

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб Accord 50 mg твърди капсули
Нилотиниб Accord 150 mg твърди капсули
Нилотиниб Accord 200 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Нилотиниб Accord 50 mg твърди капсули

Една твърда капсула съдържа 50 mg нилотиниб (nilotinib).

Помощно вещество с известно действие

Една твърда капсула съдържа около 40 mg лактоза (като монохидрат).

Нилотиниб Accord 150 mg твърди капсули

Една твърда капсула съдържа 150 mg нилотиниб (nilotinib).

Помощно вещество с известно действие

Една твърда капсула съдържа около 120 mg лактоза (като монохидрат).

Нилотиниб Accord 200 mg твърди капсули

Една твърда капсула съдържа 200 mg нилотиниб (nilotinib).

Помощно вещество с известно действие

Една твърда капсула съдържа около 160 mg лактоза (като монохидрат) и алура червено AC.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Нилотиниб Accord 50 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, размер „4“ (приблизително 14 mm дължина), с червено непрозрачно капаче и светложълто непрозрачно тяло, с надпис с черно мастило „SML“ върху капачето и „39“ върху тялото, съдържаща почти бял до сив гранулиран прах.

Нилотиниб Accord 150 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, размер „1“ (приблизително 19 mm дължина), с червено непрозрачно капаче и червено непрозрачно тяло, с надпис с черно мастило „SML“ върху капачето и „26“ върху тялото, съдържаща почти бял до сив гранулиран прах.

Нилотиниб Accord 200 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, размер „0“ (приблизително 21 mm дължина), със светложълто непрозрачно капаче и светложълто непрозрачно тяло, с надпис с червено мастило „SML“ върху капачето и „27“ върху тялото, съдържаща почти бял до сив гранулиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Нилотиниб Accord е показан за лечение на:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до възникването на неприемлива токсичност.

Ако се пропусне една доза, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, но трябва да приеме следващата доза според схемата на приложение.

Възрастни пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ

Препоръчваната доза е:

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

Педиатрични пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ

Дозировката при педиатрични пациенти е индивидуализирана и се основава на телесната повърхност (mg/m^2). Препоръчителната доза нилотиниб е $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ два пъти дневно, закръглено към най-близката доза, кратна на 50 (до максимална единична доза 400 mg) (вж. таблица 1). Могат да се комбинират различни концентрации нилотиниб, за да се постигне желаната доза.

Липсва опит с лечението на педиатрични пациенти на възраст под 2 години. Липсват данни при новодиагностицирани педиатрични пациенти на възраст под 10 години и има ограничени данни при педиатрични пациенти на възраст под 6 години, които са резистентни или с непоносимост към иматиниб.

Таблица 1 Схема на приложение на нилотиниб 230 mg/m² два пъти дневно при педиатрични пациенти

Телесна повърхност (ТП)	Доза в mg (два пъти дневно)
До 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥1,64 m ²	400 mg

Възрастни пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза, които са лекувани с нилотиниб като терапия от първа линия и които са постигнали траен дълбок молекулярен отговор (MR4,5)

Преустановяване на лечението може да се обмисли при подходящи възрастни пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома (Ph⁺) ХМЛ в хронична фаза, които са лекувани с нилотиниб 300 mg два пъти дневно в продължение на минимум 3 години, ако постигнатият дълбок молекулярен отговор е бил устойчив в продължение на минимум една година непосредствено преди преустановяване на лечението. Преустановяването на лечението с нилотиниб трябва да се осъществи от лекар с опит в лечението на пациенти с ХМЛ (вж. точки 4.4 и 5.1).

Подходящите пациенти, които преустановят лечението с нилотиниб, трябва да имат изследвани нива на BCR-ABL транскрипти и пълна кръвна картина с диференциално броене всеки месец в продължение на една година, след това на всеки 6 седмици през втората година и на всеки 12 седмици след това. Необходимо е да се извършва проследяване на нивата на BCR-ABL транскриптите с количествен диагностичен тест, валидиран да измерва нивата на молекулярния отговор по международна скала (International Scale -IS) с чувствителност поне MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS).

При пациентите, които загубят MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤0,01%IS), но не и MMR (MMR=BCR-ABL/ABL ≤0,1%IS) по време на фазата без лечение, нивата на BCR-ABL транскриптите трябва да се проследяват на всеки 2 седмици, докато нивата на BCR-ABL се върнат обратно в интервала между MR4 и MR4,5. Пациентите, които поддържат нива на BCR-ABL между MMR и MR4 в продължение на минимум 4 последователни измервания, могат да се върнат към оригиналната схема за проследяване.

Пациентите, които изгубят постигнатия MMR, трябва да подновят лечението си в рамките на 4 седмици от момента, в който стане ясно, че е настъпила загуба на ремисията. Лечението с нилотиниб трябва да се поднови с доза 300 mg два пъти дневно или с намалена доза от 400 mg веднъж дневно, ако при пациента е имало понижаване на дозата преди преустановяване на лечението. При пациентите, които подновят лечението с нилотиниб, трябва да се проследяват нивата на BCR-ABL транскрипти всеки месец докато не се установи отново MMR и на всеки 12 седмици след това (вж. точка 4.4).

Възрастни пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза, постигнали траен дълбок молекулярен отговор (MR4,5) с нилотиниб след предшестващо лечение с иматиниб

Преустановяване на лечението може да се обмисли при избрани възрастни пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома (Ph⁺) ХМЛ в хронична фаза, които са лекувани с

нилотиниб в продължение на минимум 3 години, ако постигнатият дълбок молекулярен отговор е бил устойчив в продължение на минимум една година, непосредствено преди преустановяване на лечението. Преустановяването на лечението с нилотиниб трябва да се осъществи от лекар с опит в лечението на пациенти с ХМЛ (вж. точки 4.4 и 5.1).

При подходящите пациенти, които преустановят лечението с нилотиниб, трябва да се изследват нивата на BCR-ABL транскрипти и пълна кръвна картина с диференциално броене всеки месец в продължение на една година, след това на всеки 6 седмици през втората година и на всеки 12 седмици след това. Необходимо е да се извършва проследяване на нивата на BCR-ABL транскриптите с количествен диагностичен тест, валидиран да измерва нивата на молекулярния отговор по международна скала (International Scale -IS) с чувствителност поне MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\% IS$).

Пациентите с потвърдена загуба на MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01\% IS$) по време на фазата без лечение (две последователни измервания в интервал от поне 4 седмици, показващи загуба на MR4) или загуба на голям молекулярен отговор ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1\% IS$) трябва да подновят лечението си в рамките на 4 седмици от момента, в който се разбере, че е настъпила загуба на ремисията. Лечението с нилотиниб трябва да се поднови с доза 300 mg или 400 mg два пъти дневно. При пациентите, които подновят лечението с нилотиниб, трябва да се проследяват нивата на BCR-ABL транскрипти всеки месец докато не се установи отново предишния голям молекулярен отговор или MR4 и на всеки 12 седмици след това (вж. точка 4.4).

Коригиране или модифициране на дозата

Може да е необходимо лечението с нилотиниб временно да се преустанови и/или дозата да се намали поради хематологична токсичност (неутропения, тромбоцитопения), която не е свързана с подлежащата левкемия (вж. таблица 2).

Таблица 2 Коригиране на дозата при неутропения и тромбоцитопения

Възрастни пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза при 300 mg два пъти дневно и ХМЛ в хронична фаза при пациенти, резистентни или с непоносимост към иматиниб при 400 mg два пъти дневно	АБН* $<1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцитен брой $<50 \times 10^9/l$	1. Лечението с нилотиниб трябва да се преустанови и да се проследи кръвната картина. 2. Лечението трябва да се възобнови в рамките на 2 седмици с предишната доза, ако АБН $> 1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $> 50 \times 10^9/l$. 3. В случай, че броят на кръвните клетки продължава да е нисък, може да е необходимо намаляване на дозата на 400 mg един път дневно.
ХМЛ във фаза на акселерация при възрастни пациенти, резистентни или с непоносимост към иматиниб при 400 mg два пъти дневно	АБН* $<0,5 \times 10^9/l$ и/или тромбоцитен брой $<10 \times 10^9/l$	1. Лечението с нилотиниб трябва да се преустанови и да се проследи кръвната картина. 2. Лечението трябва да се възобнови в рамките на 2 седмици с предишната доза, ако АБН $>1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $>20 \times 10^9/l$. 3. В случай, че броя на кръвните клетки продължава да е нисък, може да е необходимо намаляване на дозата на 400 mg един път дневно.
Педиатрични пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза при 230 mg/m ² два пъти дневно и с ХМЛ в хронична фаза с резистентност или непоносимост към иматиниб при 230 mg/m ² два пъти дневно	АБН* $<1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцитен брой $<50 \times 10^9/l$	1. Лечението с нилотиниб трябва да се преустанови и да се проследи кръвната картина. 2. Лечението трябва да се възобнови в рамките на 2 седмици с предишната доза, ако АБН $> 1,5 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $> 75 \times 10^9/l$. 3. В случай, че броя на кръвните клетки продължава да е нисък, може да е необходимо намаляване на дозата на 230 mg/m² един път дневно. 4. Ако възникне събитие след намаляване на дозата, трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

*АБН = абсолютен брой неутрофили

При настъпване на клинично значима умерена или тежка нехематологична токсичност, приложението трябва да се преустанови, а пациентите да бъдат наблюдавани и съответно лекувани. Ако предишната схема на приложение е била 300 mg два пъти дневно при възрастни пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, или 400 mg два пъти дневно при възрастни пациенти, резистентни или с непоносимост към иматиниб в хронична фаза или във фаза на акселерация, или 230 mg/m² два пъти дневно при педиатрични пациенти, приложението може да се възобнови в доза 400 mg един път дневно при възрастните пациенти и 230 mg/m² един път дневно при педиатричните пациенти, след отзвучаване на токсичните явления. Ако предишната схема на приложение е била 400 mg веднъж дневно при възрастни пациенти или 230 mg/m² веднъж дневно при педиатрични пациенти, лечението трябва да се преустанови. Ако е подходящо от клинична гледна точка, трябва да се обмисли повторно увеличаване на дозата до начална доза 300 mg два пъти дневно при възрастните пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза или до 400 mg два пъти дневно при възрастните пациенти с ХМЛ в хронична фаза или във фаза на акселерация, резистентни или с непоносимост към иматиниб или до 230 mg/m² два пъти дневно при педиатричните пациенти.

Покачване на серумната липаза: При покачване на серумната липаза Степен 3-4 дозите при възрастни пациенти трябва да се намалят до 400 mg един път дневно или да се прекъсне приема. При педиатрични пациенти лечението трябва да се прекъсне до обратно развитие на събитието до Степен ≤ 1 . След това, ако предишната схема на приложение е била 230 mg/m² два пъти дневно, лечението може да се възобнови в доза 230 mg/m² веднъж дневно. Ако предишната схема на приложение е била 230 mg/m² веднъж дневно, лечението трябва да се преустанови. Стойностите на серумната липаза трябва да се изследват всеки месец или при наличие на клинични показатели (вж. точка 4.4).

Повишен билирубин и чернодробни трансаминази: При покачване на билирубина и на чернодробните трансаминази Степен 3-4, дозите при възрастни пациенти трябва да се намалят до 400 mg един път дневно или да се прекъсне приема. При покачване на билирубина Степен ≥ 2 или на чернодробните трансаминази Степен ≥ 3 при педиатрични пациенти, лечението трябва да се прекъсне до възстановяване на стойностите до Степен ≤ 1 . След това, ако предишната схема на приложение е била 230 mg/m² два пъти дневно, лечението може да се възобнови в доза 230 mg/m² веднъж дневно. Ако предишната схема на приложение е била 230 mg/m² веднъж дневно и възстановяването до Степен ≤ 1 отнеме повече от 28 дни, лечението трябва да се преустанови. Стойностите на билирубина и чернодробните трансаминази трябва да се изследват всеки месец или при наличие на клинични показатели.

Специални популации

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Сърдечни нарушения

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

Съобщава се за повишаване на нивото на общия серумен холестерол при лечение с нилотиниб (вж. точка 4.4). Необходимо е да се определи липидния профил преди започване на лечението с нилотиниб, след което да се оцени на 3-ия и 6-ия месец след започване на терапията и поне веднъж годишно при продължителна терапия.

Съобщава се за повишаване на нивото на кръвната захар при лечение с нилотиниб (вж. точка 4.4). Оценка на нивото на кръвната захар трябва да се направи преди започване на лечението с нилотиниб и да се проследи по време на лечението.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на нилотиниб при педиатрични пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза на възраст от 2 до под 18 години (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2) са установени. Липсва опит при педиатрични пациенти на възраст под 2 години или педиатрични пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ във фаза на акселерация или бластна криза. Липсват данни при новодиагностицирани педиатрични пациенти на възраст под 10 години и има ограничени данни при педиатрични пациенти на възраст под 6 години, които са резистентни или с непоносимост към иматиниб.

Начин на приложение

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

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

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

Лечението с нилотиниб се свързва (степен 3 и 4 съгласно общите критерии за токсичност на Националния Онкологичен институт (National Cancer Institute)) с тромбоцитопения, неутропения и анемия. Изявата е по-честа при пациенти с ХМЛ, резистентни или с непоносимост към иматиниб и особено при пациенти с ХМЛ във фаза на акселерация. Изследване на пълна кръвна картина трябва да се провежда на всеки две седмици през първите 2 месеца, а след това всеки месец или при клинични показания. Миелосупресията като цяло е била обратима и обикновено е била овладявана с временно преустановяване на лечението с нилотиниб или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Удължаване на QT интервала

Доказано е, че нилотиниб удължава по зависим от концентрацията начин сърдечната камерна реполяризация, определена чрез QT интервала на ЕКГ с повърхностни отвеждания при възрастни и педиатрични пациенти.

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

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

При проучване със здрави доброволци с експозиция, която е сравнима с експозициите наблюдавани при пациенти, осреднената по време, средна, коригирана за плацебо промяна в

QTcF, спрямо изходната стойност е 7 msec ($CI \pm 4$ msec). Никой от изследваните няма QTcF >450 msec. В допълнение, в хода на провеждане на проучването не са наблюдавани клинично значими аритмии. В частност, не са наблюдавани епизоди на torsade de pointes (преходни или продължителни).

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

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

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

Препоръчва се строго проследяване на ефекта върху QTc интервала и регистриране на изходно ЕКГ, преди започване на лечението с нилотиниб и при наличие на клинични показания. Хипокалиемията или хипомагниемията трябва да бъдат коригирани преди приложението на нилотиниб и да се проследяват периодично след това.

Внезапна смърт

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

Задръжка на течности и оток

По време на Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ са наблюдавани нечести случаи (0,1 до 1%) на тежка форма на свързана с приема на лекарството задръжка на течности като плеврален излив, белодробен оток и перикарден излив. Подобни събития са наблюдавани и при постмаркетинговите съобщения. Неочакваното, бързо наддаване на тегло трябва да бъде внимателно изследвано. Ако се появят признаци на тежка задръжка на течности по време на лечението с нилотиниб, етиологията трябва да се изясни и при пациентите да се проведе съответното лечение (вж. точка 4.2 за указания за повлияване на нехематологична токсичност).

Сърдечносъдови събития

Случаи на сърдечносъдови събития са съобщавани в хода на рандомизирано Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ и са били наблюдавани при постмаркетинговите съобщения. В клиничното проучване, при средна продължителност на терапията от 60,5 месеца, сърдечносъдовите събития от Степен 3-4 включват периферна артериална оклузивна болест (1,4% и 1,1%, съответно при 300 mg и 400 mg нилотиниб два пъти дневно), исхемична болест на сърцето (2,2% и 6,1%, съответно при 300 mg и 400 mg нилотиниб два пъти дневно) и исхемични мозъчносъдови събития (1,1% и 2,2%, съответно при 300 mg и 400 mg нилотиниб два пъти дневно). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ,

ако внезапно почувстват признаци или симптоми на сърдечносъдови събития. Сърдечносъдовият статус на пациентите трябва да бъде оценен, а сърдечносъдовите рискови фактори да бъдат проследени и активно да се опитва, да бъдат отстранени по време на лечението с нилотиниб, съгласно стандартните ръководства. Трябва да се предпише съответната терапия за повлияване на сърдечносъдовите рискови фактори (вж. точка 4.2 за указания за повлияване на нехематологична токсичност).

Реактивация на хепатит В

Наблюдавана е реактивация на хепатит В при пациенти, които са хронични носители на този вирус, след като приемат BCR-ABL тирозинкиназни инхибитори. В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или летален изход.

Преди да започнат лечение с нилотиниб, пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция. Преди да започнат лечение, пациентите с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване) и пациенти, които са положителни за HBV инфекция по време на лечение, трябва да бъдат консултирани със специалисти в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с нилотиниб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след края на лечението (вж. точка 4.8).

Специално проследяване на възрастни пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза, които са постигнали траен дълбок молекулярен отговор

Възможност за преустановяване на лечението

Избрани пациенти, при които е потвърдено, че експресират характерните BCR-ABL транскрипти, e13a2/b2a2 или e14a2/b3a2, могат да се имат предвид за преустановяване на лечението. Пациентите трябва да имат характерните BCR-ABL транскрипти, за да е възможно количествено определяне на BCR-ABL, оценка на дълбочината на молекулярния отговор и определяне на възможна загуба на молекулярна ремисия след преустановяване на лечението с нилотиниб.

Проследяване на пациенти, които са преустановили лечението

Необходимо е да се извършва често проследяване на нивата на BCR-ABL транскриптите при пациентите, избрани да преустановят лечението, чрез количествен диагностичен тест, валидиран да измерва нивата на молекулярния отговор с чувствителност поне MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\% IS$). Нивата на BCR-ABL транскриптите трябва да бъдат определяни преди и по време на преустановяване на лечението (вж. точки 4.2 и 5.1).

Загубата на голям молекулярен отговор ($MMR=BCR-ABL/ABL \leq 0,1\% IS$) при пациенти с ХМЛ, които получават нилотиниб като първа или втора линия терапия, или потвърдената загуба на MR4 (две последователни измервания в интервал от поне 4 седмици, показващи загуба на MR4 ($MR4=BCR-ABL/ABL \leq 0,01\% IS$)) при пациенти с ХМЛ, които получават нилотиниб като втора линия терапия, ще доведат до подновяване на лечението в рамките на 4 седмици от момента, в който се разбере, че е настъпила загуба на ремисията. По време на фазата без лечение може да настъпи рецидив на молекулярно ниво, като липсват данни за дългосрочния резултат. Поради тази причина е особено важно често да се проследяват нивата на BCR-ABL транскриптите и пълната кръвна картина с диференциално броене, за да се установи възможната загуба на ремисия (вж. точка 4.2). Пациентите, които не успяват да постигнат MMR след три месеца подновено лечение, трябва да бъдат отново изследвани за мутация в домейна на BCR-ABL киназата.

Лабораторни изследвания и проследяване

Липиди в кръвта

Във Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ, 1,1% от пациентите,

лекувани с нилотиниб 400 mg два пъти дневно показват повишение на общия холестерол от Степен 3-4; в групата, приемаща нилотиниб 300 mg два пъти дневно не се наблюдава повишение на холестерола от Степен 3-4 (вж. точка 4.8). Препоръчва се, да се определи липидния профил, преди започване на лечението с нилотиниб, след което да се направи оценка на 3-ия и 6-ия месец, след започване на терапията и да се проследява поне веднъж годишно при продължителна терапия (вж. точка 4.2). Ако е необходимо прилагането на HMG-CoA редуктазен инхибитор (липидопонижаващо средство), моля прегледайте точка 4.5, преди да започнете лечението, тъй като определени HMG-CoA редуктазни инхибитори се метаболизират също от CYP3A4 ензимната система.

Кръвна захар

Във фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ, 6,9% и 7,2% от пациентите, лекувани съответно с нилотиниб 400 mg и нилотиниб 300 mg два пъти дневно, показват повишение на кръвната захар от Степен 3-4. Препоръчва се нивата на кръвната захар да бъдат оценени преди започване на лечението с нилотиниб и проследени по време на лечението, в зависимост от клиничните показания (вж. точка 4.2). Ако резултатите от тестовете дават основания за провеждането на терапия, лекарите трябва да следват локалните стандартни практики и ръководства за лечение.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

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

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

Ефект на храната

Бионаличността на нилотиниб се увеличава от храната. Нилотиниб не трябва да се приема с храна (вж. точки 4.2 и 4.5) и трябва да се приема 2 часа след хранене. Не трябва да се приема храна поне един час след приетата доза. Сокът от грейпфрут и други храни, за които се знае, че инхибират CYP3A4 трябва да се избягват.

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

Чернодробно увреждане

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

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

Серумна липаза

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

Тотална гастректомия

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

Тумор-лизис синдром

Поради възможността за възникване на тумор-лизис синдром (ТЛС) се препоръчва коригиране на клинично значимата дехидратация и високите нива на пикочна киселина преди започване на лечението с нилотиниб (вж. точка 4.8).

Помощни вещества с известно действие

Лактоза (като монохидрат) (за 50 mg, 150 mg и 200 mg)

Твърдите капсули Нилотиниб Accord съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Калий (за 50 mg, 150 mg и 200 mg)

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на капсула, т.е. практически не съдържа калий.

Натрий (за 200 mg)

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Алура червено AC (за 200 mg)

Това лекарство съдържа алура червено AC, който може да причини алергични реакции.

Педиатрична популация

Наблюдавани са лабораторни отклонения, характеризиращи се с леко до умерено транзиторно повишаване на аминотрансферазите и общия билирубин, с по-висока честота при деца отколкото при възрастни, показващи повишен риск от хепатотоксичност в педиатричната популация (вж. точка 4.8). Чернодробната функция (стойности на билирубина и чернодробните трансаминази) трябва да се проследява всеки месец или при наличие на клинични показания. Повишаването на билирубина и чернодробните трансаминази трябва да се овладява като временно се спре лечението с нилотиниб, намали се дозата и/или се спре лечението с нилотиниб (вж. точка 4.2). В проучване при педиатричната популация с ХМЛ се съобщава за забавяне на растежа при пациенти, лекувани с нилотиниб (вж. точка 4.8). Препоръчва се стриктно проследяване на растежа при педиатрични пациенти на лечение с нилотиниб.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Нилотиниб може да се прилага в комбинация с хематопоеични растежни фактори като еритропоеин или гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF), ако има клинични показания. Може да се прилага и с хидроксиурея или анагредид, при клинични показания.

Нилотиниб основно се метаболизира в черния дроб, като се счита, че CYP3A4 допринася в най-голяма степен за окислителния метаболизъм. Нилотиниб е също така субстрат на ефлуксната помпа за редица лекарства, P-гликопротеин (P-gp). Ето защо, абсорбцията и последващото елиминиране на системно абсорбирания нилотиниб могат да се повлияят от вещества, които повлияват CYP3A4 и/или P-gp.

Вещества, които могат да повишат серумните концентрации на нилотиниб

Съпътстващото приложение на нилотиниб и иматиниб (субстрат и модератор на P-gp и CYP3A4) има слаб инхибиторен ефект върху CYP3A4 и/или P-gp. AUC на иматиниб се е повишила с 18% до 39%, а AUC на нилотиниб се е повишила с 18% до 40%. Малко вероятно е описаните промени да имат някакво клинично значение.

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

Вещества, които могат да понижат серумната концентрация на нилотиниб

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

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

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

В проучване при здрави доброволци не е наблюдавана значима промяна във фармакокинетиката на нилотиниб, когато единична доза нилотиниб от 400 mg е приложена 10 часа след и 2 часа преди фамотидин. Следователно, когато е необходима едновременно употреба с H₂ блокери, те могат да се прилагат приблизително 10 часа преди и приблизително 2 часа след приема на нилотиниб.

В същото проучване, приложението на антиациди (алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид/симетикон) 2 часа преди или след единична доза нилотиниб от 400 mg, също не повлиява фармакокинетиката на нилотиниб. Следователно, ако е необходимо, антиацидите могат да бъдат прилагани приблизително 2 часа преди или приблизително 2 часа след приема

на нилотиниб.

Вещества, чиято системна концентрация може да бъде променена от нилотиниб

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

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

При пациенти с ХМЛ, нилотиниб, приложен в доза от 400 mg два пъти дневно в продължение на 12 дни, повишава системната експозиция (AUC и C_{max}) на приетия перорално мидазолам (субстрат на CYP3A4) съответно с 2,6 пъти и 2,0 пъти. Нилотиниб е умерен инхибитор на CYP3A4. В резултат на това, системната експозиция и на други лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP3A4 (напр. определени HMG CoA редуктазни инхибитори) може да бъде повишена, когато се прилагат едновременно с нилотиниб. Може да се наложи съответно мониториране и коригиране на дозата при лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс (включително, но не само алфентанил, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, фентанил, сиролимус и такролимус), когато се прилагат едновременно с нилотиниб.

Комбинацията на нилотиниб с тези статини, които се елиминират главно чрез CYP3A4, може да увеличи потенциала за статин-индуцирана миопатия, включително рабдомиолиза.

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

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

Взаимодействия с храна

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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на

лечението с нилотиниб и в продължение на две седмици след приключване на лечението.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на нилотиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Нилотиниб не трябва да се използва при бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с нилотиниб. В случай на употреба по време на бременността, бременната жена трябва да бъде информирана за възможните рискове за плода.

Ако жена, която се лекува с нилотиниб планира бременност, при нея може да се обмисли преустановяване на лечението, въз основа на критериите за допустимост за преустановяване на лечението, описани в точки 4.2 и 4.4. Данните за наличие на бременност при пациенти докато са в ремисия без лечение (treatment-free remission - TFR) са ограничени. Ако се планува бременност по време на фазата на TFR, пациентът трябва да бъде информиран за потенциалната необходимост от подновяване на лечението с нилотиниб по време на бременността (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кърмене

Не е известно дали нилотиниб се екскретира в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на нилотиниб в млякото (вж. точка 5.3). Тъй като не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата, жените не трябва да кърмят по време на лечението с нилотиниб и в продължение на 2 седмици след приема на последната доза.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нилотиниб Accord не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това, препоръчва се пациентите, които имат замаяност, умора, зрителни нарушения или други нежелани реакции с възможно влияние върху способността за шофиране или безопасна работа с машини, да се въздържат от извършване на тези дейности, докато са налице тези нежелани реакции (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност се базира на сборни данни от 3 422 пациенти, лекувани с нилотиниб, в 13 клинични проучвания, при одобрените показания: възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филадельфийска хромозома, хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в хронична фаза (5 клинични проучвания с 2 414 пациенти), възрастни пациенти в хронична фаза и фаза на акселерация на ХМЛ, положителна за Филадельфийска хромозома, при пациенти, които са резистентни или не понасят добре предхождаща терапия, включваща иматиниб (6 клинични проучвания с 939 пациенти) и педиатрични пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза, които са резистентни или не понасят добре предхождаща терапия, включваща иматиниб (2 клинични проучвания с 69 пациенти). Тези сборни данни представят експозиция от 9 039,34 пациентогодини. Профилът на безопасност на нилотиниб е постоянен при всички показания.

Най-честите нежелани реакции (честота $\geq 15\%$) от сборните данни за безопасност са: обрив (26,4%), инфекция на горните дихателни пътища (включително фарингит, назофарингит, ринит) (24,8%), главоболие (21,9%), хипербилирубинемия (включително повишен билирубин в кръвта)

(18,6%), артралгия (15,8%), умора (15,4%), гадене (16,8%), пруритус (16,7%) и тромбоцитопения (16,4%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщавани при клинични проучвания и постмаркетингови съобщения (таблица 3), са изброени по системо-органен клас и честота по MedDRA. Честотата е определена като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3 Нежелани лекарствени реакции

Инфекции и инфестации	
Много чести:	Инфекция на горните дихателни пътища (включително фарингит, назофарингит, ринит)
Чести:	Фоликулит, бронхит, кандидоза (включително орална кандидоза), пневмония, гастроентерит, инфекция на пикочните пътища
Нечести:	Херпес вирусна инфекция, анален абсцес, кандидоза (инфекция с кандида), фурункул, сепсис, подкожен абсцес, тинеа педис
Редки:	Реактивация на хепатит В
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Нечести:	Кожен папилом
Редки:	Орален папилом, парапротеинемия
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, тромбоцитопения
Чести:	Левкопения, левкоцитоза, неутропения, тромбоцитемия
Нечести:	Еозинофилия, фебрилна неутропения, лимфопения, панцитопения
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	
Много чести:	Забавяне на растежа
Чести:	Хипотиреоидизъм
Нечести:	Хипертиреоидизъм
Редки:	Вторичен хиперпаратиреоидизъм, тиреоидит
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести:	Електролитен дисбаланс (включително хипомагнезиемия, хиперкалиемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипокалциемия, хиперкалциемия, хиперфосфатемия), захарен диабет, хипергликемия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хипертриглицеридемия, понижен апетит, подагра, хиперурикемия, хипофосфатемия (включително понижаване на фосфора в кръвта)
Нечести:	Дехидратация, повишен апетит, дислипидемия, хипогликемия
Редки:	Нарушен апетит, тумор-лизис синдром
Психични нарушения	
Чести:	Депресия, безсъние, тревожност
Нечести:	Амнезия, обърканост, дезориентация
Редки:	Дисфория
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие
Чести:	Замаяност, хипоестезия, парестезии, мигрена
Нечести:	Мозъчносъдов инцидент, вътречерепни/мозъчни кръвоизливи, исхемичен инсулт, транзиторни исхемични атаки, мозъчен инфаркт, загуба на съзнание (включително синкоп), тремор, нарушено внимание, хиперестезия, дизестезия, летаргия, периферна невропатия, синдром на неспокойните крака, лицева парализа

Редки:	Стеноза на базиларната артерия, мозъчен оток, неврит на зрителния нерв
Нарушения на очите	
Чести:	Конюнктивит, сухо око (включително ксерофталмия), дразнене на очите, хиперемия (склерална, конюнктивална, очна), замъгляване на зрението
Нечести:	Нарушение на зрението, конюнктивална хеморагия, намалена зрителна острота, оток на клепачите, блефарит, фотопсия, алергичен конюнктивит, диплопия, очен кръвоизлив, болка в окото, очен пруритус, подуване на очите, заболяване на очната повърхност, периорбитален оток, фотофобия
Редки:	Хориоретинопатия, едем на папилите
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Световъртеж, болка в ухото, тинитус
Нечести:	Нарушен слух (хипоакузия)
Сърдечни нарушения	
Чести:	Стенокардия, аритмии (включително атриовентрикуларен блок, предсърдно трептене, камерни екстрасистоли, тахикардия, предсърдно мъждене, брадикардия), палпитации, удължен QT интервал на електрокардиограмата, коронарна болест на сърцето
Нечести:	Миокарден инфаркт, шум на сърцето, перикарден излив, сърдечна недостатъчност, диастолна дисфункция, ляв бедрен блок, перикардит
Редки:	Цианоза, намалена фракция на изтласкване
С неизвестна честота:	Камерна дисфункция
Съдови нарушения	
Чести:	Хипертония, зачервяване, периферна артериална оклузивна болест
Нечести:	Хипертонични кризи, клаудикацио интермитенс, периферна артериална стеноза, хематом, артериосклероза, хипотония, тромбоза
Редки:	Хеморагичен шок
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести:	Кашлица
Чести:	Диспнея, диспнея при натоварване, епистаксис, орофарингеална болка
Нечести:	Белодробен оток, плеврален излив, интерстициална белодробна болест, плеврална болка, плеврит, дразнене на гърлото, дисфония, белодробна хипертония, хрипове
Редки:	Фаринголарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Гадене, болка в горната част на корема, констипация, диария, повръщане
Чести:	Панкреатит, коремен дискомфорт, раздуване на корема, флатуленция, болка в корема, диспепсия, гастрит, гастроезофагеален рефлукс, хемороиди, стоматит
Нечести:	Гастроинтестинална хеморагия, мелена, улцерации в устата, езофагеална болка, сухота в устата, чувствителност на зъбите (хиперестезия на зъбите), дисгеузия, ентероколит, язва на стомаха, гингивит, хиатална херния, ректална хеморагия
Редки:	Перфорация на гастроинтестинална язва, хематемеза, езофагеална язва, улцерозен езофагит, ретроперитонеална хеморагия, субилеус
Хепатобилиарни нарушения	
Много чести:	Хипербилирубинемия (включително повишаване на билирубина в кръвта)
Чести:	Нарушена чернодробна функция
Нечести:	Хепатотоксичност, токсичен хепатит, жълтеница, холестаза, хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	

Много чести:	Обрив, пруритус, алопеция
Чести:	Нощно изпотяване, екзема, уртикария, хиперхидроза, контузии, акне, дерматит (включително алергичен, ексфолиативен и акнеиформен), суха кожа, еритем
Нечести:	Ексфолиативен обрив, лекарствена ерупция, кожна болка, екхимоза, подуване на лицето, образуване на мехури, дермални кисти, erythema nodosum, хиперкератоза, петехии, фоточувствителност, псориазис, промяна в цвета на кожата, белене на кожата, хиперпигментация на кожата, хипертрофия на кожата, язва върху кожата
Редки:	Еритема мултиформе, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, хиперплазия на мастните жлези, атрофия на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Миалгия, артралгия, болка в гърба, болка в крайниците
Чести:	Мускулно-скелетна болка в гръдния кош, мускулно-скелетна болка, болка във врата, мускулна слабост, мускулни спазми, болка в костите
Нечести:	Мускулно-скелетна скованост, оток на ставите, артрит, болка в хълбока
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Полакиурия, дизурия
Нечести:	Чести позиви за уриниране, никтурия, хроматурия, хематурия, бъбречна недостатъчност, инконтиненция на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	Ерекtilна дисфункция, менорагия
Нечести:	Болка в гърдите, гинекомастия, подуване на зърната
Редки:	Втвърдяване на гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора, пирексия
Чести:	Болка в гръдния кош (включително несвързана със сърцето болка в гръдния кош), болка, дискомфорт в областта на гърдите, неразположение, астения и периферен оток, втрисане, грипоподобно заболяване
Нечести:	Оток на лицето, ортостатични отоци, усещане за промяна на телесната температура (включително чувство за горещина, чувство за студ), локализиран оток
Редки:	Внезапна смърт
Изследвания	
Много чести:	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена липаза
Чести:	Понижен хемоглобин, повишена амилаза в кръвта, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамилтрансферазата, повишена креатинин фосфокиназа в кръвта, понижено тегло, повишено тегло, повишен креатинин, повишен общ холестерол
Нечести:	Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишена урея в кръвта, повишен неконюгиран билирубин в кръвта, повишен паратхормон в кръвта, повишени триглицериди в кръвта, понижени глобулини, повишен холестерол в липопротеини (включително с ниска и с висока плътност), повишен тропонин
Редки:	Понижена кръвна захар, понижен инсулин в кръвта, повишен инсулин в кръвта, понижен С-пептид

Забележка: Не всички нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при педиатрични проучвания.

Описание на избрани нежелани реакции

Внезапна смърт

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

Реактивация на хепатит В

Съобщена е реактивация на хепатит В във връзка с BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ). В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или летален изход (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността на нилотиниб при педиатрични пациенти (на възраст от 2 до <18 години) с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза (n=58) е изследвана в едно основно проучване за период от 60 месеца (вж. точка 5.1). При педиатричните пациенти честотата, вида и тежестта на наблюдаваните нежелани реакции като цяло съответстват на тези, наблюдавани при възрастните, с изключение на хипербилирубинемия/повишен билирубин в кръвта (Степен 3/4: 10,3%) и повишаване на трансаминазите (AST Степен 3/4: 1,7%, ALT Степен 3/4: 12,1%), които се съобщават с по-висока честота, отколкото при възрастните пациенти. Нивата на билирубина и чернодробните трансаминази трябва да се проследяват по време на лечението (вж. точки 4.2 и 4.4).

Забавяне на растежа при педиатричната популация

В едно проучване, проведено при педиатричната популация с ХМЛ, с медиана на експозиция 51,9 месеца при новодиагностицирани пациенти и 59,9 месеца при пациенти с Ph+ ХМЛ-ХФ и с резистентност към иматиниб/дазатиниб или с непоносимост към иматиниб, се наблюдава забавяне на растежа (пресичане на поне две основни персентилни линии от изходното ниво) при осем пациенти: при пет (8,6%) от тях има пресичане на две основни персентилни линии от изходното ниво, а при трима (5,2%) има пресичане на три основни персентилни линии от изходното ниво. За събития, свързани със забавяне на растежа, се съобщава при 3 пациенти (5,2%). Препоръчва се стриктно проследяване на растежа при педиатрични пациенти на лечение с нилотиниб (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, BCR-ABL тирозин киназни инхибитори, АТС код: L01EA03.

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

Таблица 4 Киназен профил на нилотиниб (фосфорилационен IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Клинична ефикасност

Клинични проучвания при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза

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

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

Първоначалната времева точка на анализ на данните е била планирана, когато всички 846 пациенти завършат (или прекъснат по-рано) 12 месечното лечение. Допълнителните анализи се планират при завършването на 24, 36, 48, 60 и 72 месечното лечение (или при

по-ранно прекъсване). Медианата на продължителност на лечението е била приблизително 70 месеца в терапевтичните групи на нилотиниб и 64 месеца в групата на иматиниб. Медианата на действителната интензивност на дозата е била 593 mg/ден за нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 772 mg/ден за нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 400 mg/ден за иматиниб еднократно дневно. Проучването в момента продължава.

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

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

Честотата на MMR на 12, 24, 36, 48, 60 и 72 месец е представена в таблица 5.

Таблица 5 Честота на MMR

	Нилотиниб 300 mg два пъти дневно n=282 (%)	Нилотиниб 400 mg два пъти дневно n=281 (%)	Иматиниб 400 mg веднъж дневно n=283 (%)
MMR на 12-ия месец			
Отговор (95% CI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR на 24-ия месец			
Отговор (95% CI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR на 36-ия месец²			
Отговор (95% CI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR на 48-ия месец³			
Отговор (95% CI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR на 60-ия месец⁴			
Отговор (95% CI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR на 72-ия месец⁵			
Отговор (95% CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ p-стойност от Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) тест за честотата на отговор (спрямо иматиниб 400 mg) $< 0,0001$

² Само пациентите, при които се наблюдава MMR в специфична времева точка, са били включени като повлияли се в съответната времева точка. Общо 199 (35,2%) от всички пациенти не са оценени за наличие на MMR на 36-ия месец (87 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно и 112 в групата на иматиниб), поради липсващи/с невъзможност за изчисляване PCR проби (n=17), отчетени атипични транскрипти на изходно ниво (n=7) или прекъсване на лечението преди 36-ия месец (n=175).

³ Само пациентите, при които се наблюдава MMR в специфична времева точка, са били включени като повлияли се в съответната времева точка. Общо 305 (36,1%) от всички пациенти не са оценени за наличие на MMR на 48-ия месец (98 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 88 в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 119 в групата на иматиниб), поради липсващи/с невъзможност за изчисляване PCR проби (n=18), отчетени атипични транскрипти на изходно ниво (n=8) или прекъсване на лечението преди 48-ия месец (n=279).

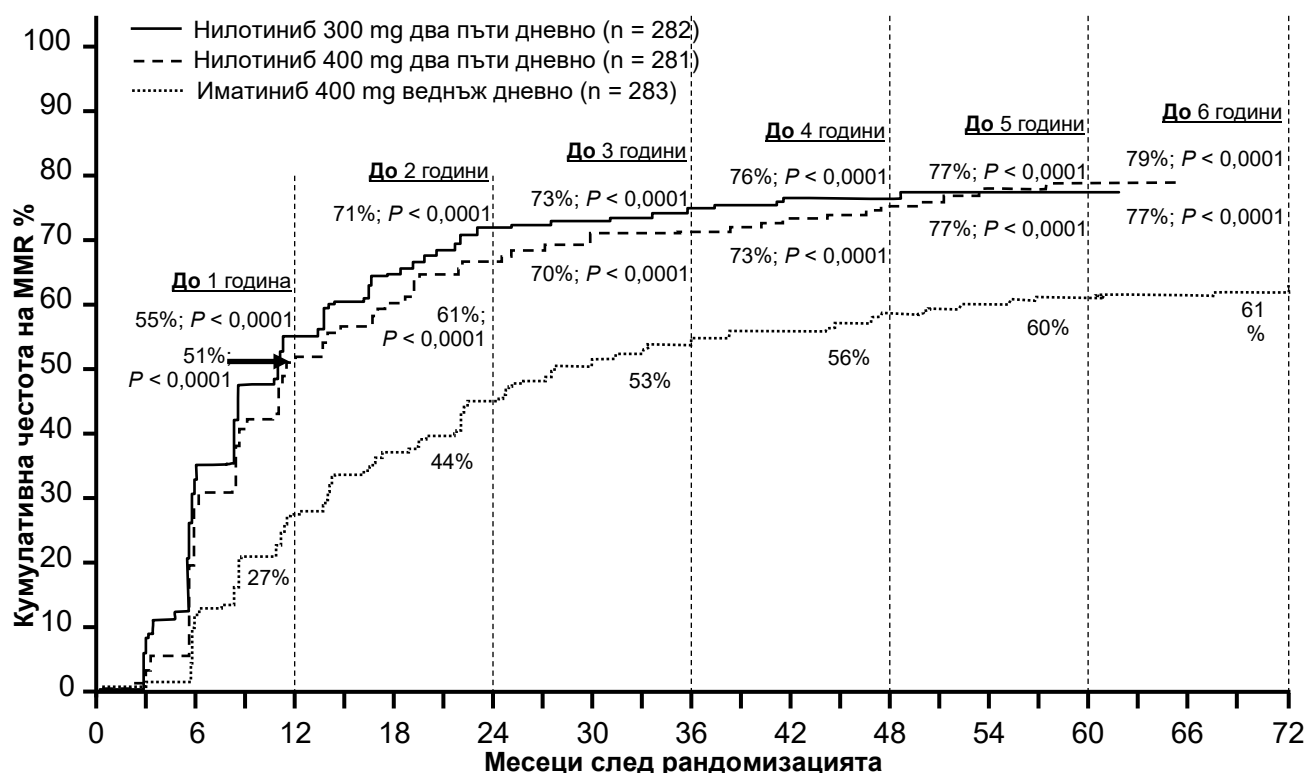
⁴ Само пациентите, при които се наблюдава MMR в специфична времева точка, са били включени като повлияли се в съответната времева точка. Общо 322 (38,1%) от всички пациенти

не са оценени за наличие на MMR на 60-ия месец (99 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 93 в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 130 в групата на иматиниб) поради липсващи/неоценяеми PCR проби (n=9), отчетени атипични транскрипти на изходно ниво (n=8) или прекъсване на лечението преди 60-ия месец (n=305).

⁵ Само пациентите, при които се наблюдава MMR в конкретна времева точка, са били включени като повлияли се в съответната времева точка. Общо 395 (46,7%) от всички пациенти не са оценени за наличие на MMR на 72-ия месец (130 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 110 в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 155 в групата на иматиниб) поради липсващи/неоценяеми PCR проби (n=25), отчетени атипични транскрипти на изходно ниво (n=8) или прекъсване на лечението преди 72-ия месец (n=362).

Честотата на достигане на MMR до определени времеви точки (което включва пациентите, постигнали MMR в или преди тези времеви точки, означавани като отговорили на лечението), са представени като кумулативна честота на MMR (вж. Фигура 1).

Фигура 1 Кумулативна честота на MMR



При всички рискови групи по Sokal, честотата на MMR във всички времеви точки остава по-висока във времето и при двете групи на нилотиниб, в сравнение с групата на иматиниб.

В ретроспективен анализ 91% (234/258) от пациентите на нилотиниб 300 mg два пъти дневно постигат ниво на BCR-ABL $\leq 10\%$ на 3-ия месец от лечението спрямо 67% (176/264) от пациентите на иматиниб 400 mg веднъж дневно. Пациентите с ниво на BCR-ABL $\leq 10\%$ на 3-ия месец от лечението показват по-висока обща преживяемост на 72-ия месец спрямо тези, които не постигат такъв молекулярен отговор (94,5% спрямо 77,1%, съответно [p=0,0005]).

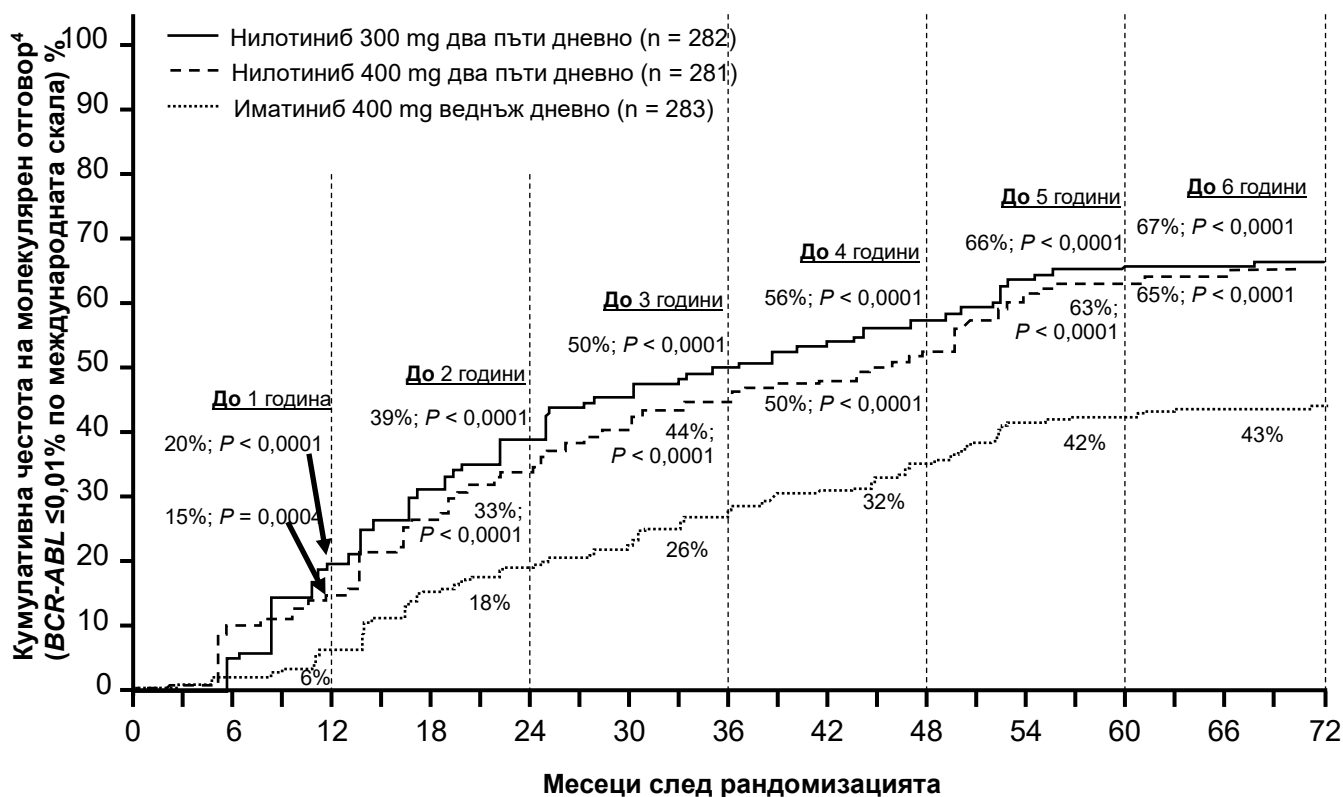
Анализ по Kaplan-Meier на времето до първия MMR показва, че вероятността за постигане на MMR в различни времеви точки е по-висока както при нилотиниб 300 mg два пъти дневно, така и при нилотиниб 400 mg два пъти дневно, в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно (HR=2,17 и стратифицирана log-rank p<0,0001 между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно, HR=1,88 и p<0,0001 от стратифициран log-rank тест, между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно).

Процентът на пациентите постигнали молекулярен отговор от $\leq 0,01\%$ и $\leq 0,0032\%$ по IS в различните времеви точки е представен в таблица 6, също така процентът на пациентите постигнали молекулярен отговор от $\leq 0,01\%$ и $\leq 0,0032\%$ по IS в отделните времеви точки са представени и на фигури 2 и 3. Молекулярен отговор от $\leq 0,01\%$ и $\leq 0,0032\%$ по IS, отговаря съответно на ≥ 4 log редукция и $\geq 4,5$ log редукция, на BCR-ABL транскриптите от стандартизирана изходна стойност.

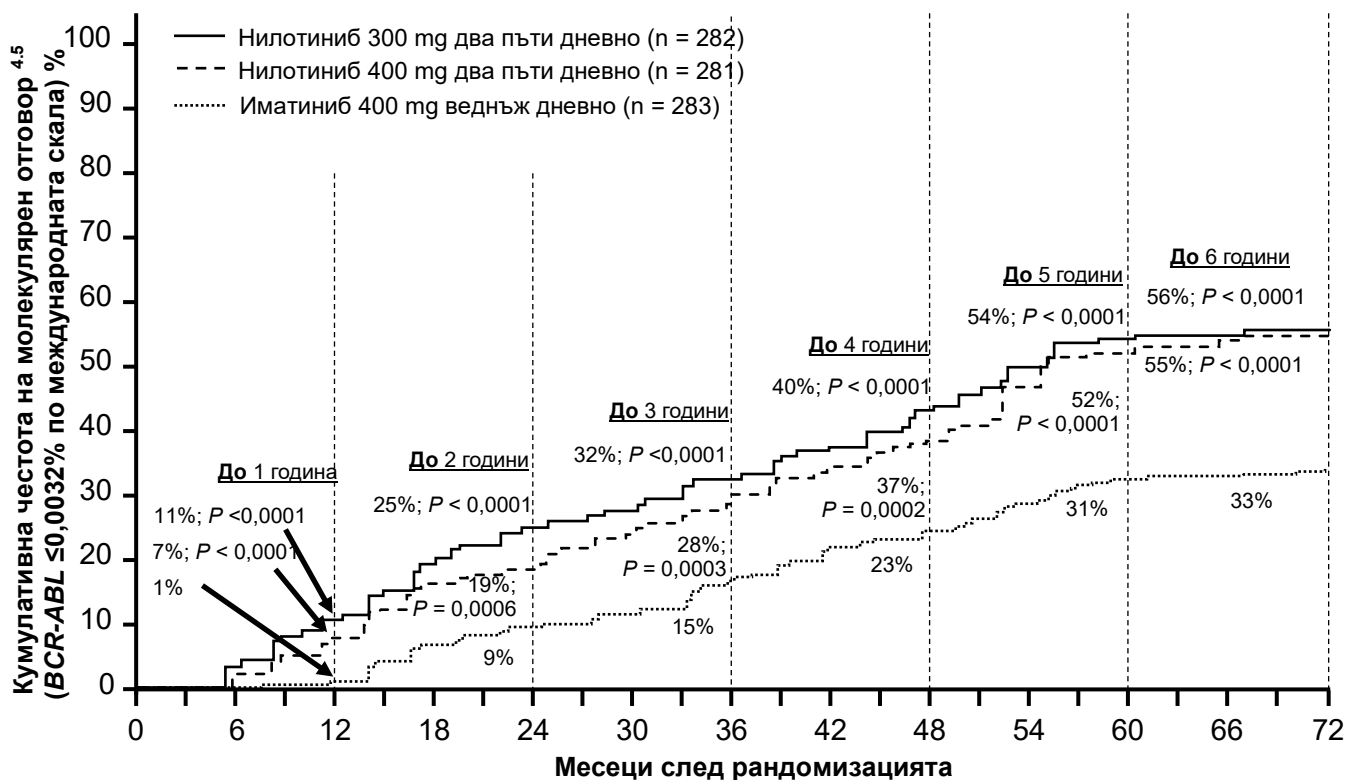
Таблица 6 Процент пациенти, постигнали молекулярен отговор от $\leq 0,01\%$ (4 log редукция) и $\leq 0,0032\%$ (4,5 log редукция)

	Нилотиниб 300 mg два пъти дневно n=282 (%)		Нилотиниб 400 mg два пъти дневно n=281 (%)		Иматиниб 400 mg веднъж дневно n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
На 12-ти месец	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
На 24-ти месец	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
На 36-ти месец	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
На 48-ми месец	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
На 60-ти месец	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
На 72-ри месец	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Фигура 2 Кумулативна честота на молекулярен отговор от $\leq 0,01\%$ (4-log редукция)



Фигура 3 Кумулативна честота на молекулярен отговор от $\leq 0,0032\%$ (4,5 log редукция)



Въз основа на оценка по Kaplan-Meier относно продължителността на първия MMR, процентът на пациентите, запазили постигнатия отговор в продължение на 72 месеца е бил 92,5% (95% CI: 88,6-96,4%) в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 92,2% (95% CI: 88,5-95,9%) в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 88,0% (95% CI: 83,0-93,1%) в групата на иматиниб 400 mg веднъж дневно.

Пълен цитогенетичен отговор (CCyR) се дефинира като 0% Ph⁺ метафазни пластинки в костния мозък при изследвани поне 20 метафазни пластинки. Най-голямата честота на CCyR до 12-ия месец (което включва пациентите, постигнали CCyR на или преди 12-ия месец, означавани като отговорили на лечението) е статистически значимо по-висока при нилотитиб 300 mg и 400 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно, вж. таблица 7.

Честотата на CCyR до 24 месец (включва пациентите постигнали CCyR на или преди 24-ия месец, означавани като отговорили на лечението) е била статистически по-висока в двете групи на нилотиниб - 300 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно, в сравнение с групата на иматиниб 400 mg еднократно дневно.

Таблица 7 Най-висока честота на CCyR

	Нилотиниб 300 mg два пъти дневно n=282 (%)	Нилотиниб 400 mg два пъти дневно n=281 (%)	Иматиниб 400 mg еднократно дневно n=283 (%)
До 12 месец			
Отговорили (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Неотговорили	19,9	22,1	35,0
p-стойност от СМН тест за честотата на отговор (спрямо иматиниб 400 mg еднократно дневно)	<0,0001	0,0005	
До 24 месец			
Отговорили (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Неотговорили	13,1	15,3	23,0
p-стойност от СМН тест за честотата на отговор (спрямо иматиниб 400 mg еднократно дневно)	0,0018	0,0160	

Въз основа на оценка по Kaplan-Meier, процентът на пациентите, запазили отговора в продължение на 72 месеца сред пациентите, постигнали CCyR е бил 99,1% (95% CI: 97,9-100%) в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) в групата на иматиниб 400 mg веднъж дневно.

Като прогресията до фаза на акселерация (ФА) или бластна криза (БК) по време на лечението, се определя времето от датата на рандомизация до първата документирана прогресия на заболяването до фаза на акселерация, бластна криза или смърт, свързана с ХМЛ. В хода на лечението прогресия към фаза на акселерация или бластна криза се наблюдава при общо 17 пациенти: 2-ма пациенти на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 3 пациенти на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 12 пациенти на иматиниб 400 mg еднократно дневно. Изчисленият процент на пациентите, без прогресия на заболяването към фаза на акселерация или бластна криза, изчислен на 72-ри месец, е бил съответно 99,3%, 98,7% и 95,2% (HR=0,1599 и стратифицирана log-rank p=0,0059 между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб веднъж дневно, HR=0,2457 и стратифицирана log-rank p=0,0185 между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб веднъж дневно). След втората година на анализа не са съобщени нови случаи на прогресия към ФА/БК.

Включвайки клоналната еволюция като критерий за прогресия, общо 25 пациенти са прогресирали към фаза на акселерация или бластна криза до крайната дата на заключване на данните (3 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 5 в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 17 в групата на иматиниб 400 mg еднократно дневно). Изчисленият процент на пациентите без прогресия към фаза на акселерация или бластна криза, включително клонална еволюция, определен на 72-ри месец е бил съответно 98,7%, 97,9% и 93,2% (HR=0,1626 и стратифицирана log-rank p=0,0009 между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб веднъж дневно, HR = 0,2848 и стратифицирана log-rank p=0,0085 между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб веднъж дневно).

Общо 55 пациенти са починали по време на лечението или през периода на проследяването след прекъсване на лечението (21 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 11 в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 23 в групата на иматиниб 400 mg еднократно дневно). Двадесет и шест (26) от тези 55 смъртни случая са били свързани с ХМЛ (6 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 4 в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 16 в

групата на иматиниб 400 mg еднократно дневно). Изчисленият процент пациенти, които са били живи на 72-ри месец е бил съответно 91,6%, 95,8% и 91,4% (HR=0,8934 и стратифицирана log-rank p=0,7085 между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб, HR=0,4632 и стратифицирана log-rank p=0,0314 между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб). Вземайки предвид като събития само случаите на смърт, свързана с ХМЛ, изчисленият процент на обща преживяемост, определена на 72-ри месец е била съответно 97,7%, 98,5% и 93,9% (HR=0,3694 и стратифицирана log-rank p=0,0302 между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб, HR=0,2433 и стратифицирана log-rank p=0,0061 между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб).

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

Проведено е отворено, неконтролирано, многоцентрово проучване във Фаза II за определяне на ефикасността на нилотиниб при възрастни пациенти с ХМЛ, с резистентност или непоносимост към иматиниб, с отделни терапевтични рамена за хронична фаза и фаза на акселерация на заболяването. Ефикасността се основава на включените 321 пациенти в ХФ и 137 пациенти в АФ. Медианата на продължителност на лечението е 561 дни при пациентите в ХФ и 264 дни при пациентите в АФ (вж. таблица 8). Нилотиниб е приложен продължително (двукратно дневно 2 часа след нахранване и без прием на храна най-малко един час след прилагането) до поява на данни за неадекватен отговор или прогресия на заболяването. Дозата е била 400 mg два пъти дневно и е било позволено покачване на дозата до 600 mg двукратно дневно.

Таблица 8 Продължителност на експозицията на нилотиниб

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

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

Общо, 73% от пациентите са резистентни към иматиниб, докато 27% имат непоносимост към иматиниб. По-голяма част от пациентите имат анамнеза за продължителна ХМЛ, която включва екстензивно предшестващо лечение с други антинеопластични средства, в това число иматиниб, хидроксуреен продукт, интерферон, а някои са имали дори неуспешна органна трансплантация (таблица 9). Медианата на най-високата предшестваща доза иматиниб е 600 mg/дневно. Най-високата предшестваща доза на иматиниб е ≥ 600 mg/дневно при 74% от всички пациенти, като 40% от пациентите са получавали иматиниб в дози ≥ 800 mg/дневно.

Таблица 9 Характеристики на хода на протичане на ХМЛ

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

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

Хронична фаза

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

Фаза на акселерация

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

Степента на отговор за двете терапевтични рамена са съобщени в таблица 10.

Таблица 10 Отговор при ХМЛ

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

NEL = без данни за левкемия/отговор на костния мозък

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

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

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

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

Преустановяване на лечението при възрастни пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза, които са лекувани с нилотиниб като терапия от първа линия и които са постигнали траен дълбок молекулярен отговор

В открито проучване с едно рамо, 215 възрастни пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза, лекувани с нилотиниб като първа линия в продължение на ≥ 2 години, постигнали MR4,5 (определен чрез MolecularMD MRDx BCR-ABL тест), са включени да продължат лечението с нилотиниб за нови 52 седмици (консолидираща фаза с нилотиниб). 190 от 215-те пациенти (88,4%) влизат във фаза на TFR след като постигат траен дълбок молекулярен отговор по време на консолидиращата фаза, дефиниран въз основа на следните критерии:

- последните 4 тримесечни оценки (направени на всеки 12 седмици) са поне MR4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) и се запазват в продължение на една година;
- последната оценка е MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS);
- не повече от две оценки, попадащи между MR4,0 и MR4,5 ($0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$).

Първичната крайна точка е процентът пациенти с MMR на 48-ма седмица след началото на фазата на TFR (като се има предвид всеки пациент, при който се налага подновяване на

лечението поради липса на отговор).

Таблица 11 Ремисия без лечение след нилотиниб като терапия от първа линия

Пациенти, включени във фазата на TFR	190	
седмици след началото на фазата на TFR	48 седмици	264 седмици
пациенти, останали с MMR или с подобрение	98 (51,6%, [95% CI: 44,2, 58,9])	79 ^[2] (41,6%, 95% CI: 34,5, 48,9)
Пациенти, прекъснали фазата на TFR	93 ^[1]	109
поради загуба на MMR	88 (46,3%)	94 (49,5%)
поради други причини	5	15
Пациенти, започнали повторно лечение след загубата на MMR	86	91
повторно постигане на MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
повторно постигане на MR4,5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

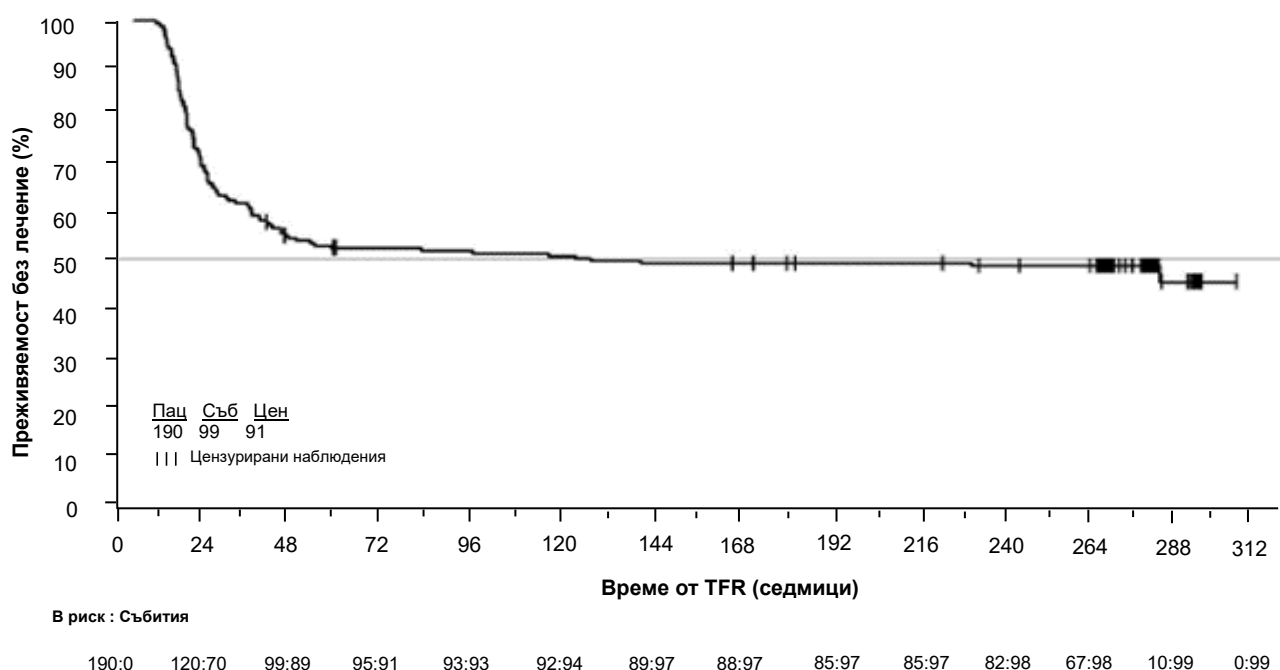
[1] Един пациент не губи MMR до седмица 48, но прекъсва фазата на TFR.

[2] За 2-ма пациенти PCR оценяването не е възможно на седмица 264, поради това техният отговор не е взет предвид в анализа при заключването на данните на седмица 264.

Времето, през което 50% от всички повторно лекувани пациенти повторно постигат MMR и MR4,5, е съответно 7 и 12,9 седмици. Кумулативната честота на повторно постигане на MMR 24 седмици след повторно започване на лечението, е 97,8% (89/91 пациенти), а повторното постигане на MR4,5 на 48 седмица е 91,2% (83/91 пациенти).

Изчислената по Kaplan-Meier медиана на преживяемостта без лечение (treatment-free survival - TFS) е 120,1 седмици (95% CI: 36,9, неоценяеми [NE]) (Фигура 4); 91 от 190-те пациенти (47,9%) не са имали събитие, свързано с TFS.

Фигура 4 Изчислена по Kaplan-Meier преживяемост без лечение след началото на TFR (цялата анализирана група)



Преустановяване на лечението при възрастни пациенти с ХМЛ в хронична фаза, постигнали траен дълбок молекулярен отговор с нилотиниб след предшестващо лечение с иматиниб

В открито проучване с едно рамо 163 възрастни пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза, приемащи тирозин киназни инхибитори (TKIs) в продължение на ≥ 3 години (иматиниб като първоначална TKI терапия в продължение на повече от 4 седмици, без документиран MR4,5 с иматиниб към момента на преминаване към нилотиниб, след което преминали на нилотиниб в продължение на поне две години), и които са постигнали MR4,5 при лечение с нилотиниб, определен чрез MolecularMD MRDx BCR-ABL тест, са включени да продължат лечението с нилотиниб за нови 52 седмици (консолидираща фаза с нилотиниб). 126 от 163-те пациенти (77,3%) влизат във фаза на TFR, след като постигат траен дълбок молекулярен отговор по време на консолидиращата фаза, дефиниран въз основа на следните критерии:

- последните 4 тримесечни оценки (направени на всеки 12 седмици) не потвърждават загуба на MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS) в рамките на една година.

Първична крайна точка е процентът пациенти без потвърдена загуба на MR4,0 или загуба на MMR в рамките на 48 седмици след преустановяване на лечението.

Таблица 12 Ремисия без лечение след лечение с нилотиниб, след предшестващо лечение с иматиниб

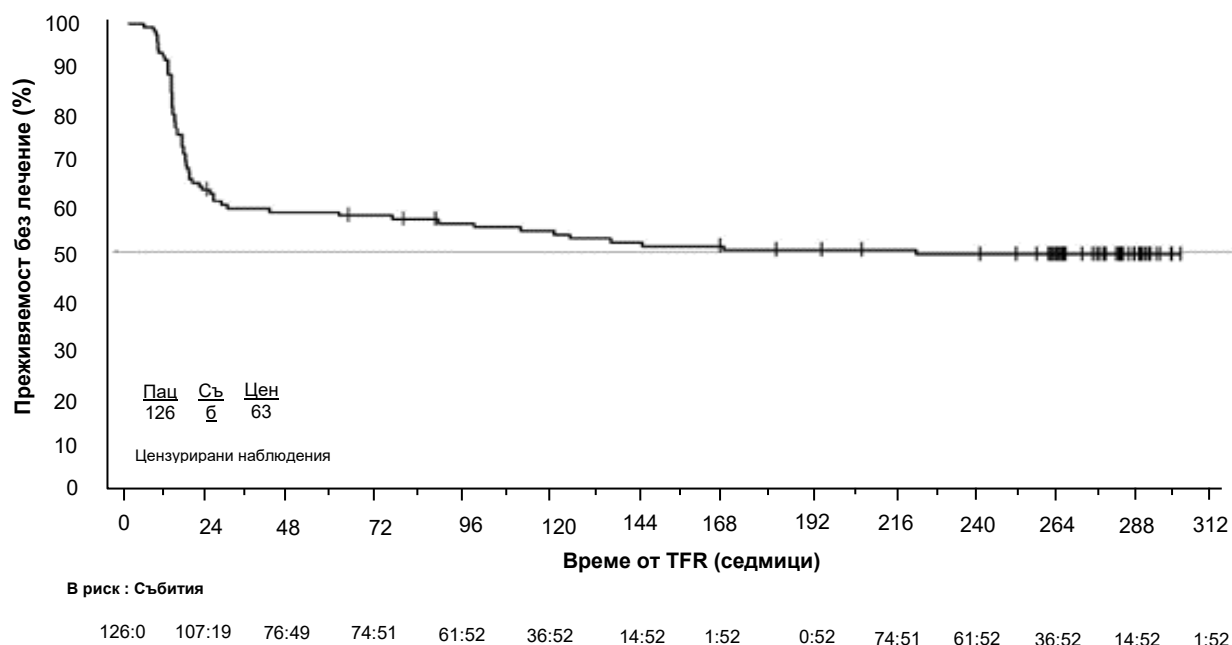
Пациенти, включени във фазата на TFR	126	
седмици след началото на фазата на TFR	48 седмици	264 седмици
пациенти, останали с MMR, без потвърдена загуба на MR4,0 и без повторно започване на лечение с нилотиниб	73 (57,9%, [95% CI: 48,8, 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% CI: 34,1, 52,0])
Пациенти, прекъснали фазата на TFR	53	74 ^[1]
поради потвърдена загуба на MR4,0 или загуба на MMR	53 (42,1%)	61 (82,4%)
поради други причини	0	13
Пациенти, започнали повторно лечение след загуба на MMR или потвърдена загуба на MR4,0	51	59
повторно постигане на MR4,0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
повторно постигане на MR4,5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] Двама пациенти са имали MMR (PCR оценяване) на 264 седмица, но прекъсват на по-късен етап и не са преминавали по-нататъшно PCR оценяване.

Изчислената по Kaplan-Meier медиана на времето за повторно постигане на MR4,0 и MR4,5 с нилотиниб е съответно 11,1 седмици (95% CI: 8,1, 12,1) и 13,1 седмици (95% CI: 12,0, 15,9). Кумулативната честота на повторно постигане на MR4 и MR4,5 48 седмици след повторно започване на лечението, е съответно 94,9% (56/59 пациенти) и 91,5% (54/59 пациенти).

Изчислената по Kaplan-Meier медиана на TFS е 224 седмици (95% CI: 39,9, NE) (Фигура 5); 63 от 126-те пациенти (50,0%) не са имали събитие, свързано с TFS.

Фигура 5 Изчислена по Kaplan-Meier преживяемост без лечение след началото на TFR (цялата анализирана група)



Педиатрична популация

В основното педиатрично проучване, проведено с нилотиниб, общо 58 пациенти, на възраст от 2 до <18 години (25 пациенти с новодиагностицирана Ph+ ХМЛ в хронична фаза и 33 пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза и с резистентност към иматиниб/дазатиниб или с непоносимост към иматиниб) са лекувани с нилотиниб в доза 230 mg/m² два пъти дневно, закръглено към най-близката доза, кратна на 50 (до максимална единична доза 400 mg). Ключовите данни от проучването са обобщени в таблица 13.

Таблица 13 Обобщени данни за основното педиатрично проучване, проведено с нилотиниб

	Новодиагностицирани Ph+ ХМЛ-ХФ пациенти (n=25)	Ph+ ХМЛ-ХФ пациенти с резистентност или непоносимост (n=33)
Медиана на времето на лечение в месеци (диапазон)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Медиана (диапазон) на действителната интензивност на дозата (mg/m ² /ден)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Относителна интензивност на дозата (%) в сравнение с планираната доза 230 mg/m ² два пъти дневно		
Медиана (диапазон)	82,0 (32-102)	95,0 (43-107)
Брой пациенти с >90%	12 (48,0%)	19 (57,6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% IS) на 12-ия цикъл, (95% CI)	60%, (38,7, 78,9)	48,5%, (30,8, 66,5)
MMR до 12-ия цикъл, (95% CI)	64,0%, (42,5, 82,0)	57,6%, (39,2, 74,5)
MMR до 66-ия цикъл, (95%	76,0%, (54,9, 90,6)	60,6%, (42,1, 77,1)

CI)		
Медиана на времето до MMR в месеци (95% CI)	5,56 (5,52, 10,84)	2,79 (0,03, 5,75)
Брой пациенти (%), постигнали MR4.0 (BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,01% IS) до 66-ия цикъл	14 (56,0%)	9 (27,3%)
Брой пациенти (%), постигнали MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,0032% IS) до 66-ия цикъл	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Потвърдена загуба на MMR сред пациентите, постигнали MMR	3 от 19	Нито един от 20
Мутация, възникнала по време на лечението	Няма	Няма
Прогресия на заболяването по време на лечението	1 пациент временно отговаря на техническата дефиниция за прогресия към ФА/БК *	1 пациент прогресира към ФА/БК след 10,1 месеца на лечение
Обща преживяемост Брой събития Смърт по време на лечение Смърт по време на проследяването за преживяемост	0 3 (12%) Не може да се изчисли	0 1 (3%) Не може да се изчисли

* един пациент временно отговаря на техническата дефиниция за прогресия към ФА/БК (поради повишаване на броя на базофилите) един месец след започване приема на нилотиниб (с временно прекъсване на лечението от 13 дни по време на първия цикъл). Пациентът остава в проучването, връща се в ХФ, като е имал ПХО и ССуR до 6 –ия цикъл на лечението с нилотиниб.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пикова концентрация на нилотиниб се достига 3 часа след перорален прием. Абсорбцията на нилотиниб след перорално приложение е приблизително 30%. Абсолютната бионаличност на нилотиниб не е определяна. При сравнение с перорален разтвор за пиене (рН от 1,2 до 1,3), относителната бионаличност на капсулата нилотиниб е приблизително 50%. При здрави доброволци, когато нилотиниб се прилага с храна, C_{max} и площта под кривата концентрация-време (AUC) за нилотиниб са увеличени съответно със 112% и 82% в сравнение с условията на гладно. Приложението на нилотиниб 30 минути или 2 часа след нахранване повишава бионаличността на нилотиниб съответно с 29% и 15% (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

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

Разпределение

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

Биотрансформация

Главните метаболитни пътища установени при здрави участници са окисление и хидроксилиране. Нилотиниб е основното, циркулиращо в серума, съединение. Нито един от

метаболитите не допринасят значимо за фармакологичната активност на нилотиниб. Нилотиниб се метаболизира главно от CYP3A4, с възможно минимално участие на CYP2C8.

Елиминиране

След еднократна доза радиомаркиран нилотиниб при здрави лица, повече от 90% от дозата е била елиминирана в рамките на 7 дни, главно във фецеса (94% от дозата). Непромененият нилотиниб съставлява 69% от дозата.

Привидният елиминационен полуживот, оценен фармакокинетично при многократно приложение веднъж дневно е приблизително 17 часа. Разликата във фармакокинетиката на нилотиниб между отделните пациенти е умерена до голяма.

Линейност/нелинейност

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

Постига се стационарно състояние по същество до 8-ия ден. Увеличението на серумната експозиция на нилотиниб между първата доза и стационарното състояние е било приблизително двукратно при приложение веднъж дневно и 3,8 пъти при приложение два пъти дневно.

Проучвания за бионаличност/биоеквивалентност

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

Педиатрична популация

При приложение на нилотиниб при педиатрични пациенти в доза 230 mg/m² два пъти дневно, закръглено към най-близката доза, кратна на 50 (до максимална единична доза 400 mg), се установява, че експозицията в стационарно състояние и клирънсът на нилотиниб са подобни (в рамките на 2 пъти) на тези при възрастни пациенти, лекувани с 400 mg два пъти дневно. Фармакокинетичната експозиция на нилотиниб след еднократно или многократно приложение е сравнима между педиатричните пациенти на възраст от 2 години до <10 години и от ≥10 години до <18 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нилотиниб е изследван във фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност, фототоксичност и канцерогенен потенциал (плъхове и мишки).

Фармакологични проучвания за безопасност

Нилотиниб няма ефект върху ЦНС или дихателната функция. *In vitro* проучвания за

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

Проучвания за токсичност при многократно приложение

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

Проучвания за генотоксичност

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

Проучвания за канцерогенност

При 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове, главният таргетен орган за не-неопластични лезии е била матката (дилатация, съдова ектазия, хиперплазия на ендотелните клетки, възпаление и/или епителна хиперплазия). Няма данни за карциногенност при приложение на нилотиниб в дози от 5, 15 и 40 mg/kg/ден. При най-високите дозови нива експозицията (според AUC) е съответствала приблизително на 2х до 3х човешката дневна експозиция в стационарно състояние (според AUC) на нилотиниб при доза 800 mg/ден.

В 26-седмичното проучване за карциногенност при Tg.rasH2 мишки, в което нилотиниб е прилаган при дози 30, 100 и 300 mg/kg/ден, се установяват кожни папиломи/карциноми при доза 300 mg/kg, съответстваща приблизително на 30 до 40 пъти (въз основа на AUC) експозицията при хора при максимална одобрена доза от 800 mg/ден (приложени като 400 mg два пъти дневно). Нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции (No-Observed-Effect-Level) за кожните неопластични лезии е 100 mg/kg/ден, съответстващо приблизително на 10 до 20 пъти експозицията при хора при максимална одобрена доза от 800 mg/ден (приложени като 400 mg два пъти дневно). Главните прицелни органи за не-неопластични лезии са кожата (епидермална хиперплазия), растящите зъби (дегенерация/атрофия на емайла на горните резци и възпаление на венците/одонтогенния епител на резците) и тимуса (повишена честота и/или тежест на понижение на броя на лимфоцитите).

Проучвания за репродуктивна токсичност и фертилитет

Нилотиниб не индуцира тератогенност, но показва ембрио- и фетотоксичност в дози, които показват също и токсичност при майката. Увеличена постимплантационна загуба е наблюдавана както при проучване за фертилитет, което включва третиране и на мъжки, и на женски екземпляри, така и при проучване за ембриотоксичност, което включва третиране на женски екземпляри. При проучвания за ембриотоксичност се наблюдават ембрионална смъртност и фетални ефекти (главно понижено тегло на плода, преждевременно срастване на

лицевите кости (сравнение на максила/зигоматикус), висцерални и скелетни вариации) при плъхове, и увеличена резорбция на фетусите и скелетни вариации при зайци. В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове, майчината експозиция на нилотиниб е довела до намаляване на теглото на малките, свързано с промени в показателите за физическо развитие, както и с понижаване на показателите за размножаване и фертилитет при поколенията. Експозицията на нилотиниб при женски екземпляри, при нива при които не се наблюдават нежелани реакции, обикновено е по-малка или равна на тази при хора при доза 800 mg/дневно.

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

Проучвания при ювенилни животни

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

Проучвания за фототоксичност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Лактоза монохидрат

Кросповидон

Порисорбат 80

Магнезиев алуминометасиликат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Нилотиниб Accord 50 mg и 150 mg твърди капсули

Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

Нилотиниб Accord 200 mg твърди капсули

Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)

Нилотиниб Accord 50 mg и 150 mg твърди капсули

Печатно мастило

Шеллак
Железен оксид, черен (E172)
Пропиленгликол
Калиев хидроксид

Нилотиниб Accord 200 mg твърди капсули

Печатно мастило

Шеллак
Пропиленгликол
Натриев хидроксид
Титанов диоксид (E171)
Повидон
Алура червено AC

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Нилотиниб Accord се предлага в следните видове опаковки:

Нилотиниб Accord 50 mg твърди капсули

PVC/PVDC/Al блистери или PVC/PVDC/Al перфорирани блистери с единични дози.

- Единични опаковки, съдържащи 40 твърди капсули (5 блистера, всеки от които съдържащ по 8 твърди капсули) или перфорирани блистери с единични дози от 40 x 1 твърди капсули (5 блистера, всеки от които съдържащ по 8 твърди капсули).
- Групови опаковки, съдържащи 120 (3 опаковки по 40) твърди капсули или 120 x 1 (3 опаковки от 40 x 1) твърди капсули

Нилотиниб Accord 150 mg и 200 mg твърди капсули

PVC/PVDC/Al блистери или PVC/PVDC/Al перфорирани блистери с единични дози.

- Единични опаковки, съдържащи 28 твърди капсули (4 блистера, всеки от които съдържащ по 7 твърди капсули, или 2 блистера, всеки от които съдържащ по 14 твърди капсули, или 7-дневни блистери, всеки от които съдържащ по 4 твърди капсули) или 40 твърди капсули (5 блистера, всеки от които съдържащ по 8 твърди капсули) или перфорирани блистери с единични дози от 28 x 1 твърди капсули (4 блистера, всеки от които съдържащ по 7 твърди капсули, или 2 блистера, всеки от които съдържащ по 14 твърди капсули, или 7-дневни блистери, всеки от които съдържащ по 4 твърди капсули) или 40 x 1 твърди капсули (5 блистера, всеки от които съдържащ по 8 твърди капсули).
- Групови опаковки, съдържащи 112 (4 опаковки по 28) твърди капсули, 120 (3 опаковки по 40) твърди капсули или 392 (14 опаковки по 28) твърди капсули или перфорирани блистери с единични дози от 112 x 1 (4 опаковки по 28 x 1) твърди капсули, 120 x 1

(3 опаковки по 40 × 1) твърди капсули или 392 × 1 (14 опаковки по 28 × 1) твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

50 mg капсула, твърда

EU/1/24/1845/001 40 капсули
EU/1/24/1845/002 40 x 1 капсули (единични дози)
EU/1/24/1845/003 120 (3 x 40) капсули (групова опаковка)
EU/1/24/1845/004 120 (3 x 40 x 1) капсули (единична доза) (групова опаковка)

150 mg капсула, твърда

EU/1/24/1845/005 28 капсули
EU/1/24/1845/006 28 x 1 капсули (единична доза)
EU/1/24/1845/007 40 капсули
EU/1/24/1845/008 40 x 1 капсули (единична доза)
EU/1/24/1845/009 112 (4 x 28) капсули (групова опаковка)
EU/1/24/1845/010 120 (3 x 40) капсули (групова опаковка)
EU/1/24/1845/011 392 (14 x 28) капсули (групова опаковка)
EU/1/24/1845/012 112 (4 x 28 x 1) капсули (единична доза) (групова опаковка)
EU/1/24/1845/013 120 (3 x 40 x 1) капсули (единична доза) (групова опаковка)
EU/1/24/1845/014 392 (14 x 28 x 1) капсули (единична доза) (групова опаковка)

200 mg капсула, твърда

EU/1/24/1845/015 28 капсули
EU/1/24/1845/016 28 x 1 капсули (единична доза)
EU/1/24/1845/017 40 капсули
EU/1/24/1845/018 40 x 1 капсули (единична доза)
EU/1/24/1845/019 112 (4 x 28) капсули (групова опаковка)
EU/1/24/1845/020 120 (3 x 40) капсули (групова опаковка)
EU/1/24/1845/021 392 (14 x 28) капсули (групова опаковка)
EU/1/24/1845/022 112 (4 x 28 x 1) капсули (единична доза) (групова опаковка)
EU/1/24/1845/023 120 (3 x 40 x 1) капсули (единична доза) (групова опаковка)
EU/1/24/1845/024 392 (14 x 28 x 1) капсули (единична доза) (групова опаковка)

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

Дата на първо разрешаване: 22 август 2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Испания

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomierska 50, 95-200,
Pabianice, Полша

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, Австрия

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Малта

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб Accord 50 mg твърди капсули
нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една твърда капсула съдържа 50 mg нилотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза – за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

40 твърди капсули
40 × 1 твърда капсула

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1845/001
EU/1/24/1845/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Нилотиниб Accord 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 120 ТВЪРДИ КАПСУЛИ С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб Accord 50 mg твърди капсули
нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една твърда капсула съдържа 50 mg нилотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза – за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

Групова опаковка: 120 (3 опаковки по 40) твърди капсули
120 × 1 (3 опаковки по 40 × 1) твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1845/003
EU/1/24/1845/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Нилотиниб Accord 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ГРУПОВИ ОПАКОВКИ БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб Accord 50 mg твърди капсули
нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една твърда капсула съдържа 50 mg нилотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза – за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

40 твърди капсули. Компонент от груповая опаковка. Да не се продава отделно.

40 × 1 твърди капсули. Компонент от груповая опаковка Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1845/003
EU/1/24/1845/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Нилотиниб Accord 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб Accord 50 mg капсули
нилотиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Перорално приложение

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб Accord 150 mg твърди капсули
нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една твърда капсула съдържа 150 mg нилотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза – за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

28 твърди капсули

40 твърди капсули

28 × 1 твърда капсула

40 × 1 твърда капсула

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1845/005
EU/1/24/1845/007
EU/1/24/1845/006
EU/1/24/1845/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Нилотиниб Accord 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб Accord 150 mg твърди капсули
нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една твърда капсула съдържа 150 mg нилотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза – за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

Групова опаковка: 112 (4 опаковки по 28) твърди капсули.
120 (3 опаковки по 40) твърди капсули
392 (14 опаковки по 28) твърди капсули
112 × 1 (4 опаковки по 28 × 1) твърди капсули
120 × 1 (3 опаковки по 40 × 1) твърди капсули
392 × 1 (14 опаковки по 28 × 1) твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1845/009
EU/1/24/1845/010
EU/1/24/1845/011
EU/1/24/1845/012
EU/1/24/1845/013
EU/1/24/1845/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Нилотиниб Accord 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб Accord 150 mg твърди капсули
нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една твърда капсула съдържа 150 mg нилотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза – за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

28 твърди капсули. Компонент от груповая опаковка Да не се продава отделно.
40 твърди капсули. Компонент от груповая опаковка Да не се продава отделно.
28 × 1 твърди капсули. Компонент от груповая опаковка. Да не се продава отделно.
40 × 1 твърди капсули. Компонент от груповая опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1845/009
EU/1/24/1845/010
EU/1/24/1845/011
EU/1/24/1845/012
EU/1/24/1845/013
EU/1/24/1845/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Нилотиниб Accord 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб Accord 150 mg капсули

нилотиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Перорално приложение

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб Accord 200 mg твърди капсули
нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една твърда капсула съдържа 200 mg нилотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и Алура червено АС– за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

28 твърди капсули

40 твърди капсули

28 × 1 твърда капсула

40 × 1 твърда капсула

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1845/015
EU/1/24/1845/017
EU/1/24/1845/016
EU/1/24/1845/018

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Нилотиниб Accord 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб Accord 200 mg твърди капсули
нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една твърда капсула съдържа 200 mg нилотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и Алура червено АС– за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

Групова опаковка:	112 (4 опаковки по 28) твърди капсули.
	120 (3 опаковки по 40) твърди капсули
	392 (14 опаковки по 28) твърди капсули
	112 × 1 (4 опаковки по 28 × 1) твърди капсули
	120 × 1 (3 опаковки по 40 × 1) твърди капсули
	392 × 1 (14 опаковки по 28 × 1) твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1845/019
EU/1/24/1845/020
EU/1/24/1845/021
EU/1/24/1845/022
EU/1/24/1845/023
EU/1/24/1845/024

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Нилотиниб Accord 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ СИНЯ КУТИЯ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб Accord 200 mg твърди капсули
нилотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една твърда капсула съдържа 200 mg нилотиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, Алура червено АС– за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

28 твърди капсули. Компонент от груповая опаковка. Да не се продава отделно.

40 твърди капсули. Компонент от груповая опаковка. Да не се продава отделно.

28 × 1 твърди капсули. Компонент от груповая опаковка. Да не се продава отделно.

40 × 1 твърди капсули. Компонент от груповая опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1845/019
EU/1/24/1845/020
EU/1/24/1845/021
EU/1/24/1845/022
EU/1/24/1845/023
EU/1/24/1845/024

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Нилотиниб Accord 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб Accord 200 mg капсули

нилотиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Перорално приложение

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Нилотиниб Accord 50 mg твърди капсули
Нилотиниб Accord 150 mg твърди капсули
Нилотиниб Accord 200 mg твърди капсули
нилотиниб (nilotinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Нилотиниб Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Нилотиниб Accord
3. Как да приемате Нилотиниб Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Нилотиниб Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Нилотиниб Accord и за какво се използва

Какво представлява Нилотиниб Accord

Нилотиниб Accord е лекарство, съдържащо активно вещество, наречено нилотиниб.

За какво се използва Нилотиниб Accord

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

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

Как действа Нилотиниб Accord

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

Проследяване по време на лечението с Нилотиниб Accord

По време на лечението ще се правят редовни изследвания, включително изследвания на кръвта. Чрез тях ще се проследява:

- количеството на кръвните клетки в организма (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити), за да се установи как понасяте лечението с Нилотиниб Accord.
- функцията на панкреаса и черния дроб, за да се установи, как понасяте лечението с Нилотиниб Accord.
- нивото на електролитите в тялото (калий, магнезий). Те са важни за функционирането на сърцето.
- нивото на захарта и мазнините в кръвта.

Сърдечната честота също ще се проверява, като се използва машина, която измерва електрическата активност на сърцето (изследването се нарича „ЕКГ“).

Вашият лекар редовно ще оценява ефекта от лечението Ви и ще преценява, дали трябва да продължавате да приемате Нилотиниб Accord. Ако Ви е казано да преустановите приема на това лекарство, Вашият лекар ще продължи да следи Вашата ХМЛ и може да Ви каже да започнете отново приема на Нилотиниб Accord, ако състоянието Ви покаже, че това е необходимо.

Ако имате въпроси за това как действа Нилотиниб Accord или защо е предписана на Вас или на Вашето дете, моля обърнете се към Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Нилотиниб Accord

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

Не приемайте Нилотиниб Accord

- ако сте алергични към нилотиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Ако считате, че може да сте алергични, трябва да кажете на Вашия лекар, **преди да приемете Нилотиниб Accord.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Нилотиниб Accord

- ако сте преживели сърдечносъдово събитие, като сърдечен пристъп, гръдна болка (стенокардия), проблеми с кръвоснабдяването на мозъка (инсулт) или проблеми с кръвотока в крайниците (клаудикация), или ако имате рискови фактори за сърдечносъдово събитие, като високо кръвно налягане (хипертония), диабет или проблеми с нивото на мазнините в кръвта (липидни нарушения).
- ако имате **сърдечно заболяване**, като нарушен електрически сигнал, наречен „удължаване на QT интервала“.
- ако провеждате **лечение с лекарства**, които понижават холестерола в кръвта (статици) или повлияват ритъма на сърцето (антиаритмични) или повлияват черния дроб (вж. „Други лекарства и Нилотиниб Accord“).
- ако страдате от липса на калий или магнезий.
- ако имате заболяване на черния дроб или панкреаса.
- ако имате симптоми като лесно получаване на синини, умора или задух, или ако често боледувате от инфекции.
- ако сте претърпели хирургична операция, включваща отстраняване на целия стомах (тотална гастректомия).
- ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В вирус. Това е така, защото Нилотиниб Accord може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В вирус отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.

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

По време на лечение с Нилотиниб Accord

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

съобщения за нечести случаи на внезапна смърт при пациенти, лекувани с Нилотиниб Accord.

- ако получите внезапно сърцебиене, силна мускулна слабост или парализа, гърчове или внезапна промяна в начина на мислене или съзнанието, **информирайте Вашия лекар незабавно**, тъй като това може да са признаци на бързо разпадане на раковите клетки, наречено синдром на туморен разпад. Съобщава се за редки случаи на тумор лизис синдром при пациентите на лечение с Нилотиниб Accord.
- ако получите гръдна болка или дискомфорт, скованост или слабост, проблеми при ходене или с речта, болка, загуба на цвят или усещане за студ в някой крайник, **информирайте Вашия лекар незабавно**, тъй като това може да са признаци на сърдечносъдово събитие. Има съобщения за сериозни сърдечносъдови събития, включително проблеми с кръвотока в крака (периферна артериална оклузивна болест), исхемична болест на сърцето и проблеми с кръвоснабдяването на мозъка (исхемична мозъчносъдова болест) при пациенти, приемащи Нилотиниб Accord. Вашият лекар трябва да провери нивото на мазнините (липидите) и захарта в кръвта Ви, преди започване на лечението с Нилотиниб Accord и по време на лечението.
- ако получите отоци на краката или ръцете, генерализиран оток или бързо наддавате на тегло, информирайте Вашия лекар, тъй като това може да са признаци на тежка задръжка на течности. Има съобщения за нечести случаи на задръжка на течности при пациенти на лечение с Нилотиниб Accord.

Ако сте пациент или дете, които се лекуват с Нилотиниб Accord, уведомете лекаря, ако някое от описаните по-горе състояния се отнася за Вас или Вашето дете.

Деца и юноши

Нилотиниб Accord е средство за лечение на деца и юноши с ХМЛ. Липсва опит от употребата на това лекарство при деца на възраст под 2 години. Липсва опит с употребата на Нилотиниб Accord при новодиагностицирани пациенти на възраст под 10 години и има ограничен опит при пациенти на възраст под 6 години, които вече не се повлияват от предшестващо лечение за ХМЛ.

Някои деца и юноши, приемащи Нилотиниб Accord, може да имат по-бавен от нормалния растеж. Лекарят редовно ще проследява растежа.

Други лекарства и Нилотиниб Accord

Нилотиниб Accord може да взаимодейства с някои други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. В частност, това включва:

- антиаритмични лекарства – използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм;
- хлорохин, халофантрин, кларитромицин, халоперидол, метадон, моксифлоксацин – лекарства, които биха могли да имат нежелан ефект върху електрическата активност на сърцето;
- кетоконазол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин – използвани за лечение на инфекции;
- ритонавир – лекарство от групата на протеазните инхибитори, използвано за лечение на вируса на СПИН;
- карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин – използвани за лечение на епилепсия;
- рифампицин – използван за лечение на туберкулоза;
- жълт кантарион – растителен продукт, който се използва за лечение на депресия и други състояния (също известен като *Hypericum perforatum*);
- мидазолам – използван за намаляване на тревожността преди операция;
- алфентанил и фентанил – използват се за лечение на болка и като успокоителни преди или по време на операция или медицински процедури;
- циклоспорин, сиролимус и такролимус – лекарства, които потискат способността на организма да се бори с инфекциите; използват се обикновено за предотвратяване на отхвърляне на трансплантирани органи като черен дроб, сърце и бъбрек;
- дихидроерготамин и ерготамин – използват се за лечение на деменция;
- ловастатин, симвастатин – използват се за лечение на повишени нива на мазнините в

- кръвта;
- варфарин – използван за лечение на нарушения в съсирването на кръвта (като кръвни съсиреци или тромбози);
 - астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ерготаминови алкалоиди (ерготамин, дихидроерготамин).

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

Ако приемате статин (вид лекарство, което понижава холестерола в кръвта), говорете с Вашия лекар или фармацевт. Ако се приема с определени статини, Нилотиниб Accord може да увеличи риска от проблеми с мускулите, свързани със статините, като в редки случаи може да доведе до сериозен мускулен разпад (рабдомиолиза), който да доведе до бъбречно увреждане.

Освен това, информирайте Вашия лекар или фармацевт преди да започнете да приемате Нилотиниб Accord, ако приемате никакви антиациди, това са лекарства против киселини. Тези лекарства трябва да се приемат отделно от Нилотиниб Accord:

- H2 блокери, които намаляват образуването на киселина в стомаха. H2 блокерите трябва да се приемат приблизително 10 часа преди и приблизително 2 часа след приема на Нилотиниб Accord;
- Антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид, магнезиев хидроксид и симетикон, които неутрализират високата киселинност в стомаха. Тези лекарства трябва да се приемат приблизително 2 часа преди или приблизително 2 часа след приема на Нилотиниб Accord.

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

Нилотиниб Accord с храна и напитки

Не приемайте Нилотиниб Accord с храна. Храната може да засили абсорбцията на Нилотиниб Accord и по този начин да повиши количеството Нилотиниб Accord в кръвта до ниво, което е възможно да Ви навреди. Не пийте сок от грейпфрут и не яжте грейпфрут. Това може да увеличи количеството на Нилотиниб Accord в кръвта до ниво, което е възможно да Ви навреди.

Бременност и кърмене

- **Нилотиниб Accord не се препоръчва по време на бременност**, освен в случай на категорична необходимост. Ако сте бременна или предполагате, че може да сте бременна, кажете на Вашия лекар, който ще обсъди с Вас дали можете да продължите да приемате това лекарство по време на бременността.
- **На жени, които е възможно да забременеят**, се препоръчва да използват високо ефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на две седмици след спиране на лечението.
- **Не се препоръчва кърмене** по време на лечение с Нилотиниб Accord и в продължение на две седмици след приема на последната доза. Ако кърмите, кажете на Вашия лекар. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

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

Нилотиниб Accord съдържа лактоза (като монохидрат)

Това лекарство съдържа лактоза (известна също като млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете този лекарствен продукт.

Нилотиниб Accord съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Нилотиниб Accord съдържа калий

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на капсула, т.е. практически не съдържа калий.

Нилотиниб Accord съдържа алура червено AC

Това лекарство съдържа алура червено AC, който може да причини алергични реакции.

3. Как да приемате Нилотиниб Accord

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

Колко Нилотиниб Accord да приемете

Употреба при възрастни

- **Пациенти с новодиагностицирана ХМЛ:** Препоръчителната доза е 600 mg дневно. Тази доза се постига като се вземат две твърди капсули от 150 mg два пъти дневно.
- **Пациенти, които вече не се повлияват от предшестващо лечение за ХМЛ:** Препоръчителната доза е 800 mg дневно. Тази доза се постига чрез приемане на две твърди капсули по 200 mg два пъти дневно.

Употреба при деца и юноши

- Дозата, която ще се прилага при Вашето дете, ще зависи от неговите тегло и ръст. Лекарят ще изчисли точната доза и ще Ви каже кои и колко капсули Нилотиниб Accord да давате на Вашето дете. Общата дневна доза, която ще давате на Вашето дете, не трябва да надвишава 800 mg.

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

Старческа възраст (възраст на и над 65 години)

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

Кога да приемете Нилотиниб Accord

Приемайте твърдите капсули:

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

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

Как да приемате Нилотиниб Accord

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

лъжичка ябълково пюре за отделните твърди капсули и не използвайте друг вид храна, освен ябълково пюре.

Колко дълго да приемате Нилотиниб Accord

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

Вашият лекар може да обмисли преустановяване на лечението с Нилотиниб Accord въз основа на специфични критерии. Ако имате въпроси по отношение на това колко дълго да приемате Нилотиниб Accord, попитайте Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Нилотиниб Accord

Ако сте приели повече от необходимата доза Нилотиниб Accord или ако някой друг случайно приеме Вашите твърди капсули, незабавно се свържете за съвет с лекар или с болница.

Покажете им опаковката с твърдите капсули и тази листовка. Възможно е да се наложи допълнително лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Нилотиниб Accord

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

Ако сте спрели приема на Нилотиниб Accord

Не спирайте приема на това лекарство, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Спирането на Нилотиниб Accord без препоръка от Вашия лекар Ви излага на риск от влошаване на Вашето заболяване, което може да има животозастрашаващи последствия. Задължително обсъдете с Вашия лекар, медицинска сестра и/или фармацевт, ако обмисляте да спрете приема на Нилотиниб Accord.

Ако Вашият лекар Ви препоръча да преустановите лечението с Нилотиниб Accord

Вашият лекар редовно ще оценява ефекта от лечението Ви с помощта на специфични диагностични тестове и ще прецени дали трябва да продължите да приемате това лекарство.

Ако Ви е казано да преустановите приема на Нилотиниб Accord, Вашият лекар ще продължи да наблюдава внимателно Вашата ХМЛ преди, по време и след като сте преустановили приема на Нилотиниб Accord и може да Ви каже да започнете отново приема на Нилотиниб Accord, ако състоянието Ви показва, че това е наложително.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни.

- признаци на мускулно-скелетна болка: болка в ставите и мускулите
- признаци на сърдечно нарушение: болка в гръдния кош или дискомфорт, високо или ниско кръвно налягане, неправилен сърдечен ритъм (ускорен или забавен), сърцебиене (усещане за ускорен пулс), припадък, посиняване на устните, езика или кожата
- признаци на запушена артерия: болка, дискомфорт, слабост или спазми на мускулите, което може да се дължи на намалено кръвоснабдяване, язви по краката или ръцете, които зарастват бавно или въобще не зарастват, видими промени в цвета (посиняване или побледняване) или в температурата (изстиване) на засегнатия крак, ръка, пръстите на краката или ръцете
- признаци на понижена функция на щитовидната жлеза: повишаване на теглото, умора,

- косопад, мускулна слабост, чувство за студ
- признаци на свръхактивна функция на щитовидната жлеза: ускорен пулс, изпъкване на очите, загуба на тегло, подутина в предната част на шията
- признаци на заболявания на бъбреците или пикочните пътища: жажда, суха кожа, раздразнителност, тъмна урина, намалено количество на отделената урина, затруднено и болезнено уриниране, засилено усещане за позиви за уриниране, кръв в урината, необичаен цвят на урината
- признаци на високи нива на кръвна захар: много силна жажда, голямо количество отделена урина, повишен апетит при намаляване на телесното тегло, уморяемост
- признаци на световъртеж: замаяност или усещане за световъртеж
- признаци на панкреатит: силна болка в горната (средна или лява) част на корема
- признаци на заболявания на кожата: болезнени червени бучки, кожна болка, зачервяване на кожата, лющене или образуване на мехури
- признаци на задръжка на вода: бързо покачване на телесното тегло, подуване на ръцете, глезените, ходилата или лицето
- признаци на мигрена: силно главоболие, често пъти съпроводено от гадене, повръщане и чувствителност към светлина
- признаци на заболяване на кръвта: висока температура, лесно образуване на синини или необяснимо кървене, тежки или чести инфекции, необяснима слабост
- признаци на образуване на тромб във вената: подуване и болка в една част от тялото
- признаци на заболявания на нервната система: слабост или парализа на крайниците или лицето, затруднения в говора, силно главоболие, виждане, усещане или чуване на неща, които не съществуват, промени в зрението, загуба на съзнание, обърканост, дезориентация, тремор, усещане за мравучкане, болка или изтръпване на пръстите на ръцете и краката
- признаци на белодробни заболявания: затруднено или болезнено дишане, кашлица, хрипове със или без температура, подуване на ходилата или краката
- признаци на стомашно-чревни заболявания: коремна болка, гадене, повръщане на кръв, черни или кървави изпражнения, запек, киселини, стомашен рефлукс, подуване на корема
- признаци на чернодробно заболяване: пожълтяване на кожата и очите, гадене, липса на апетит, тъмно оцветяване на урината
- признаци на чернодробна инфекция: повторна поява (реактивиране на инфекция на хепатит В)
- признаци на заболявания на очите: зрителни нарушения, включващи замъглено зрение, двойно виждане или виждане на светкавици пред очите, намалена зрителна острота или загуба на зрение, кръвоизлив в окото, повишена чувствителност на очите към светлина, болка в окото, зачервяване, сърбеж или дразнене, сухо око, подуване или сърбеж на клепачите
- признаци на електролитен дисбаланс: гадене, задух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в кръвните изследвания (като високи нива на калий, пикочна киселина и фосфор и ниски нива на калций)

Свържете се веднага с Вашия лекар, ако забележите някоя нежелана реакция, изброена по-горе.

Някои нежелани реакции са много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария
- главоболие
- липса на енергия
- мускулна болка
- сърбеж, обрив
- гадене
- запек
- повръщане
- косопад
- болка в краката, костна болка и болка в гърба при преустановяване на лечението с Нилотиниб Accord

- забавяне на растежа при деца и юноши
- инфекции на горните дихателни пътища, включително възпалено гърло, хрема или запушен нос, кихане
- нисък брой кръвни клетки (червени кръвни клетки, тромбоцити) или хемоглобин
- високи нива на липаза (показателни за функцията на панкреаса)
- високи нива на билирубин (показателни за функцията на черния дроб)
- високи нива на аланин аминотрансфераза (чернодробни ензими)

Някои нежелани реакции са чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- пневмония
- болка в корема, стомашен дискомфорт след нахранване, газове, подуване или балониране на корема
- костни болки, мускулни спазми
- болка (включително болка във врата)
- суха кожа, акне, намалена чувствителност на кожата
- намаляване или увеличаване на теллото
- безсъние, депресия, тревожност
- нощни изпотявания, засилено изпотяване
- общо неразположение
- кръвотечение от носа
- признаци на подагра: болезнени и подути стави
- неспособност за постигане или задържане на ерекция
- грипоподобни симптоми
- възпалено гърло
- бронхит
- болка в ухото, чуване на шум (напр. звънене, бучене) в ушите, който няма външен източник (наричано също тинитус)
- хемороиди
- тежък менструален цикъл
- сърбеж във фоликулите на косата
- млечница в устата или влагалището
- признаци на конюнктивит: отделяне на секрет от окото, придружено със сърбеж, зачервяване и подуване
- дразнене на окото, зачервени очи
- признаци на хипертония: високо кръвно налягане, главоболие, замайване
- зачервяване
- признаци на периферна артериална оклузивна болест: болка, дискомфорт, слабост или спазми в мускулите на краката, които могат да се дължат на намален кръвоток, язви по краката или ръцете, които зарастват бавно или въобще не зарастват, видими промени в цвета (посиняване или побледняване) или в температурата (изстиване) на краката или ръцете (възможни признаци на запушване на артериите на засегнатия крайник, ръка, пръсти на краката или ръцете)
- задух (наричан също диспнея)
- язви в устата с възпаление на венците (наричано също стоматит)
- повишени нива на амилазата в кръвта (показателни за функцията на панкреаса)
- повишени нива на креатинин в кръвта (показателни за функцията на бъбреците)
- повишени нива на алкалната фосфатаза или креатинин фосфокиназа в кръвта
- повишени нива на аспартат аминотрансфераза в кръвта (чернодробни ензими)
- повишени нива на гама-глутамилтрансфераза в кръвта (чернодробни ензими)
- признаци на левкопения или неутропения: ниски нива на бели кръвни клетки
- повишаване на броя на тромбоцитите или белите кръвни клетки в кръвта
- ниски нива на магнезий, калий, натрий, калций или фосфор в кръвта
- повишени нива на калий, калций или фосфор в кръвта
- високи нива на мазнини (включително холестерол) в кръвта
- високи нива на пикочна киселина в кръвта

Някои нежелани реакции са нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- алергия (свръхчувствителност към Нилотиниб Accord)
- сухота в устата
- болка в областта на гърдите
- болка или дискомфорт от едната страна на тялото
- повишен апетит
- уголемяване на гърдите при мъже
- херпес вирусна инфекция
- мускулна и ставна скованост, оток на ставите
- усещане за промяна в телесната температура (включително усещане за горещина, усещане за студ)
- нарушено усещане за вкус
- често уриниране
- признаци на възпаление на стомашната лигавица: болка в корема, гадене, повръщане, диария, подуване на корема
- загуба на памет
- кожна киста, изтъняване или задебеляване на кожата, задебеляване на най-външния слой на кожата, промяна в цвета на кожата
- признаци на псориазис: задебелени плаки от зачервена/сребриста кожа
- повишена чувствителност на кожата към светлина
- намаляване на слуха
- възпаление на ставите
- незадържане на урина
- възпаление на червата (наричано също ентероколит)
- анален абсцес
- подуване на зърната на гърдите
- симптоми на синдрома на неспокойните крака (неконтролируем импулс за движение на част от тялото, обикновено крак, съпроводено от неприятни усещания)
- признаци на сепсис: повишена температура, болка в гръдния кош, повишена сърдечна честота, задух или учестено дишане
- инфекция на кожата (подкожен абсцес)
- брадавици
- увеличаване броя на определен тип бели кръвни клетки (наричано еозинофилия)
- признаци на лимфопения: нисък брой на белите кръвни клетки
- повишени нива на паратиреоидния хормон в кръвта (хормон, който регулира нивата на калция и фосфора)
- повишени нива на лактат дехидрогеназа в кръвта (ензим)
- признаци на ниски нива на кръвна захар: гадене, изпотяване, слабост, световъртеж, треперене, главоболие
- дехидратация
- отклонения в нивата на мастите в кръвта
- неволево треперене (наричано още тремор)
- затруднена концентрация
- неприятно и необичайно усещане при допир (наричано също дизестезия)
- умора
- усещане за мравучкане или изтръпване на пръстите на ръцете и краката (наричано също периферна невропатия)
- парализа на някой от лицевите мускули
- червено петно в бялото на окото, причинено от спукан кръвоносен съд (наричано също конюнктивален кръвоизлив)
- кръвоизлив в окото (наричано също очен кръвоизлив)
- дразнене на очите
- признаци на сърдечен удар (наричано също инфаркт на миокарда): внезапна и силна болка в гръдния кош, умора, неравномерен пулс
- признаци на сърдечен шум: умора, дискомфорт в гърдите, световъртеж, болка в гръдния кош, сърцебиене
- гъбична инфекция на крака

- признаци на сърдечна недостатъчност: задух, затруднено дишане при лягане, подуване на ходилата или краката
- болка зад гръдната кост (наричана също перикардит)
- признаци на хипертонична криза: силно главоболие, световъртеж, гадене
- болка в крака и слабост при ходене (наричана също интермитентно клаудикация)
- признаци на стесняване на артериите на краката: възможно повишаване на кръвното налягане, болезнени спазми в единия или двата хълбока, бедрата или мускулите на прасеца след определени дейности като ходене или изкачване на стълби, изтръпване или слабост на краката
- образуване на синини (без нараняване)
- мастни отлагания в артериите, което може да причини запушване (наричано също атеросклероза)
- признаци на ниско кръвно налягане (наричано също хипотония): световъртеж, замаяване или припадък
- признаци на белодробен оток: задух
- признаци на плеврален излив: събиране на течност между слоевете тъкан между белите дробове и гръдния кош (което в тежка форма може да намали способността на сърцето да изтласква кръв), болка в гръдния кош, кашлица, хълцане, учестено дишане
- признаци на интерстициално белодробно заболяване: кашлица, затруднено дишане, болезнено дишане
- признаци на плеврална болка: болка в гръдния кош
- признаци на плеврит: кашлица, болка при дишане
- дрезгав глас
- признаци на белодробна хипертония: високо кръвно налягане в артериите на белите дробове
- хрипове
- чувствителни зъби
- признаци на възпаление (наричано също гингивит): кървене от венците, чувствителни или уголемени венци
- повишени нива на урея в кръвта (показателна за бъбречната функция)
- промени в кръвните протеини (ниски нива на глобулини или наличие на парапротеин)
- повишени нива на несвързан билирубин в кръвта
- повишени нива на тропонин в кръвта

Някои нежелани реакции са редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- зачервяване и/или подуване и евентуално белене на кожата на дланите и ходилата (така наречения синдром „ръка-крак“)
- брадавици в устата
- усещане за втвърдяване или скованост в гърдите
- възпаление на щитовидната жлеза (наричано също тиреоидит)
- лошо или депресивно настроение
- признаци на вторичен хиперпаратиреоидизъм: болка в костите и ставите, отделяне на прекомерни количества урина, коремна болка, слабост, умора
- признаци на стесняване на мозъчните артерии: загуба на зрение в част или в двете очи, двойно виждане, световъртеж (виене на свят), изтръпване или мравучкане, липса на координация, замаяност или объркване
- оток на мозъка (възможно главоболие и/или промяна в психичното състояние)
- признаци на оптичен неврит: замъглено зрение, загуба на зрение
- признаци на дисфункция на сърцето (намалена фракция на изтласкване): умора, дискомфорт в гръдния кош, световъртеж, болка, palpitations
- понижени или повишени нива на инсулин (хормон, регулиращ кръвната захар) в кръвта
- понижени нива на С-пептид (показателен за функцията на панкреаса)
- внезапна смърт

Следните други нежелани реакции са съобщени с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- признаци на дисфункция на сърцето (камерна дисфункция): задух, усещане на умора в

покой, неравномерен пулс, дискомфорт в гръдния кош, световъртеж, болка, сърцебиене, отделяне на прекомерни количества урина, подуване на краката, глезените и корема.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Нилотиниб Accord

- Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или показва признаци на фалшификация.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Нилотиниб Accord

- Активно вещество: нилотиниб.
- Всяка твърда капсула съдържа 50 mg, 150 mg и 200 mg нилотиниб.
Други съставки:
Съдържание на капсулата: Лактоза монохидрат, кросповидон, полисорбат 80+, магнезиев алуминометасиликат, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат
Състав на капсулата (за 50 mg и 150 mg): Желатин, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172)
Състав на капсулата (за 200 mg): Желатин, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172)
Печатно мастило (за 50 mg и 150 mg): Шеллак, черен железен оксид (E172), пропиленгликол, калиев хидроксид
Печатно мастило (за 200 mg): Шеллак, пропиленгликол, натриев хидроксид, титанов диоксид (E171), повидон, алура червено AC (E129).

Вижте точка 2 „Нилотиниб Accord съдържа лактоза, калий и алура червено AC“.

Как изглежда Нилотиниб Accord и какво съдържа опаковката

Нилотиниб Accord 50 mg се доставя под формата на твърди капсули. Твърда желатинова капсула, размер 4 (приблизително 14 mm дължина), с червено непрозрачно капаче и светложълто непрозрачно тяло, с надпис с черно мастило „SML“ върху капачето и „39“ върху тялото, съдържаща почти бял до сив гранулиран прах.

Нилотиниб Accord 150 mg се предлага под формата на твърди капсули. Твърда желатинова капсула, размер 1 (приблизително 19 mm дължина), с червено непрозрачно капаче и червено непрозрачно тяло, с надпис с черно мастило „SML“ върху капачето и „26“ върху тялото, съдържаща почти бял до сив гранулиран прах.

Нилотиниб Accord 200 mg се предлага под формата на твърди капсули. Твърда желатинова

капсула, размер 0 (приблизително 21 mm дължина), със светложълто непрозрачно капаче и светложълто непрозрачно тяло, с надпис с червено мастило „SML“ върху капачето и „27“ върху тялото, съдържаща почти бял до сив гранулиран прах.

Нилотиниб Accord 50 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 40 твърди капсули, и в групови опаковки от 120 твърди капсули (включващи 3 картонени опаковки, всяка с по 40 твърди капсули) или перфорирани блистери с единични дози от 40×1 твърди капсули и в групови опаковки от 120×1 твърди капсули (включващи 3 картонени опаковки, всяка с по 40×1 твърди капсули).

Нилотиниб Accord 150 mg и 200 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 28 или 40 твърди капсули, и в групови опаковки, съдържащи 112 твърди капсули (включващи 4 картонени опаковки, всяка с по 28 твърди капсули), 120 твърди капсули (включващи 3 картонени опаковки, всяка с по 40 твърди капсули) или 392 твърди капсули (включващи 14 картонени опаковки, всяка с по 28 твърди капсули) или перфорирани блистери с единични дози от 28×1 или 40×1 твърди капсули и в групови опаковки от 112×1 твърди капсули (включващи 4 картонени опаковки, всяка с по 28×1 твърди капсули), 120×1 твърди капсули (включващи 3 картонени опаковки, всяка с по 40×1 твърди капсули) или 392×1 твърди капсули (включващи 14 картонени опаковки, всяка с по 28×1 твърди капсули).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Испания

Производител

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Испания

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50, 95-200,
Pabianice, Полша

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, Австрия

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Малта

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата/