

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TASIGNA 150 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Nilotinib hidroklorür monohidrat 165.45 mg (150 mg nilotinib baza eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktöz monohidrat 117.08 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Üzerinde boylamasına siyah renkli "NVR/BCR" baskısı olan 1 boyutunda kırmızı opak sert jelatin kapsül içerisinde beyaz ila sarımsı toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TASIGNA,

-Yeni tanı konmuş Philadelphia kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemili (Ph+ KML) yetişkin hastalarda kronik evre tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, KML hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji:

TASIGNA için önerilen doz günde iki kez 300 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 aralıklarla, 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.

Kapsülleri yutamayan hastalar için her bir kapsülün içeriği bir çay kaşığı elma püresi içinde eritilebilir ve hemen sonrasında yutulmalıdır. Bir çay kaşığından fazla elma püresi alınmamalı ve elma püresi dışında bir gıda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Doz ayarlamaları ya da doz değişiklikleri:

TASIGNA tedavisine başlamadan önce bazal EKG, başladıktan sonra 7. günde ve klinik olarak endike olduğu takdirde daha sonra tekrar EKG çekilmesi uygundur.

TASIGNA uygulamasından önce hipokalemi veya hipomagnezemi düzeltilmeli ve özellikle bu elektrolit düzeylerinde anormallik riski altında olan hastalarda kandaki potasyum ve magnezyum düzeyleri tedavi sırasında düzenli olarak takip edilmelidir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tümör Lizis Sendromunun (TLS) meydana gelme olasılığı nedeniyle, TASIGNA ile tedaviye başlamadan önce klinik açıdan anlamlı dehidrasyonun düzeltilmesi ve yüksek ürik asit düzeylerinin tedavi edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

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

Yeni tanı konmuş KML kronik evre 300 mg 2x1	ANC * <1 x 10 ⁹ /L ve/veya trombosit sayısı <50 x 10 ⁹ /L	1. TASIGNA kesilir ve kan sayımı izlenir. 2. ANC >1 x 10 ⁹ /L ve/veya trombosit >50 x 10 ⁹ /L ise 2 hafta içinde önceki dozdan başlanır 3. Kan sayımı düşük olmaya devam ederse, dozun günde bir kez 400 mg olacak şekilde azaltılması gerekebilir.
--	---	---

*ANC: Mutlak nötrofil sayısı

Klinik olarak anlamlı, orta dereceli ya da şiddetli hematolojik olmayan toksisite geliştiği takdirde tedaviye ara verilmesi gerekebilir, toksisite ortadan kalktıktan sonra tedaviye günde bir kez 400 mg'lık dozda devam edilebilir. Klinik açıdan uygunsa, dozun yeniden günde iki kez 300 mg'a çıkarılması denemelidir.

Serum lipaz düzeyinde yükselme: Derece 3 ya da 4 lipaz yükselmeleri için, dozlar günde bir kez 400 mg'a indirilmelidir veya kesilmelidir. Serum lipaz düzeyleri ayda bir kez ya da klinik olarak endike olduğu şekilde takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Bilirubin ve hepatik transaminazlarda yükselme: Derece 3 ya da 4 bilirubin veya hepatik transaminaz 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 yetmezliği:**

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda klinik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Klinik çalışmalara, serum kreatinin konsantrasyonu normal aralığın üst sınırının 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.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği nilotinibin farmakokinetiği üzerinde hafif derecede etki gösterir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli görülmemekle birlikte, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

Kalp rahatsızlıkları:

Klinik çalışmalara, kontrol altında olmayan ya da anlamlı kalp hastalığı (yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, stabil olmayan anjina ya da klinik olarak anlamlı bradikardi dahil olmak üzere) olan hastalar dahil edilmemiştir. Kalp rahatsızlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlarda güvenlilik ve etkililik profili oluşturulmamıştır. Kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalara katılan deneklerin yaklaşık %12'sini 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

- **TASIGNA QT intervalini uzatmaktadır. TASIGNA uygulamasına başlanmadan önce hipokalemi veya hipomagnezemi düzeltilmeli ve tedavi sırasında periyodik olarak kontrol edilmelidir. TASIGNA tedavisine başlamadan önce bazal EKG, başladıktan sonra 7. günde ve klinik olarak endike olduğu takdirde daha sonra tekrar EKG çekilmesi uygundur.**
- **TASIGNA alan hastalarda ani ölüm vakaları raporlanmıştır. TASIGNA hipokalemi, hipomagnezemi veya uzun QT sendromlu hastalarda kullanılmamalıdır.**
- **Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve/veya QT'yi uzatma potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.**
- **İlaç alınmadan en az 2 saat öncesine kadar ve ilaç alındıktan sonra en az 1 saat herhangi bir gıda tüketilmemelidir.**

QT Uzaması:

İn vitro veriler nilotinibin kardiyak ventriküler repolarizasyonu (QT aralığı) uzatma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir.

Faz III çalışmasında yeni tanı konmuş Ph+ KML kronik faz hastalarında kararlı durumda başlangıca göre ortalama QTcF (Fridericia yöntemi ile düzeltilen QT) aralığı ortalama zamanı günde 2 kez nilotinib 300 mg grubunda 6 milisaniye olmuştur. Günde 2 kez 300 mg olan önerilen dozda hiçbir hastada mutlak QTcF 480 milisaniye üzerine çıkmamıştır ve torsades de pointes (geçici ya da uzun süreli) gözlenmemiştir.

Hastalardakilere benzer maruziyetlerin gözlendiği bir sağlıklı gönüllü çalışmasında, başlangıca göre plasebonun çıkarıldığı ortalama QTcF değişimi 7 milisaniye (Güven Aralığı ± 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 torsades de pointes (geçici ya da uzun süreli) epizodu gözlenmemiştir.

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).

QTc (düzeltilmiş 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 ürünleri kullananlar.

QTc aralığının etkilenip etkilenmediğinin yakından takip edilmesi önerilir. TASIGNA tedavisine başlamadan önce bazal EKG, başladıktan sonra 7. günde ve klinik olarak endike olduğu takdirde daha sonra tekrar EKG çekilmesi uygundur.

TASIGNA uygulamasına başlanmadan önce hipokalemi veya hipomagnazemi düzeltilmeli ve tedavi sırasında periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Miyelosupresyon:

TASIGNA tedavisinin genellikle 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 imatinib dirençli veya intoler kronik ve akselere faz KML hastalarında, klinik çalışmalarda TASIGNA kullanımı ile nadiren (%0.1-1) ani ölüm vakaları bildirilmiştir. 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. Hasta yılı temelinde pazarlama sonrası maruziyete bakıldığında, tahmini spontan ani ölüm bildirim oranı hasta yılı başına %0.02 olmuştur. Yeni tanı konmuş Ph+ KML kronik fazda, Faz III çalışmasında ani ölüm vakası bildirilmemiştir.

İlaç Etkileşimleri:

TASIGNA'nın güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin ve ritonavir dahil olmakla birlikte bunlarla sınırlı değildir) ve anti-aritmik ilaçlar gibi QT aralığını uzatabilen ilaçlar ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.5). 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).

TASIGNA'nın potent CYP3A4 indükleyicileri olan tıbbi ürünlerle (fenitoin, rifampisin, karbamazepin, fenobarbital ve St. John's Wort vb.) eş zamanlı olarak uygulanması, nilotinibe maruziyeti klinik olarak anlamlı bir dereceye kadar düşürebilir. Bu nedenle, TASIGNA alan hastalarda CYP3A4 indükleme potansiyeli daha düşük olan alternatif terapötik ajanların eş zamanlı kullanımı tercih edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Besin Etkisi:

Nilotinibin biyoyararlanımı gıdalarla artmaktadır. TASIGNA yemekle birlikte alınmamalıdır ve öğünden 2 saat sonra alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.5). Doz alındıktan sonra en az bir saat yemek yenmemelidir. Kapsülleri yutamayan hastalar için, her bir kapsülün içeriği bir çay kaşığı elma püresi içinde eritilebilir ve hemen sonrasında yutulmalıdır. Bir çay kaşığından fazla elma püresi alınmamalı ve elma püresi dışında bir gıda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Greyfurt suyu ya da CYP3A4'ü inhibe ettiği bilinen diğer besinler hiçbir zaman tüketilmemelidir.

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği nilotinibin farmakokinetiği üzerinde hafif derecede bir etki gösterir. Tek dozluk nilotinib uygulaması, hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda EAA değerinde, hepatik fonksiyonu normal olan bir kontrol grubuna karşı sırasıyla %35, %35 ve %19 artışa neden olmuştur. Nilotinibin öngörülen kararlı durum C_{maks} değeri sırasıyla %29, %18 ve %22 artış göstermiştir. 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. 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. Abdominal semptomlarla birlikte izlenen lipaz yükselmesi olgularında doza ara verilmemeli ve pankreatit tanısını dışlamak için uygun tanı yöntemlerine başvurulmalıdır.

Elektrolit Anormallikleri:

TASIGNA uygulamasına başlanmadan önce hipokalemi veya hipomagnezemi düzeltilmeli ve tedavi sırasında periyodik olarak kontrol edilmelidir. Hipokalemi ve hipomagnezemi olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Total Gastrektomi:

Total gastrektomi geçiren hastalarda nilotinibin biyoyararlanımı azalabilir (bkz. Bölüm 5.2). Bu hastaların daha sık takip edilmesi düşünülmelidir

Tümör Lizis Sendromu:

TASIGNA ile tedavi edilen hastalarda tümör lizis sendromu vakaları bildirilmiştir. İzleme önerileri için bkz. Bölüm 4.2.

Laktoz:

Kapsüller laktoz içerdiği için, nadir kalıtsal 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 arttıracak 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.

İmatinib (P-gp ve CYP3A4'ün bir substratı ve moderatörü) ile kombinasyon halinde verilen nilotinib ile yapılan bir Faz I çalışmada her iki ilaç da CYP3A4 ve/veya Pgp üzerinde hafif bir inhibitör etki göstermiştir. Bu iki ilaç eş zamanlı olarak uygulandığında, imatinibin EAA değeri %18 artarak %39, nilotinibin EAA değeri ise %18 artarak %40 olmuştur.

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.

CYP3A4 indükleyicisi rifampisini 12 gün boyunca günde 600 mg dozda alan sağlıklı gönüllülerde nilotinibe sistemik maruziyet (EAA) yaklaşık % 80 azalmıştır.

Nilotinibin çözünürlüğü pH'a bağlıdır ve yüksek pH'da daha az çözünür. 5 gün boyunca günde bir kere 40 mg esomeprazol alan sağlıklı gönüllülerde, gastrik pH belirgin biçimde artmış, fakat nilotinibin emilimi sadece orta düzeyde bir düşüş göstermiştir (C_{maks} 'ta %27 düşüş ve $EAA_{0-\infty}$ 'da %34 düşüş). TASIGNA ihtiyaca göre esomeprazolla ve diğer proton pompası inhibitörleri ile eş zamanlı olarak kullanılabilir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, 400 mg'lık tekli TASIGNA dozu famotidinden 10 saat sonra ve 2 saat önce uygulandığında nilotinibin farmakokinetiğinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu nedenle, H2 blokörü ile eşzamanlı kullanım gerekli olduğunda, TASIGNA dozundan yaklaşık 10 saat önce ve yaklaşık 2 saat sonra uygulanabilir.

Yukarıda bahsedilen aynı çalışmada, 400 mg'lık tekli TASIGNA dozundan 2 saat önce veya sonra bir antasid uygulaması da (alüminyum hidroksit/magnezyum hidroksit/simetikon) nilotinib farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Bu nedenle, gerekli olduğunda, TASIGNA dozundan yaklaşık 2 saat önce veya 2 saat sonra bir antasid uygulanabilir.

Sistemik konsantrasyonları nilotinib tarafından değiştirilebilecek aktif maddeler:

Nilotinib CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ve UGT1A1'in in vitro olarak yarışmalı inhibitörü olup, en düşük Ki değeri CYP2C9 içindir ($K_i=0.13$ mikrom).

Sağlıklı gönüllülerde, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda nilotinibin hassas bir CYP2C9 substratı olan varfarinin farmakokinetiğini veya farmakodinamiğini değiştirmedeği saptanmıştır. TASIGNA, antikoagülan etkiyi artırmadan varfarin ile eş zamanlı kullanılabilir.

Ayrıca, TASIGNA'nın sağlıklı deneklerde midazolam ile tek doz olarak uygulanması midazolam maruziyetini %30 oranında artırmıştır, ancak 1-hidroksi-midazolamın midazolama metabolik oranı değişmemiştir.

Anti-aritmik ilaçlar ve QT uzamasına neden olabilecek diğer aktif maddeler: Nilotinibin, anti-aritmik ilaçlar (amiodaron, disopramid, prokainamid, kinidin ve sotalol dahil, fakat bunlarla sınırlı olmamak üzere) ve QT uzamasına yol açabilecek diğer ilaçlar (klorokin, halofantrin, klaritromisin, haloperidol, metadon, moksifloksasin, bepridil ve pimozyd dahil, fakat bunlarla sınırlı olmamak üzere) ile eş zamanlı olarak kullanımından kaçınılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

Serum konsantrasyonlarını etkileyebilecek diğer etkileşimler: 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. Bebekle ilgili risk olasılık dışı bırakılamayacağından, kadınlar TASIGNA tedavisi sırasında emzirmemelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

İnsanlar için önerilen dozun yaklaşık 5 katı 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 bir randomize Faz III çalışmasında yeni tanı konmuş Ph+ KML kronik evresinde önerilen doz ile (günde iki kez 300 mg) tedavi edilen hastaların (n=279) maruziyetini yansıtmaktadır. Medyan tedavi süresi 36.4 ay (0.1-46.7 ay aralığı) olmuştur.

En yaygın olarak bildirilen ($\geq 10\%$) ve hematolojik olmayan ilaca bağlı advers olaylar döküntü, kaşıntı, baş ağrısı, bulantı, halsizlik ve miyalji olmuştur. Çoğu ilaca bağlı advers olaylar hafif ve orta şiddette (Derece 1 ya da 2) gözlenmiştir. Üst abdominal ağrı, alopesi, konstipasyon, diyare, deride kuruluk, kas spazmları, artralji, abdominal ağrı, periferik ödem, kusma, ekstremitelerde ağrı, dispepsi ve asteni daha az gözlenmiş ($\leq 10\%$ ve $> 5\%$) ve hafif/orta şiddette olup genel olarak doz azaltmasına gerek kalmadan tedavi edilmiştir. Plevral ve perikardiyal effüzyon nedensellikten bağımsız olarak, günde 2 defa 300 mg TASIGNA kullanan hastaların sırasıyla %1'inde ve %1'inden azında ortaya çıkmıştır. Gastrointestinal hemoraji nedensellikten bağımsız olarak bu hastaların %2.5'unda bildirilmiştir.

Kararlı durumda başlangıca göre ortalama QTcF aralığı ortalama zamanı günde 2 kez nilotinib 300 mg grubunda 6 milisaniye olmuştur. Nilotinib günde iki kez 400 mg ve imatinib günde bir kez 400 mg imatinib gruplarında ortalama QTcF aralığı ortalama zamanı sırasıyla 6 milisaniye ve 3 milisaniye bulunmuştur. Tedavi gruplarının hiçbirinde mutlak QTcF aralığı 500 milisaniye üzerinde olan hasta ya da torsades de pointes olayı gözlenmemiştir. Başlangıca göre QTcF artışı 4 hastada 60 milisaniye üzerine çıkmıştır (bir hasta günde 2 kez 300 mg ve üç hasta günde iki kez 400 mg tedavi gruplarında).

Tedavi gruplarında tedavi sırasında LVEF (Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu) $< 45\%$ olan ve mutlak LVEF değeri düşüşü $> 15\%$ olan hasta olmamıştır.

Tedavi gruplarının hiçbirinde ani ölüm bildirilmemiştir.

Günde iki kez 300 mg nilotinib grubunda hematolojik advers ilaç reaksiyonları miyelosupresyon; trombositopeni (% 18), nötropeni (% 15) ve anemi (%-7) olmuştur (Bkz. Laboratuvar bulguları).

Advers olay nedeniyle hastaların %10'u tedaviyi bırakmıştır.

TASIGNA klinik çalışmalarında hastaların en az %5'inde bildirilen ve hematolojik olmayan advers ilaç reaksiyonları (laboratuvar anormallikleri dışında) aşağıda verilmektedir:

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştah azalması¹

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kabızlık, diyare, kusma

Yaygın: Üst karın ağrısı, karın ağrısı, dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü, kaşıntı, alopesi, kuru cilt

Yaygın: Eritem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Miyalji

Yaygın: Artralji, kas spazmları, kemik ağrısı, ekstremitelerde ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Asteni, periferik ödem

¹ (tercih edilen terminoloji olan "Anoreksi"yi de içerir)

Klinik çalışmalardan elde edilen ilave veriler

Aşağıdaki advers ilaç olayları, TASIGNA ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda %5'den düşük bir sıklıkta bildirilmiştir (çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor kategorisindedir). Yukarıya dahil edilmeyen, laboratuvar bulguları kapsamındaki çok yaygın advers olaylar ($\geq 1/10$) aşağıda "laboratuvar bulguları" başlığı altında verilmektedir. ✓

Bu advers reaksiyonlar, klinik anlamlılığa dayalı olarak dahil edilmiş ve her bir kategoride azalan bir sıklık sırasına göre listelenmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Follikülit, üst solunum yolu enfeksiyonu (farenjit, nazofarenjit ve rinit dahil)

Yaygın olmayan: Pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, gastroenterit, bronşit, herpes virüsü enfeksiyonu, kandidiyazis (oral kandidiyazis dahil)

Sıklığı bilinmeyen: Sepsis, subkutan apse, anal apse, çıban, tinea pedis

Kist ve polipler de dahil olmak üzere iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın: Deri papilloması

Sıklığı bilinmeyen: Papilloma

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Ateşli nötropeni, lenfopeni, pansitopeni, lenfopeni

Sıklığı bilinmeyen: Trombositemi, lökositoz, eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Sıklığı bilinmeyen: Hipersensitivite

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipertiroidizm, hipotiroidizm

Sıklığı bilinmeyen: Sekonder hiperparatiroidizm, tiroidit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipofosfatemi (kan fosfor seviyesi düşüşü dahil)

Yaygın: Elektrolit dengesizliği (hiperkalemi, hipomagnezemi, hipokalemi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperkalsemi, hiperfosfatemiye içerir), diabetes mellitus, hiperglisemi, hiperkolestrolemi, hiperlipidemi

Yaygın olmayan: Gut, dehidratasyon, iştahta artış

Sıklığı bilinmeyen: Hiperürisemi, hipoglisemi, dislipidemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk, depresyon, anksiyete

Sıklığı bilinmeyen: Konfüzyon durumu, desoryantasyon, amnezi, disföri

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, hipoestezi, parestezi, periferik nöropati

Yaygın olmayan: İntrakraniyal kanama, bilinç kaybı (senkop dahil), migren, tremor, dikkat bozukluğu, hiperastezi

Sıklığı bilinmeyen: Beyin ödemi, optik nörit, huzursuz bacak sendromu, disastezi

Göz hastalıkları

Yaygın: Gözde kanama, periorbital ödem, göz kaşıntısı, konjonktivit, gözde kuruma (kseroftalmi dahil)

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu, bulanık görme, görme keskinliğinde azalma, göz tahrişi, hiperemi (skleral, konjunktival, okular), göz kapağı ödemi, fotopsi, gözde iritasyon, konjunktival kanama

Sıklığı bilinmeyen: Papilla ödemi, diplopi, gözde şişme, fotofobi, blefarit, göz ağrısı, korioretinopati, allerjik konjonktivit, oküler yüzey hastalığı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Sıklığı bilinmeyen: İşitme bozukluğu, kulak ağrısı, tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Elektrokardiyogramda QT uzaması, çarpıntı, aritmi (atriyoventriküler blok, kardiyak flutter, taşikardi, atrial fibrilasyon, ekstrasistoller, bradikardi dahil)

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon, koroner arter hastalığı, siyanoz, üfürüm

Sıklığı bilinmeyen: Miyokard infarktüsü, perikardit, ventriküler fonksiyon bozukluğu, ejeksiyon fraksiyonu hastalığı

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Yüz kızarıklığı, hipertansiyon

Yaygın olmayan: Hipertansif kriz, hematoma, periferik arteriyel tıkaçıcı hastalık

Sıklığı bilinmeyen: Hemorajik şok, hipotansiyon, tromboz, arteriyoskleroz

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne, eforlu dispne, epistaksis, öksürük, disfoni

Yaygın olmayan: Pulmoner ödem, plevral efüzyon, interstisyel akciğer hastalığı, plevra ağrısı, yutak-gırtlak ağrısı, plörezi, boğaz tahrişi

Sıklığı bilinmeyen: Pulmoner hipertansiyon, hırıltı, orofaringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Pankreatit, karında rahatsızlık, karında şişkinlik, hazımsızlık, gaz, disguzi

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama, gastroözofageal reflü, melena, ağız ülserasyonu, stomatit, ağız kuruluğu, özofajiyal ağrı, dişlerde hassasiyet

Sıklığı bilinmeyen: Gastrik ülser, gastrointestinal ülser perforasyonu, enterokolit, retroperitoneal kanama, hematemez, ülseratif özofajit, subileus (barsak tıkanıklığı), gastrit, hemoroid, hiatus hernisi, rektal hemoraji, jinjivit.

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Hiperbilirubinemi (kan bilirubin değerlerinde düşüş dahil)

Yaygın: Hepatik işlevlerde anormallik

Yaygın olmayan: Toksik hepatit, hepatotoksisite, sarılık

Sıklığı bilinmeyen: Kolestazis, hepatomegali

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Gece terlemeleri, hiperhidroz, egzema, ürtiker, eritem, dermatit (alerjik, eksofoliyatif ve akneli), cilt kuruluğu, kontüzyon, akne

Yaygın olmayan: Eksofoliyatif döküntü, ilaç erüpsiyonu, deride ağrı, ekimoz, yüzde şişme, ekimoz

Sıklığı bilinmeyen: Eritema multiforme, eritema nodosum, deri ülseri, palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, peteşi, fotosensitivite, soyulma, dermal kist, sebasöz hiperplazi, deri atrofisi, deride renk değişikliği, deride ekfoliyasyon, deride hiperpigmentasyon, deride hipertrofi, hiperkeratoz

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas-iskelet göğüs ağrısı, sırt ağrısı, kas-iskelet ağrısı, boyun ağrısı, vücudun yan tarafında ağrı

Yaygın olmayan: Kas-iskelet sertliği, kas zayıflığı, eklemden şişkinlik

Sıklığı bilinmeyen: Artrit

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Pollaküri

Yaygın olmayan: Dizüri, idrar sıkışması, noktüri

Sıklığı bilinmeyen: Böbrek yetmezliği, hematüri, üriner enkontinans, kromatüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Meme ağrısı, erektil fonksiyon bozukluğu, jinekomasti
Sıklığı bilinmeyen: Memede indurasyon, menoraji, meme başında şişlik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi, göğüs ağrısı (kardiyak olmayan göğüs ağrısı dahil), ağrı, halsizlik, göğüste sıkıntı

Yaygın olmayan: Grip benzeri hastalık, titremeler, yüzde ödem, yerçekimine bağlı ödem, vücut sıcaklığında hissedilen değişiklikler (sıcak hissetme ve soğuk hissetme dahil)

Sıklığı bilinmeyen: Lokalize ödem.

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın: Alanin aminotransferaz düzeylerinde artış, aspartat aminotransferaz düzeylerinde artış, lipaz düzeyinde artış, miyelosupresyon (nötropeni, trombositopeni, anemi), kreatinin düzeyinde artış, SGOT (AST) düzeyinde artış, SGPT (ALT) düzeyinde artış, hipofosfatemî, bilirubin düzeyinde artış (toplam)

Yaygın: Hemogloblin düzeyinde düşüş, kan amilaz düzeyinde artış, kan alkalin fosfataz düzeyinde artış, gama-glutamilttransferaz düzeyinde artış, kan kreatinin fosfokinaz düzeyinde artış, vücut ağırlığında artış, vücut ağırlığında düşüş.

Yaygın olmayan: Kan laktat dehidrojenaz düzeyinde artış, kan üre düzeyinde artış, globulinlerin düzeyinde azalma

Sıklığı bilinmeyen: Troponin düzeyinde artış, kanda konjuge olmayan bilirubin düzeyinde artış, kan insülin düzeyinde artış, kan insulin düzeyinde azalma, insulin C-peptid düzeyinde azalma, lipoprotein artışı (çok düşük yoğunluk ve yüksek yoğunluk dahil), kanda paratiroid hormon ^{artışı}

düzeyinde artış

Pazarlama sonrası deneyim

Spontan vaka bildirimleri, literatür vakaları, genişletilmiş erişim programları ve global ruhsatlandırma çalışmaları dışındaki klinik çalışmalardan aşağıdaki advers reaksiyonlar elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar boyutu tam olarak bilinmeyen bir popülasyondan bildirilmiş olduğundan, bunların sıklığını güvenilir bir şekilde hesaplamak ya da nilotinib maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün olmamaktadır.

Sıklık bilinmiyor: TASIGNA ile tedavi edilen vakalarda tümör lizis sendromu vakaları bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nilotinible, belirtilmeyen sayıda TASIGNA kapsülün alkol veya diğer ilaçlarla birlikte içildiği kasıtlı doz aşımına ilişkin münferit raporlar alınmıştır. Advers olaylar nötropeni, kusma ve sersemlik olmuştur. EKG değişiklikleri veya hepatoksisite bildirilmemiştir. Bildirilen sonuçlar olayların reversibl olduğu yönündedir.

Doz aşımı durumunda, hasta gözlem altında tutulmalı ve uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajan: 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 ve selektif 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 apoptozu 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 CSF-1R, DDR 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 2).

Tablo 2: Nilotinibin Kinaz Profili (Fosforilasyon IC₅₀ nM)

Bcr-Abl	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinik Çalışmalar:

Sitogenetik olarak doğrulanmış yeni tanı konmuş yetişkin Ph+ KML-KF (kronik faz) hastalarında TASIGNA ve Glivec etkinliklerinin karşılaştırılması amacıyla açık etiketli, çok merkezli, randomize bir Faz III çalışması yürütülmüştür. Etkinlik toplam 846 hastada değerlendirilmiştir. Birincil veri analizi noktası 846 hastanın 12 aylık tedaviyi tamamlama (ya da daha erken bırakma) zamanı olmuştur.

Majör moleküler yanıt (MMY)

Birincil etkinlik değişkeni çalışma ilacına başladıktan sonra 12. ayda MMY olmuştur. Birincil etkinlik değişkeni 12. ayda Majör Moleküler Yanıt (MMY) günde iki kez 300 mg nilotinib grubunda günde bir kez 400 mg imatinib grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (%44.3 vs %22.3, p<0.0001).

12, 24 ve 36. Ayda MMY oranları Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3 MMY oranı

	TASIGNA 300 mg günde iki kez N=282 n (%)	TASIGNA 400 mg günde iki kez N=281 n (%)	İmatinib 400 mg günde bir kez N=283 n (%)
12. ayda Majör Moleküler Yanıt	125(44.3) ¹	120(42.7) ¹	63(22.3)
Yanıt için % 95 CI	[38.4,50.3]	[36.8,48.7]	[17.6, 27.6]
24. ayda	174 (61.7) ¹	166 (59.1) ¹	106 (37.5)

Majör Moleküler Yanıt Yanıt için % 95 CI	[55.8,67.4]	[53.1,64.9]	[31.8,43.4]
36. ayda Majör Moleküler Yanıt² Yanıt için % 95 CI	165 (58.5) ¹	161 (57.3) ¹	109 (38.5)
	[52.5,64.3]	[51.3,63.2]	[32.8,44.5]

¹ Yanıt oranı için CHM testi p-değeri (Imatinib 400 mg'a karşı) <0.0001

²Sadece belli bir zaman noktasında MMY'de olan hastalar o zaman noktası için yanıt verenler olarak dahil edilir. Tüm hastaların toplamda 199'u (%35.2), başlangıçta veya 36. ay zaman noktasından önce erken dönemde bırakmada (n=175) eksik/değerlendirilemez PCR değerlendirmeleri (n=17), atipik transkriptlerden (n=7) ötürü 36. ayda MMY için değerlendirilebilir değildir (nilotinib 300 mg BID grubunda 87 ve imatinib grubunda 112).

Tüm Sokal risk gruplarında (KML hastalarının sağkalımını belirlemede hasta yaşı, dalak büyüklüğü, periferik kanda blast ve trombosit sayısını içeren bir skorlama sistemidir) tüm zaman noktalarındaki MMY oranı iki nilotinib grubunda da imatinib grubundan daha yüksek olmuştur.

Tam sitogenetik yanıt (TSY):

24 ayda TSY oranı (24. ayda ya da daha önce TSY'a ulaşan hastalar dahil olmak üzere) hem günde iki kez 300 mg nilotinib hem de günde iki kez 400 mg nilotinib gruplarında, günde bir kez 400 mg imatinib grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olmuştur.

Tedavide AF/BK ilerlemesi

Tedavi sırasında AF/BK'ye progresyon, randomizasyon tarihinden, belgelenmiş ilk AF/BK'ye hastalık progresyonu veya KML ile ilişkili ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanır. Kesme tarihi itibarıyla genelde, 17 hasta tedavi sırasında AF veya BK'ye progresyon göstermiştir (günde iki kez 300 mg nilotinib grubunda 2, günde iki kez 400 mg nilotinib grubunda 3 ve günde bir kez 400 mg imatinib grubunda 12).

2 yıllık analizden beri yeni bir AF/BK'ye progresyon bildirilmemiştir.

Genel Sağkalım (GS)

36. ayda hesaplanmış sağ olan hasta oranları sırasıyla %95.1, %97.0 ve %94.0'dır (nilotinib 300 mg BID ve imatinib arasında HR=0.4607 ve sınıflandırılmış log-sıra p=0.0639, nilotinib 400 mg BID ve imatinib arasında HR=0.2848 ve sınıflandırılmış log-sıra p=0.0085).

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. Nilotinibin mutlak biyoyararlanımı henüz belirlenmemiştir. Bir oral çözeltiliye kıyasla (pH 1.2 ila 1.3), nilotinib kapsülün bağıl biyoyararlanımı yaklaşık % 50'dir. Sağlıklı gönüllülerde TASIGNA yemekle birlikte verildiğinde, nilotinibin C_{maks} 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). Nilotinibin emilimi (bağıl biyoyararlanım) sırasıyla total gastrektomi ve kısmi gastrektomi geçirmiş hastalarda yaklaşık %48 ve %22 azalabilir.

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 hidrosilasyondur. 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'ından 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'in 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. Günde iki kez nilotinib 400 mg ile kararlı durumdaki sistemik maruziyet (EAA) günde iki kez 300 mg doza göre yaklaşık %13.4 daha yüksek bulunmuştur. 12 ayda nilotinib vadi ve tepe ortalama konsantrasyonu günde iki kez 400 mg ile günde iki kez 300 mg doza göre sırasıyla %15.7 ve %14.8 daha yüksek bulunmuştur. 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, genotoksosite, üreme sistemi toksisitesi, fototoksosite ve bir sıçan karsinogenisite çalışmasında değerlendirilmiştir.

Nilotinibin MSS ya da solunum fonksiyonları üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. İn vitro kardiyak güvenilirlik çalışmaları QT uzaması için prelinik 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 alkalın 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. Sıçanlar üzerinde yapılan 2 yıllık karsinogenisite çalışmasında, neoplastik olmayan lezyonlar için temel hedef organ uterus (dilatasyon, vasküler ektazi, hiperplazi endotelial hücre, enflamasyon ve/veya epitelyal hiperplazi)

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

Sıçanlar üzerinde yapılan 2 yıllık karsinogenisite çalışmasında 5, 15 ve 40 mg/kg/gün dozlarında nilotinib uygulanmasını takiben karsinogenisite kanıtına rastlanmamıştır. En yüksek doz düzeyindeki maruziyetler (EAA cinsinden) insanlarda 800 mg/gün dozda

nilotinibe günlük kararlı durum maruziyetinin (EAA'ya dayalı) yaklaşık 2 ila 3 katını temsil etmiştir.

Nilotinib teratojeniteyi indüklememiş, fakat maternal toksisiteye de yol açan dozlarda embriyo- ve fetotoksisiteye yol açmıştır. Hem erkeklerin hem de kadınların tedavi edildiği fertilité çalışmasında da, kadınların tedavi edildiği embriyotoksisite çalışmasında da artmış bir postimplantasyon kaybı gözlenmiştir. Embriyotoksisite çalışmalarında, sıçanlarda embriyo-letalite ve fetal 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.

Bir prenatal ve postnatal çalışmada, nilotinibin dişi sıçanlara 60 mg/kg dozda gebeliğin 6. gününden post partum 21. veya 22. güne kadar oral yoldan uygulanması maternal etkilere (besin tüketiminde azalma ve kilo artışında düşüş) ve gebelik döneminin daha uzun sürmesine neden olmuştur. 60 mg/kg'lık maternal doz yavruların vücut ağırlığında azalma ve bazı fiziksel gelişim parametrelerindeki değişimlerle (pinnanın açılması, dişlerin çıkması ve gözlerin açılması daha erken gerçekleşmiştir) ilişkilendirilmiştir. Annelerde ve yavrularda advers etki gözlenmeyen düzey 20 mg/kg maternal dozdur.

Bir çalışmada, juvenil sıçanlara oral gavaj yoluyla doğumun ilk haftasından genç erişkinlik dönemine kadar (doğumdan sonra 70. güne kadar) 2, 6 ve 20 mg/kg/gün dozlarında nilotinib uygulanmıştır. Etkiler 20 mg/kg/gün dozunda sınırlı olmuş, vücut ağırlığı ve gıda tüketimi parametrelerinde azalmalardan oluşmuş ve dozun kesilmesinin ardından düzelmiştir. Juvenil sıçanlarda Etki Gözlenmeyen Düzey, 6 mg/kg/gün olarak kabul edilmiştir. Genelde juvenil sıçanlardaki toksisite profili erişkin sıçanlarda gözlemlenene benzer bulunmuştur.

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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Laktoz monohidrat 117.08 mg
- Krosprovidon
- Poloksamer 188
- Susuz koloidal silika/Koloidal silikon dioksit
- Magnezyum stearat
- Jelatin
- Titanyum dioksit (E171)
- Demir oksit, sarı (E 172)
- Demir oksit, kırmızı (E 172)
- Demir oksit, siyah (E172)

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

132/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ