düzeyindeki bu artışlar hiçbir hastada tedavinin sonlandırılmasına yol açmamıştır. Genel olarak bu bulgu, dozun azaltılması ya da doza ara verilmesi gerekmeksizin hastaların çoğunda klinik olarak tedavi edilebilmiştir.

Elektrolit Anormallikleri:
TASIGNA uygulamasına başlanmadan önce hipokalemi veya hipomagnazemi düzeltilmeli ve tedavi sırasında periyodik olarak kontrol edilmelidir. Hipokalemi ve hipomagnezemisi olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Sıvı retansiyonu:
TASIGNA kullanan hastaların %1'inde sıvı retansiyonu komplikasyonlarının yanı sıra plevral ve perikardiyal efüzyonlar gözlenmiştir. Bu nedenle, bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Laktoz :
Kapsüller laktoz içerdiği için, nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nilotinibin serum konsantrasyonlarını arttırabilecek aktif maddeler :
Nilotinib çoğunlukla karaciğerde metabolize edilmekte olup, ayrıca çoklu ilaç dışarı atım pompası, P-glikoprotein (Pgp) için de bir substrattır. Bu nedenle, sistemik olarak emilen nilotinibin absorpsiyonu ve takiben eliminasyonu CYP3A4 ve/veya Pgp üzerinde etkisi olan ilaçlardan etkilenebilir. Sağlıklı deneklerde güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazol ile birlikte uygulandığında nilotinibin biyoyararlanımı 3 misli artmıştır. Bu nedenle güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, klaritromisin ve telitromisin dahil olmakla birlikte bunlarla sınırlı değildir) ile eş zamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2.ve Bölüm 4.4.). CYP3A4 inhibisyonuna yol açmayan ya da minimum düzeyde yol açan alternatif ilaçlarla eşzamanlı tedavi düşünülmelidir.

Nilotinibin serum konsantrasyonlarını azaltabilecek aktif maddeler :
CYP3A4 aktivitesini indükleyen ilaçlar nilotinibin metabolizmasını artırmak suretiyle plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. CYP3A4'ü indükleyen ilaçların (örneğin; fenitoin, rifampisin, karbamazepin, fenobarbital ve St. John's Wort) eşzamanlı kullanımı nilotinibe olan maruziyeti azaltabilir. CYP3A4 indükleyicilerinin endike olduğu hastalarda, nispeten düşük bir indüksiyon potansiyeline sahip alternatif ajanların kullanımı düşünülmelidir .

Sistemik konsantrasyonları nilotinib tarafından değiştirilebilecek aktif maddeler :
Nilotinib CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ve CYPD6'nın in vitro olarak yarışmalı inhibitörü olup, bu enzimler tarafından elimine edilen ilaçların serum konsantrasyonlarını artırabilmektedir. Ayrıca, TASIGNA'nın sağlıklı deneklerde midazolam ile tek doz olarak uygulanması midazolam maruziyetini %30 oranında artırmıştır. TASIGNA bu enzimlerin dar bir terapötik indekse sahip substratları [örneğin ergo alkaloidleri(ergotamin, dihidroergotamin)] ile birlikte kullanılırken, dikkatli olunmalıdır. Varfarin CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından metabolize edildiği için, dikkatle verilmelidir. Antikoagülasyon için diğer ilaçlar düşünülmelidir.

Anti-aritmik ilaçlar ve QT uzamasına neden olabilecek diğer aktif maddeler :
Nilotinib, amiodaron, disopramid, prokainamid, kinidin ve sotalol gibi anti-aritmik ilaçlar ve klorokin, halofantrin, klaritromisin, haloperidol ve metadon gibi QT uzamasına yol açabilecek diğer ilaçları kullanan hastalar da dahil olmak üzere QT uzaması gözlenen ya da gözlenebilecek hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Serum konsantrasyonlarını etkileyebilecek diğer etkileşmeler :
TASIGNA'nın emilimi, yemekle birlikte alındığında artarak, daha yüksek bir serum konsantrasyonuna yol açmaktadır (Bkz. Bölüm 4.2., Bölüm 4.4. ve Bölüm 5.2). TASIGNA yemekle birlikte değil, öğünden 2 saat sonra alınmalıdır. Doz alındıktan sonra en az bir saat yemek yenmemelidir. Greyfurt suyu ya da CYP3A4'ü inhibe ettiği bilinen diğer besinler tüketilmemelidir .

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Nilotinib'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TASIGNA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, TASIGNA tedavisi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi
Nilotinib'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.TASIGNA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Nilotinibin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, nilotinibin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup

durdurulmayacağına ya da TASIGNA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TASIGNA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Kadınlar, TASIGNA tedavisi sırasında emzirmemelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite
İnsanlar için önerilen dozun yaklaşık 5 misli olan test edilen en yüksek doza kadar, erkek ya da dişi sıçanlarda sperm miktarı/motilitesi ve doğurganlık üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. TASIGNA kullanan, cinsel olarak aktif erkek ya da kadın hastalar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (Bkz. Bölüm 5.3) .

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nilotinibin araç ve makine kullanma etkisini inceleyen herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Baş dönmesi, görme bozukluğu ya da güvenli taşıt kullanma ya da makine kullanma yeteneği üzerinde potansiyel bir etkiye sahip diğer istenmeyen yan etkiler yaşayan hastalar, bu yan etkiler devam ettiği sürece bu aktiviteleri gerçekleştirmemelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki veriler, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada 438 hastada gözlenen TASIGNA maruziyetini yansıtmaktadır. Kesme noktasında, kronik fazdaki KML hastalarının %46'sı 6 ila 12 ay ve %18'i 12 ayın üzerinde bir maruziyet süresi yaşamış; akselere fazdaki KML hastalarının %62'si 3 ila 12 ay ve %10'u 12 ayın üzerinde bir maruziyet süresi yaşamıştır. Tedavi günde iki kez 400 mg'lık dozda uygulanmıştır. Bu KML-KF (Kronik Faz) ve KML-AF (Akselere Faz) hastaları için ortalama maruziyet süresi sırasıyla 245 (1 ila 502) ve 138 (2 ila 503) gün olarak belirlenmiştir .

En sık olarak gözlenen hematolojik olmayan ilaca bağlı advers olaylar arasında döküntü, kaşıntı, bulantı, baş ağrısı, yorgunluk, kabızlık ve diyare yer almıştır. Bu advers olayların çoğu hafif ila orta dereceli bir şiddet ortaya koymuştur. Kemik ağrısı, artralji, kas spazmları ve periferik ödem daha nadir gözlenmiş ve yine hafif ila orta dereceli bir şiddet ortaya koymuştur. Nedensellikten bağımsız olarak, KF hastalarının %16'sında ve AF hastalarının %14'ünde advers olaylara bağlı olarak tedavi sonlandırılmıştır .

Tedavi sırasında ortaya çıkan hematolojik toksisiteler arasında trombositopeni (%27), nötropeni (%15) ve anemi (%13) yer almıştır. TASIGNA kullanan hastaların %1'inde sıvı retansiyonu komplikasyonlarının yanı sıra plevral ve perikardiyal efüzyonlar meydana gelmiştir. Hastaların %1'inde konjestif kalp yetmezliği gözlenmiştir. Hastaların %3'ünde gastrointestinal kanama ve %1'inde santral sinir sistemi (SSS) kanaması bildirilmiştir.

Hastaların %1'inden azında, 500 milisaniyenin üzerinde bir QTcF gözlenmiştir. Torsade de pointes (geçici ya da uzun süreli) epizodu gözlenmemiştir .

TASIGNA ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların en az %5'inde bildirilen hematolojik olmayan advers reaksiyonlar (laboratuar anormallikleri hariç) Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bu olaylar, aşağıdaki sistem kullanılarak, en sık gözlenen ilk sırada yer almak üzere görülme sıklıklarına göre sıralanmıştır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: Advers Reaksiyonlar (tüm hastaların ≥ % 5'i, N=438)

Sistem Organ Sınıfı	**Sıklık**	**Advers Reaksiyon**	**Tüm dereceler**	**Derece ¾**	**Kronik Faz Derece ¾**	**Akselere Faz Derece ¾**
			%	**%**	**%**	**%**
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Anoreksi	5	0	0	0
Sinir sistemi hastalıkları	Çok Yaygın	Baş ağrısı	15	1	2	≤1
Gastrointestinal sistem hastalıkları	Çok Yaygın	Bulantı	19	≤1	≤1	≤1
	Çok Yaygın	Kabızlık	11	0	0	0
	Çok Yaygın	Diyare	10	2	2	≤1
	Yaygın	Kusma	9	≤1	≤1	0
	Yaygın	Karın ağrısı	5	≤1	<1	≤1
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok Yaygın	Döküntü	26	1	≤1	0
	Çok Yaygın	Kaşıntı	22	≤1	<1	0
	Yaygın	Alopesi	7	0	0	0
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Miyalji	8	≤1	≤1	≤1
	Yaygın	Artralji	6	≤1	≤1	0
	Yaygın	Kas spazmları	6	0	0	0
	Yaygın	Kemik ağrısı	6	≤1	≤1	0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Çok Yaygın	Yorgunluk	16	≤1	≤1	≤1
	Yaygın	Asteni	6	0	0	0
	Yaygın	Periferik ödem	5	0	0	0

Klinik çalışmalardan elde edilen ilave veriler
Aşağıdaki advers olaylar, TASIGNA ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda %5'den düşük bir sıklıkta bildirilmiştir (çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor kategorisindedir). Laboratuar anormallikleri için, Tablo 2'ye dahil edilmeyen çok yaygın olaylar da (≥1/10) bildirilmektedir. Bu advers reaksiyonlar, klinik anlamlılığa dayalı olarak dahil edilmiş ve her bir kategoride azalan bir sıklık sırasına göre listelenmiştir .

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan: Pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, gastroenterit, farenjit.
Sıklığı bilinmeyen: sepsis, bronşit, herpes simplex, kandidiyazis.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: ateşli nötropeni, pansitopeni.
Sıklığı bilinmeyen: trombositemi, lökositoz.

Endokrin hastalıkları
Yaygın olmayan: hipertiroidizm.
Sıklığı bilinmeyen: hipotiroidizm, tiroidit.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperglisemi.
Yaygın olmayan: hipokalemi, hiponatremi, hipokalsemi, hipofosfatemi, dehidratasyon, iştahta azalma, iştahta artış.
Sıklığı bilinmeyen: diyabet, hiperkalsemi, hiperfosfatemi.

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: uykusuzluk.
Yaygın olmayan: depresyon, anksiyete.
Sıklığı bilinmeyen: konfüzyon durumu, desoryantasyon.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: baş dönmesi, parestezi.
Yaygın olmayan: intrakraniyal kanama, hipoestezi, migren, tremor, hiperastezi.
Sıklığı bilinmeyen: beyin ödemi, bilinç kaybı, periferik nöropati, optik nörit.

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: göz kanaması, görme keskinliğinde azalma, konjonktivit, göz tahrişi, gözde kuruluk, periorbital ödem.
Sıklığı bilinmeyen: papilla ödemi, diplopi, bulanık görme, gözde şişme, fotofobi, blefarit, göz ağrısı.

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi.
Sıklığı bilinmeyen: işitme bozukluğu, kulak ağrısı.

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: elektrokardiyogramda QT uzaması, çarpıntı.
Yaygın olmayan: kalp yetmezliği, anjina pektoris, atriyal fibrilasyon, perikardiyal efüzyon, koroner arter hastalığı, kardiyomegali, üfürüm, bradikardi.
Sıklığı bilinmeyen: miyokard infarktüsü, perikardit, ventriküler fonksiyon bozukluğu, kalp çarpıntısı, ekstrasistol.

Vasküler hastalıklar
Yaygın: yüz kızarıklığı, hipertansiyon.
Yaygın olmayan: hipertansif kriz, hematom.
Sıklığı bilinmeyen: hemorajik şok, hipotansiyon, tromboz.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: dispne, eforlu dispne, öksürük, disfoni.
Yaygın olmayan: pulmoner ödem, plevral efüzyon, interstisyel akciğer hastalığı, plevra ağrısı, burun kanaması, yutak-gırtlak ağrısı, plörezi, boğaz tahrişi.
Sıklığı bilinmeyen: pulmoner hipertansiyon.

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: karında rahatsızlık, hazımsızlık, gaz.
Yaygın olmayan: Karında şişkinlik, gastrointestinal kanama, pankreatit, gastroözofageal reflü, melena, ağız ülserasyonu, stomatit, ağız kuruluğu.
Sıklığı bilinmeyen: gastrik ülser, gastrointestinal ülser perforasyonu, retroperitoneal kanama, hematemez, ülseratif özofajit, subileus.

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın olmayan: hepatit.
Sıklığı bilinmeyen: hepatotoksisite, hepatomegali, sarılık.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: gece terlemeleri, hiperhidroz, egzema, ürtiker, eritem, kuru cilt.
Yaygın olmayan: eksfolyatif döküntü, ekimoz, yüzde şişme.
Sıklığı bilinmeyen: eritema nodosum, deri ülseri, peteşi, fotosensitivite.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: kas-iskelet göğüs ağrısı, kas-iskelet ağrısı.
Yaygın olmayan: kas zayıflığı.
Sıklığı bilinmeyen: artrit, eklem şişkinliği.

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın olmayan: dizüri, idrar sıkışması, noktüri, pollakiüri.
Sıklığı bilinmeyen: böbrek yetmezliği, hematüri, üriner enkontinans.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: meme ağrısı, erektil fonksiyon bozukluğu, jinekomasti.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: pireksi.
Yaygın olmayan: grip benzeri hastalık, göğüs ağrısı, titremeler, yüzde ödem, yerçekimine bağlı ödem, kırıklık.

Araştırmalar
Çok yaygın:
Lipaz düzeyinde artış.
Yaygın:
Kan amilaz düzeyinde artış, alanin aminotransferaz düzeyinde artış, aspartat aminotransferaz düzeyinde artış, kan bilirubin düzeyinde artış, kan alkalin fosfataz düzeyinde artış, gama-glutamiltransferaz düzeyinde artış, kan kreatinin fosfokinaz düzeyinde artış, kan glukoz düzeyinde artış, vücut ağırlığında artış, vücut ağırlığında düşüş.
Yaygın olmayan:
Kan laktat dehidrojenaz düzeyinde artış, kan glukoz düzeyinde azalma, kan kreatinin düzeyinde artış, kan üre düzeyinde artış. Sıklığı bilinmeyen: troponin düzeyinde artış, kan potasyumu düzeyinde azalma, kanda konjuge olmayan bilirubin düzeyinde artış.

Rutin hematolojik ya da biyokimyasal laboratuar değerlerindeki klinik olarak anlamlı ya da şiddetli anormallikler Tablo 3'de gösterilmiştir:

Tablo 3: Derece 3/4 Laboratuar Anormallikleri

	KML-KF N=318 % Derece 3/4	**KML-AF N=120 % Derece 3/4**
Hematolojik Parametreler		
-Nötropeni	%28	%37
-Trombositopeni	%28	%37
-Anemi	%8	%23
Biyokimyasal Parametreler		
-Yükselmiş kreatinin	<%1	0
-Yükselmiş lipaz	%15	%17
-Yükselmiş SGOT (AST)	%1	<%1
-Yükselmiş SGPT (ALT)	%4	%2
-Hipofosfatemi	%10	%10
-Yükselmiş Bilirubin (toplam)	%9	%10

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Doz aşımı durumunda, hasta gözlem altında tutulmalı ve uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Protein-tirozin kinaz inhibitörü
ATC Kodu: L01XE08

Etki mekanizması:
TASIGNA, hem hücre dizilerinde hem de Philadelphia-kromozomu pozitif primer lösemi hücrelerinde, Bcr-Abl onkoproteininin Abl tirozin kinaz aktivitesinin güçlü bir inhibitörüdür. İlaç, ATP bağlanma yerine son derece yüksek bir afinite ile bağlanarak, vahşi-tip Bcr-Abl'yi güçlü bir şekilde inhibe etmekte ve Bcr-Abl'nin imatinibe karşı dirençli 32/33 mutant formuna karşı etkinlik sağlamaktadır. Bu biyokimyasal etkinliğin bir sonucu olarak, nilotinib KML hastalarından alınan Philadelphia-kromozomu pozitif primer lösemi hücrelerinde ve hücre dizilerinde selektif olarak proliferasyonu inhibe etmekte ve apopitozu indüklemektedir. KML sıçan modellerinde, nilotinib monoterapi olarak oral uygulamayı takiben tümör yükünü azaltmakta ve sağ kalımı uzatmaktadır.

TASIGNA'nın, KML tedavisi için önerilen terapötik dozlarda oral uygulamayı takiben elde edilen aralıktaki konsantrasyonlarda inhibe ettiği PDGF, Kit ve Efrin reseptör kinazları dışında, Src de dahil olmak üzere incelenen diğer protein kinazların çoğuna karşı hiçbir etkisi yoktur ya da çok küçük bir etkisi vardır (Bkz. Tablo 4).

Tablo 4: Nilotinibin Kinaz Profili (Fosforilasyon IC_{50} nM)

Bcr-Abl	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinik Çalışmalar :

TASIGNA'nın imatinibe karşı dirençli ya da tolere edemeyen KML hastalarındaki etkinliğini tayin etmek için, kronik ve akselere faz hastalık için farklı tedavi gruplarını kapsayan, açık etiketli, çok merkezli bir Faz II çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışma hala devam etmektedir. Etkinlik için, çalışmaya alınan 280 KF hastası ve 96 AF hastası baz alınmıştır. Bu hastalar için sırasıyla 261 ve 191 günlük bir ortama tedavi süresi uygulanmıştır (bkz. Tablo 5). Yeterli bir yanıta ya da hastalığın ilerlemesine ilişkin bir kanıt olmadığı sürece, TASIGNA sürekli olarak uygulanmıştır (alındıktan sonra en az bir saat yemek yenmemek üzere, günde 2 kez yemekten 2 saat sonra). Dozun günde iki kez 600 mg'a kadar çıkarılmasına izin verilmiştir.

Tablo 5: TASIGNA ile Maruziyet Süresi

	Kronik Faz N = 280	Akselere Faz N = 96
Gün olarak ortalama tedavi süresi (25.–75. yüzdelik değer)	261 (164-346)	191 (89-278)

İmatinibe karşı direnç gelişimi, tam hematolojik yanıt (3 ayda), sitogenetik yanıt (6 ayda) ya da majör sitogenetik yanıt (12 ayda) elde edememe ya da hastalığın

geçmişteki bir sitogenetik ya da hematolojik yanıttan sonra ilerleme göstermesini kapsamıştır. İmatinibe karşı intolorelik, imatinib tedavisini toksisiteye bağlı olarak bırakan ve çalışmaya girdiği sırada majör sitogenetik yanıt durumunda olmayan hastaları kapsamıştır .

Genel olarak, hastaların %73'ünün imanitibe karşı dirençli, %27'sinin de imatinibi tolere edemediği belirlenmiştir. Hastaların çoğunda, imatinib, hidroksiüre, interferon gibi diğer antineoplastik ajanlarla kapsamlı tedaviyi içeren uzun bir KML geçmişi olup, hastaların bazılarında kök hücre nakli bile başarısız olmuştur (Tablo 6). Önceki en yüksek medyan imatinib dozunun KF hastaları için 600 mg/gün ve AF hastaları için 800 mg/gün olduğu öğrenilmiş ve hastaların %45'i 800 mg/gün'ün üzerinde imatinib dozları kullanmak üzere, tüm hastaların %76'sında geçmişteki en yüksek imatinib dozu 600 mg/gün'ü geçmiştir .

Tablo 6: KML Hastalığı Geçmişine ilişkin Özellikler

	Kronik Faz (n = 280)	Akselere Faz (n = 96)
Ay olarak teşhisten itibaren geçen medyan süre (aralık)	57 (5-275)	73 (2-298)
İmatinib		
Dirençli	194 (%69)	79 (%82)
Majör Sitogenetik Yanıt (MSY) olmaksızın tolere edemeyen	86 (%31)	17 (%18)
Gün olarak imatinib tedavisinin medyan süresi (25. – 75. yüzdelik değer)	973 (503-1,470)	939 (468-1,497)
Geçmiş Hidroksiüre tedavisi	%83	%90
Geçmiş İnterferon tedavisi	%66	%60
Geçmiş organ nakli	%8	%7

KF hastalarındaki primer son nokta, Ph+ hematopoetik hücrelerin Ph+ metafazlarının anlamlı bir azalma göstererek %35'in altına inmesi (kısmi sitogenetik yanıt) ya da eliminasyonu (TSY, tam sitogenetik yanıt) şeklinde tanımlanan majör sitogenetik yanıt (MSY) olarak belirlenmiştir. KF hastalarındaki tam hematolojik yanıt (THY) sekonder bir son nokta olarak değerlendirilmiştir. AF hastaları için, primer son nokta, tam bir hematolojik yanıt, lösemi kanıtının yokluğu ya da kronik faza dönüş olarak tanımlanan hematolojik yanıt (HY) olarak belirlenmiştir.

280 KF hastasında %52'lik MSY oranı elde edilmiştir. Yanıt verenlerin çoğunda, TASIGNA tedavisine başlandıktan sonra 3 ay (medyan 2.8 ay) içerisinde hızlı bir şekilde MSY elde edilmiş ve bu yanıtların uzun süreli olduğu gözlenmiştir (medyan süreye ulaşılmamıştır). Başlangıçta THY gözlenen hastalarda MSY daha hızlı elde edilmiştir (2.8 aya karşı 1 ay). Başlangıçta THY'ı olmayan KF hastalarının %74'ünde THY elde edilmiş ve THY'a kadar olan medyan süre 1 ay olarak belirlenmiş ve medyan THY süresine ulaşılmamıştır .

96 AF hastasında %45'lik bir doğrulanmış HY oranı elde edilmiştir. Yanıt verenlerin çoğunda TASIGNA tedavisiyle erken HY elde edilmiş (medyan 1.0 ay) ve bu yanıtlar uzun süreli olmuştur (medyan süreye ulaşılmamıştır). Hiçbir hasta THY kaybı yaşamamıştır. MSY oranı %30 olarak gözlenmiş ve yanıta kadar olan medyan süre de 2.0 ay olarak belirlenmiştir. 2 tedavi grubuna ait yanıt oranları Tablo 7'de bildirilmektedir.

Tablo 7: KML'de Yanıt

(En iyi Yanıt Oranı)	**Kronik faz**			**Akselere Faz**
	İntolore (n = 86)	**Dirençli (n = 194)**	**Toplam (n = 280**	**Toplam (n=96)**
Hematolojik yanıt (%)				
Genel (%95GA)	-	-	-	45 (35-55)
Tam	90 (78-97)	68 (60-76)	74[1] (67-80)	19
NEL	-	-	-	9
Kronik faza dönüş	-		-	17
Sitogenetik yanıt (%)				
Majör (%95 GA)	55 (44-65)	51 (43-58)	52 (46-58)	30 (21-40)
Tam	41	31	34	16
Kısmi	14	19	18	15

NEL=lösemi/kemik iliği yanıtına ilişkin kanıt bulunmaması
[1] 185 KF hastasında başlangıçta THY olduğu için, bu hastalar tam hematolojik yanıt açısından değerlendirilebilir kabul edilmemiştir.

TASIGNA'yı, daha önce imatinibe ilave olarak bir tirozin kinaz inhibitörü ajanını da kapsayan çoklu tedavilerle kapsamlı olarak tedavi edilmiş KF ve AF hastalarından oluşan bir grupta incelemek için Faz II çalışmasına farklı tedavi grupları da dahil edilmiştir. Bu 36 hastanın 30'unun (%83) tedaviye karşı dirençli olduğu fakat intolore olmadığı görülmüştür. Etkililik açısından değerlendirilen 22 KF hastasında, TASIGNA %32'lik bir MSY oranını ve %50'lik bir THY oranını sağlamıştır. Etkililik açısından değerlendirilen 11 AF hastasında, tedavi %36'lık bir genel HY oranını sağlamıştır.

İmatinib tedavisi başarısız olduktan sonra, mutasyon açısından değerlendirilen kronik fazdaki KML hastalarının %45'inde ve akselere fazdaki KML hastalarının %57'sinde 24 farklı BCR-ABL mutasyon gözlenmiştir. TASIGNA T315I dışında, imatinib direnci ile ilişkili çeşitli BCR-ABL mutasyonlarının gözlendiği hastalarda etkililik göstermiştir .

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
TASIGNA(nilotinib) tirozin kinaz inhibitörüdür ve antineoplastik bir ajandır. Nilotinib beyaz ila hafif sarımsı renkte tozdur. Nilotinibin sulu çözeltilerdeki çözünürlüğü pH'nın yükselmesi ile azalır. Nilotinib optik olarak aktif değildir. pK_a'sı 2.1'dir.

Emilim:
Oral uygulamadan 3 saat sonra nilotinibin doruk konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır. Oral uygulamayı takiben nilotinibin emilimi yaklaşık %30 olarak belirlenmiştir. Sağlıklı gönüllülerde TASIGNA yemekle birlikte verildiğinde, nilotinibin Cmax değeri ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alanı (EAA), aç karnına alınmasına kıyasla sırasıyla %112 ve %82 oranında artmıştır. TASIGNA'nın yemekten 30 dakika ya da 2 saat sonra alınması nilotinibin biyoyararlanımını sırasıyla %29 ve %15 oranında artırmıştır (Bkz. Bölüm 4.2., Bölüm 4.4., Bölüm 4.5.).
Dağılım:
Nilotinibin kan-plazma oranı 0.68'dir. Plazma proteinlerine bağlanma, in vitro deneylere dayalı olarak yaklaşık %98 oranındadır .

Biyotransformasyon:
Sağlıklı deneklerde tanımlanan ana metabolik yollar karaciğerde oksidasyon ve hidroksilasyondur. Nilotinib, serumdaki başlıca dolaşan bileşendir. Metabolitlerin hiçbiri nilotinibin farmakolojik aktivitesine anlamlı bir katkıda bulunmamaktadır .

Eliminasyon:
Sağlıklı gönüllülerde radyoaktif madde ile işaretlenmiş nilotinibin tek bir dozunun uygulanmasından sonra, dozun %90'ınından fazlası 7 gün içerisinde çoğunlukla feçesten atılmıştır. Ana ilaç, dozun %69'unu teşkil etmiştir .

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:
Kararlı durumda nilotinib maruziyetinin, günde bir kez 400 mg'ın üzerindeki doz düzeylerinde sistemik maruziyette doz ile orantılı artıştan daha az bir artış olmak üzere, doza bağımlı olduğu gözlenmiştir. Kararlı durumda, günde iki kez 400 mg'lık dozda uygulanan nilotinibe olan günlük serum maruziyetinin, günde bir kez 800 mg'lık doza kıyasla %35 daha yüksek olduğu görülmüştür. Doz, günde iki kez 400 mg'dan günde iki kez 600 mg'a çıkarıldığında, nilotinib maruziyetinde anlamlı bir artış olmamıştır .

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:
18 yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlarda nilotinibin farmakokinetiği ile ilgili çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Yaşlılarda:
65 yaş ve üzeri hastalarda farmakokinetik açıdan herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda nilotinibin farmakokinetiği ile ilgili çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Klinik çalışmalara, serum kreatinin konsantrasyonu normal aralığın üst sınırının (1.2 mg/dl) 1.5 mislinden fazla olan hastalar dahil edilmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda nilotinibin farmakokinetiği incelenmemiştir. Klinik çalışmalara ALT (40 U/L) ve/veya AST (40 U/L) düzeyi normal aralığın üst

sınırının 2.5 mislinden fazla (ya da hastalığa bağlı ise 5 mislinden fazla) ya da toplam bilirubin (1.2 mg/dl) düzeyi normal aralığın üst sınırının 1.5 mislinden fazla olan hastalar dahil edilmemiştir. Nilotinib çoğunlukla karaciğer aracılığıyla metabolize edilmektedir. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bireyler arası değişkenlik:
Sekizinci günde kararlı durum konsantrasyonu elde edilmiştir. İlk doz ile kararlı durum arasında serum nilotinib maruziyetindeki artışın günde bir uygulama için yaklaşık 2 misli ve günde iki kez uygulama için 3.8 misli olduğu gözlenmiştir. Günde bir uygulama ile çoklu doz farmakokinetiğinden hesaplanan eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 17 saat olarak tayin edilmiştir. Nilotinibin farmakokinetiğinde hastalar arası değişkenlik orta ila yüksek dereceli bulunmuştur .

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Nilotinib güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, üreme sistemi toksisitesi ve fototoksisite çalışmalarında değerlendirilmiştir.

Nilotinibin MSS ya da solunum fonksiyonları üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. İn vitro kardiyak güvenirlilik çalışmaları QT uzaması için preklinik bir belirti ortaya koymuştur . 39 haftaya kadar tedavi edilen köpeklerde ya da maymunlarda gerçekleştirilen özel bir telemetri çalışmasında EKG ölçümlerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

4 haftalık bir süreye kadar köpeklerde ve 9 aylık bir süreye kadar sinomolog maymunlarında gerçekleştirilen tekrarlanan doz toksisite çalışmaları karaciğerin, nilotinibin toksisitesi için başlıca hedef organ olduğunu göstermiştir. Değişimler artmış alanin aminotransferaz ve alkalin fosfataz aktivitesini ve histopatoloji bulgularını (çoğunlukla sinüzoidal hücre ya da Kupffer hücresi hiperplazisi/hipertrofisi, safra kanalı hiperplazisi ve periportal fibrozit) kapsamıştır.

Genelde, klinik kimyadaki değişiklikler 4 haftalık bir iyileşme döneminden sonra tamamen düzelirken, histolojik değişiklikler yalnızca kısmi bir tersinirlik ortaya koymuştur. Karaciğer etkilerinin görüldüğü en düşük doz düzeylerindeki maruziyetlerin, insanlarda 800 mg/gün'lük bir dozdaki maruziyetten daha düşük olduğu gözlenmiştir. 26 haftaya kadar tedavi edilen farelerde ya da sıçanlarda yalnızca küçük karaciğer değişiklikleri gözlenmiştir. Sıçan, köpek ve maymunlarda kolesterol düzeylerinde çoğunlukla geri dönüşümlü artışlar gözlenmiştir .

Bakteriyel in vitro sistemlerde ve in vitro ve in vivo memeli sistemlerinde metabolik aktivasyonla ve metabolik aktivasyon olmaksızın gerçekleştirilen genotoksisite çalışmaları, nilotinibin mutajenik potansiyeline ilişkin herhangi bir kanıt ortaya koymamıştır .

Nilotinib teratojeniteyi indüklememiş, fakat maternal toksisiteye de yol açan dozlarda embriyo- ve fetotoksisiteye yol açmıştır. Hem erkeklerin hem de kadınların tedavi edildiği fertilite çalışmasında da, kadınların tedavi edildiği embriyotoksisite çalışmasında da artmış bir postimplantasyon kaybı gözlenmiştir. Embriyotoksisite çalışmalarında, sıçanlarda embriyo-letalite ve fötal etkiler (çoğunlukla azalmış fetus ağırlıkları, viseral ve iskeletsel değişimler) ve tavşanlarda ise artmış fetus rezorpsiyonu

ve iskeletsel değişimler gözlenmiştir. Dişilerde Advers Etki Gözlenmeyen Düzeylerdeki nilotinib maruziyetinin genellikle, insanlarda 800 mg/gün ile elde edilenden daha düşük ya da buna eşit olduğu gözlenmiştir .

Nilotinibin UV-B ve UV-A aralığında ışığı absorbe ettiği ve deriye dağılarak in vitro olarak fototoksik bir potansiyel gösterdiği ortaya konmuştur. Bununla birlikte, in vivo ortamda bu tip etkiler görülmemiştir. Bu nedenle, nilotinibin hastalarda fotosensitizasyona yol açma riski çok düşük kabul edilmektedir .

Nilotinib ile karsinojenite çalışması gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat 156.11 mg
Krospovidon
Poloksamer 188
Susuz koloidal silika/Koloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Jelatin
Titanyum dioksit (E171)
Demir oksit, sarı (E 172)
Demir oksit, kırmızı (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC blisterler.

28 ve 112 kapsül içeren blister ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklar Kontrolü Yönetmeliği"'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy – İstanbul
Tel: 0 216 560 10 00
Faks: 0 216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI

126/68 02.02.2009

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.02.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-