

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilotinib Accord 50 mg σκληρά καψάκια
Nilotinib Accord 150 mg σκληρά καψάκια
Nilotinib Accord 200 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Nilotinib Accord 50 mg σκληρά καψάκια

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg νιλοτινίμπη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει περίπου 40 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Nilotinib Accord 150 mg σκληρά καψάκια

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg νιλοτινίμπη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει περίπου 120 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Nilotinib Accord 200 mg σκληρά καψάκια

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg νιλοτινίμπη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει περίπου 160 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική) και ερυθρό allura red AC.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

Nilotinib Accord 50 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους «4» (μήκους περίπου 14 mm) με κόκκινο αδιαφανές καπάκι και ανοικτού κίτρινου χρώματος αδιαφανές σώμα, με εντυπωμένη στο καπάκι την ένδειξη «SML» και στο σώμα την ένδειξη «39» με μαύρο μελάνι, το οποίο περιέχει υπόλευκη έως γκρίζα κοκκώδη κόνι.

Nilotinib Accord 150 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους «1» (μήκους περίπου 19 mm) με κόκκινο αδιαφανές καπάκι και ερυθρού χρώματος αδιαφανές σώμα, με εντυπωμένη στο καπάκι την ένδειξη «SML» και στο σώμα την ένδειξη «26» με μαύρο μελάνι, το οποίο περιέχει υπόλευκη έως γκρίζα κοκκώδη κόνι.

Nilotinib Accord 200 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους «0» (μήκους περίπου 21 mm) με ανοιχτό κίτρινο αδιαφανές καπάκι και ανοικτού κίτρινου χρώματος αδιαφανές σώμα, με εντυπωμένη στο καπάκι την ένδειξη «SML» και στο σώμα την ένδειξη «27» με μαύρο μελάνι, το οποίο περιέχει υπόλευκη έως γκρίζα κοκκώδη κόνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Nilotinib Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) σε χρόνια φάση,
- ενηλίκων ασθενών με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ σε χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία, περιλαμβανομένου του ιματινίμης. Σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία σε βλαστική κρίση δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας,
- παιδιατρικών ασθενών με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ σε χρόνια φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία, περιλαμβανομένου της ιματινίμης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει από ιατρό πεπειραμένο στη διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών με ΧΜΛ.

Δοσολογία

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει μια επιπλέον δόση, αλλά να λάβει τη συνήθη συνταγογραφημένη επόμενη δόση.

Ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ

Η συνιστώμενη δόση είναι:

- 300 mg δις ημερησίως σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση,
- 400 mg δις ημερησίως σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση ή επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία.

Παιδιατρικοί ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ

Η δοσολογία στους παιδιατρικούς ασθενείς εξατομικεύεται και βασίζεται στην επιφάνεια σώματος (mg/m²). Η συνιστώμενη δόση της νιλοτινίμης είναι 230 mg/m² δις ημερησίως, στρογγυλοποιημένη προς την πλησιέστερη δόση 50 mg (έως μία μέγιστη εφάπαξ δόση των 400 mg) (βλ. πίνακα 1) Διαφορετικές περιεκτικότητες νιλοτινίμης μπορούν να συνδυαστούν για να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση.

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας κάτω των 2 ετών. Δεν υπάρχουν δεδομένα για νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικότητα ή δυσανεξία στην ιματινίμη ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Πίνακας 1 Παιδιατρικό δοσολογικό σχήμα νιλοτινίμπης 230 mg/m² δις ημερησίως

Επιφάνεια σώματος (BSA)	Δόση σε mg (δισ ημερησίως)
Εως 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

Ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ σε χρόνια φάση οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με νιλοτινίμπη ως θεραπεία πρώτης γραμμής και οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση (MR4,5)

Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε επιλέξιμους ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph⁺) ΧΜΛ σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με νιλοτινίμπη 300 mg δύο φορές ημερησίως το λιγότερο για 3 χρόνια εφόσον η βαθιά μοριακή ανταπόκριση έχει διατηρηθεί για ένα τουλάχιστον χρόνο αμέσως πριν τη διακοπή της θεραπείας. Η διακοπή της θεραπείας με νιλοτινίμπη πρέπει να αρχίζει από ιατρό πεπειραμένο στη διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών με ΧΜΛ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σε επιλέξιμους ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία με νιλοτινίμπη τα επίπεδα μεταγραφών BCR-ABL και το πλήρες αιμοδιάγραμμα πρέπει να παρακολουθούνται διαφορικά ανά μήνα για ένα χρόνο, μετά ανά 6 εβδομάδες για τον δεύτερο χρόνο και έπειτα κάθε 12 εβδομάδες. Η παρακολούθηση των επιπέδων μεταγραφής των BCR-ABL πρέπει να γίνεται με ένα ποσοτικό διαγνωστικό έλεγχο επικυρωμένο για τη μέτρηση των επιπέδων μοριακής απόκρισης στη διεθνή κλίμακα (IS) με ευαισθησία τουλάχιστον MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% IS).

Σε ασθενείς που απώλεσαν την MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01%IS) αλλά όχι την MMR (MMR=BCR-ABL/ABL ≤ 0.1%IS) κατά τη διάρκεια της φάσης χωρίς θεραπεία τα επίπεδα μεταγραφής BCR-ABL θα πρέπει να παρακολουθούνται ανά δύο εβδομάδες έως ότου τα επίπεδα BCR-ABL επιστρέψουν σε εύρος μεταξύ MR4 και MR4,5.

Οι ασθενείς που διατηρούν τα επίπεδα BCR-ABL μεταξύ MMR και MR4 για 4 διαδοχικές μετρήσεις κατ' ελάχιστο μπορούν να επιστρέψουν στο αρχικό πρόγραμμα παρακολούθησης.

Ασθενείς που απώλεσαν την MMR πρέπει να ξεκινήσουν ξανά τη θεραπεία εντός 4 εβδομάδων από τη στιγμή που διαπιστώθηκε απώλεια ύφεσης. Η θεραπεία με νιλοτινίμπη πρέπει να ξεκινά ξανά με 300 mg δύο φορές ημερησίως ή με μειωμένη δόση 400 mg άπαξ ημερησίως αν ο ασθενής είχε μείωση της δόσης πριν τη διακοπή της θεραπείας.

Τα επίπεδα μεταγραφής των BCR-ABL των ασθενών που ξεκινούν ξανά τη θεραπεία με νιλοτινίμπη πρέπει να παρακολουθούνται μηνιαία έως ότου η MMR επανεγκατασταθεί και κάθε 12 εβδομάδες έπειτα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση (MR4,5) υπό nilotinib μετά από προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμπη

Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε επιλέξιμους ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph⁺) ΧΜΛ σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με νιλοτινίμπη το λιγότερο για 3 χρόνια εάν η βαθιά μοριακή ανταπόκριση έχει διατηρηθεί για ένα τουλάχιστον χρόνο αμέσως πριν τη διακοπή της θεραπείας. Η διακοπή της θεραπείας με νιλοτινίμπη πρέπει να αρχίζει από ιατρό πεπειραμένο στην αντιμετώπιση ασθενών με ΧΜΛ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στους επιλέξιμους ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία με νιλοτινίμη τα επίπεδα μεταγραφής BCR-ABL και το πλήρες αιμοδιάγραμμα πρέπει να παρακολουθούνται διαφορετικά ανά μήνα για ένα χρόνο, μετά ανά 6 εβδομάδες για τον δεύτερο χρόνο και έπειτα κάθε 12 εβδομάδες. Η παρακολούθηση των επιπέδων μεταγραφής των BCR-ABL πρέπει να γίνεται με ένα ποσοτικό διαγνωστικό έλεγχο επικυρωμένο για τη μέτρηση των επιπέδων μοριακής απόκρισης στη διεθνή κλίμακα (IS) με ευαισθησία τουλάχιστον MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ IS).

Ασθενείς με επιβεβαιωμένη απώλεια της MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$ IS) κατά τη διάρκεια της φάσης χωρίς θεραπεία (δύο διαδοχικές μετρήσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων που δείχνουν απώλεια της MR4) ή απώλεια της μείζονος μοριακής ανταπόκρισης ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$ IS) πρέπει να ξεκινήσουν ξανά τη θεραπεία εντός 4 εβδομάδων από τη στιγμή που διαπιστώθηκε απώλεια ύφεσης. Η θεραπεία με νιλοτινίμη πρέπει να ξεκινά ξανά είτε με 300 mg ή με 400 mg δύο φορές ημερησίως. Τα επίπεδα μεταγραφής των BCR-ABL των ασθενών που ξεκινούν ξανά τη θεραπεία με νιλοτινίμη πρέπει να παρακολουθούνται μηνιαία έως ότου τα προηγούμενα επίπεδα μείζονος μοριακής ανταπόκρισης ή MR4 επανεγκατασταθούν και κάθε 12 εβδομάδες έπειτα (βλ. παράγραφο 4.4)

Προσαρμογές ή τροποποιήσεις της δόσης

Μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί προσωρινά η λήψη της νιλοτινίμης ή/και να μειωθεί η δόση εξαιτίας αιματολογικών τοξικοτήτων (ουδετεροπενία, θρομβοπενία) που δεν σχετίζονται με την υποκείμενη λευχαιμία (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2 Προσαρμογές της δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση στα 300 mg δις ημερησίως και ΧΜΛ με αντοχή ή δυσανεξία στην ιματινίμη σε χρόνια φάση στα 400 mg δις ημερησίως	$ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ ή/και αριθμός αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$	1. Η θεραπεία με νιλοτινίμη πρέπει να διακοπεί και οι τιμές του αίματος να παρακολουθούνται. 2. Η επανέναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται εντός 2 εβδομάδων στην προηγούμενη δόση εάν ο $ANC > 1,0 \times 10^9/l$ ή/και ο αριθμός αιμοπεταλίων $> 50 \times 10^9/l$. 3. Εάν οι τιμές του αίματος παραμένουν χαμηλές, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης στα 400 mg άπαξ ημερησίως.
Ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ με αντοχή ή δυσανεξία στην ιματινίμη σε επιταχυνόμενη φάση στα 400 mg δις ημερησίως	$ANC^* < 0,5 \times 10^9/l$ ή/και αριθμός αιμοπεταλίων $< 10 \times 10^9/l$	1. Η θεραπεία με νιλοτινίμη πρέπει να διακοπεί και οι τιμές του αίματος να παρακολουθούνται. 2. Η επανέναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται εντός 2 εβδομάδων στην προηγούμενη δόση εάν ο $ANC > 1,0 \times 10^9/l$ ή/και ο αριθμός αιμοπεταλίων $> 20 \times 10^9/l$. 3. Εάν οι τιμές του αίματος παραμένουν χαμηλές, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης στα 400 mg άπαξ ημερησίως.
Παιδιατρικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση στα 230 mg/m ² δις ημερησίως και ΧΜΛ με αντοχή ή δυσανεξία στην ιματινίμη σε χρόνια φάση στα 230 mg/m ² δις ημερησίως	$ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ ή/και αριθμός αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$	1. Η θεραπεία με νιλοτινίμη πρέπει να διακοπεί και οι τιμές του αίματος να παρακολουθούνται. 2. Η επανέναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται εντός 2 εβδομάδων στην προηγούμενη δόση εάν ο $ANC > 1,0 \times 10^9/l$ ή/και ο αριθμός αιμοπεταλίων $> 50 \times 10^9/l$. 3. Εάν οι τιμές του αίματος παραμένουν χαμηλές, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης στα 230 mg/m² άπαξ ημερησίως. 4. Αν εμφανισθεί Συμβάν μετά τη μείωση της δόσης, να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας.

*ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Εάν αναπτυχθεί κλινικά σημαντική μέτρια ή σοβαρή μη αιματολογική τοξικότητα, η χορήγηση πρέπει να διακοπεί και οι ασθενείς να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται ανάλογα. Εάν η προηγούμενη δόση ήταν 300 mg δις ημερησίως σε νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση, ή 400 mg δις ημερησίως σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε ιματινίμη, ή 230 mg/m² δις ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς, η χορήγηση μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στα 400 mg άπαξ ημερησίως σε ενήλικες ασθενείς και στα 230 mg/m² άπαξ ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς, μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει. Εάν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο εκ νέου κλιμάκωσης της δόσης στη δόση έναρξης 300 mg δις ημερησίως σε ενήλικες νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση ή στα 400 mg δις ημερησίως σε ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση ή επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε ιματινίμη ή στα 230 mg/m² δις ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Αυξημένη λιπάση ορού: Για αυξήσεις Βαθμού 3-4 της λιπάσης ορού, οι δόσεις σε ενήλικες ασθενείς πρέπει να μειώνονται στα 400 mg άπαξ ημερησίως ή η αγωγή να διακόπτεται. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως ότου το περιστατικό επιστρέψει σε Βαθμού ≤ 1. Έπειτα, αν η προηγούμενη δόση ήταν 230 mg/m² δις ημερησίως, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στα 230 mg/m² άπαξ ημερησίως. Αν η προηγούμενη δόση ήταν 230 mg/m² άπαξ ημερησίως, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Τα επίπεδα της λιπάσης ορού πρέπει να ελέγχονται σε μηνιαία βάση ή όταν ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξημένη χολερυθρίνη και ηπατικές τρανσαμινάσες: Για αυξήσεις Βαθμού 3-4 της χολερυθρίνης και της ηπατικής τρανσαμινάσης σε ενήλικες ασθενείς, οι δόσεις πρέπει να μειώνονται στα 400 mg άπαξ ημερησίως ή η αγωγή να διακόπτεται. Για αυξήσεις χολερυθρίνης Βαθμού ≥ 2 ή αυξήσεις τρανσαμινάσης Βαθμού ≥ 3 σε παιδιατρικούς ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως ότου το περιστατικό επιστρέψει σε Βαθμού ≤ 1. Έπειτα, αν η προηγούμενη δόση ήταν 230 mg/m² δις ημερησίως, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στα 230 mg/m² άπαξ ημερησίως. Αν η προηγούμενη δόση ήταν 230 mg/m² άπαξ ημερησίως, και η ανάκαμψη σε Βαθμό ≤ 1 πάρει περισσότερο από 28 ημέρες, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Τα επίπεδα της χολερυθρίνης και των ηπατικών τρανσαμινασών πρέπει να ελέγχονται σε μηνιαία βάση ή όταν ενδείκνυται κλινικά.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το 12% περίπου των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση και το 30% περίπου των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη Φάσης II σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία στην ιματινίμη ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών και ενηλίκων ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Καθώς η νιλοτινίμη και οι μεταβολίτες του δεν απεκκρίνονται από τους νεφρούς, δεν αναμένεται μείωση της ολικής κάθαρσης από τον οργανισμό σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ηπατική δυσλειτουργία έχει μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της νιλοτινίμης. Η προσαρμογή της δόσης δεν θεωρείται απαραίτητη στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Εν τούτοις η θεραπεία των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιακές διαταραχές

Σε κλινικές μελέτες, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή σοβαρή καρδιακή νόσο (π.χ., πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ασταθής στηθάγχη ή κλινικά σημαντική βραδυκαρδία). Θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με σχετικές καρδιακές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξήσεις στα ολικά επίπεδα χοληστερόλης του ορού έχουν αναφερθεί με τη θεραπεία με νιλοτινίμη

(βλ. παράγραφο 4.4). Τα λιπιδαιμικά προφίλ θα πρέπει να καθορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με νιλοτινίμη, να αξιολογούνται κατά τον 3ο και 6ο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον ετησίως κατά τη διάρκεια της χρόνιας θεραπείας.

Αυξήσεις στα επίπεδα γλυκόζης του ορού έχουν αναφερθεί με τη θεραπεία με νιλοτινίμη (βλ. παράγραφο 4.4). Τα επίπεδα γλυκόζης θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με νιλοτινίμη και να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νιλοτινίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ σε χρόνια φάση ηλικίας από 2 έως κάτω των 18 ετών έχει τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία με παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών ή σε παιδιατρικούς ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση. Δεν υπάρχουν δεδομένα για νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών και υπάρχουν περιορισμένα Δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με αντοχή ή δυσανεξία στην ιματινίμη ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Η νιλοτινίμη Accord θα πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών και δεν πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό. Τα σκληρά καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Δεν πρέπει να καταναλώνεται τροφή για 2 ώρες πριν τη λήψη της δόσης και δεν πρέπει να καταναλώνεται τροφή για μια ώρα τουλάχιστον μετά τη λήψη της δόσης.

Για ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν σκληρά καψάκια, το περιεχόμενο κάθε σκληρού καψακίου μπορεί να διασπαρεί σε ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου (πουρές μήλου) και θα πρέπει να λαμβάνεται άμεσα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο από ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη τροφή εκτός από τη σάλτσα μήλου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με νιλοτινίμη συνδέεται με θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία (βαθμού 3 και 4 σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο των ΗΠΑ). Η εμφάνιση των παραπάνω είναι συχνότερη σε ασθενείς με ΧΜΛ με αντοχή ή δυσανεξία σε ιματινίμη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση. Πλήρεις αιματολογικοί έλεγχοι πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες και κατόπιν σε μηνιαία βάση, ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Η μυελοκαταστολή ήταν γενικά αναστρέψιμη και αντιμετωπίστηκε συνήθως με προσωρινή διακοπή της νιλοτινίμης ή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Η νιλοτινίμη έχει αποδειχτεί ότι παρατείνει την καρδιακή κοιλιακή επαναπόλωση όπως μετράται από το διάστημα QT στο ΗΚΓ επιφανείας με τρόπο εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Στη μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση οι οποίοι λάμβαναν 300 mg νιλοτινίμη δις ημερησίως, η μέση χρονική μεταβολή από την αρχική τιμή του διαστήματος QTcF σε σταθερή κατάσταση ήταν 6 msec. Κανένας ασθενής δεν είχε QTc > 480 msec. Δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsade de pointes).

Στη μελέτη φάσης II σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια και επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία στην ιματινίμη που ελάμβαναν 400 mg νιλοτινίμη δις ημερησίως, η μέση χρονική μεταβολή από την αρχική τιμή του διαστήματος QTcF σε σταθερή κατάσταση ήταν 5 και 8 msec αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε QTcF > 500 msec σε ποσοστό < 1% των συγκεκριμένων ασθενών. Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsade de pointes).

Σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές με εκθέσεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς, η μέση χρονική μεταβολή του QTcF από την αρχική τιμή, με αφαίρεση της επίδρασης του εικονικού φαρμάκου, ήταν 7 msec (CI $\pm$ 4 msec). Κανένας συμμετέχων δεν είχε QTcF >450 msec. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές αρρυθμίες κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της δοκιμής. Συγκεκριμένα, δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (παροδική ή συνεχιζόμενη).

Σημαντική επιμήκυνση του διαστήματος QT μπορεί να εμφανιστεί όταν η νιλοτινίμη λαμβάνεται με μη κατάλληλο τρόπο μαζί με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4 ή/και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μπορούν να επιμηκύνουν το διάστημα QT, ή/και με φαγητό (βλ. παράγραφο 4.5). Η παρουσία υποκαλιαϊμίας και υπομαγνησιαϊμίας μπορεί να εντείνει περαιτέρω αυτή την επίδραση. Η επιμήκυνση του διαστήματος QT μπορεί να εκθέσει τους ασθενείς στον κίνδυνο θανατηφόρας κατάληξης.

Η νιλοτινίμη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο να αναπτύξουν επιμήκυνση του QTc, όπως είναι αυτοί:

- με συγγενές σύνδρομο μακρού QT
- με μη ελεγχόμενη ή σοβαρή καρδιακή νόσο συμπεριλαμβανομένων του πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της ασταθούς στηθάγχης ή της κλινικά σημαντικής βραδυκαρδίας,
- που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες ουσίες που προκαλούν επιμήκυνση του διαστήματος QT.

Συνιστάται στενή παρακολούθηση για τυχόν επίδραση στο διάστημα QTc, καθώς και η διενέργεια αρχικού ΗΚΓ πριν από την έναρξη της θεραπείας με νιλοτινίμη και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η υποκαλιαϊμία ή η υπομαγνησιαϊμία πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση της νιλοτινίμης και να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αιφνίδιος θάνατος

Έχουν παρατηρηθεί όχι συχνές περιπτώσεις (0,1 έως 1%) αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε ιματινίμη με παλαιότερο ιατρικό ιστορικό καρδιακής ασθένειας ή με σημαντικούς καρδιακούς παράγοντες κινδύνου. Συχνή ήταν επίσης η παρουσία νοσηρότητας σε συνδυασμό με την υποκείμενη κακοήθεια καθώς ήταν συνεπακόλουθο των φαρμακευτικών προϊόντων. Ανωμαλίες κοιλιακής επαναπόλωσης μπορεί να ήταν ενισχυτικοί παράγοντες. Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις αιφνίδιου θανάτου στη μελέτη Φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση.

Κατακράτηση υγρών και οίδημα

Σοβαρές μορφές κατακράτησης υγρών σχετιζόμενης με το φάρμακο όπως υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονικό οίδημα και περικαρδιακή συλλογή παρατηρήθηκαν όχι συχνά (0,1 έως 1%) σε μία μελέτη Φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ. Παρόμοια περιστατικά παρατηρήθηκαν σε αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Μη αναμενόμενη, ταχεία αύξηση του βάρους θα πρέπει να διερευνάται προσεκτικά. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νιλοτινίμη, εμφανισθούν σημεία σοβαρής κατακράτησης υγρών η αιτιολογία θα πρέπει να αξιολογείται και οι ασθενείς να λάβουν την κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2 για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό μη αιματολογικών τοξικοτήτων).

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Καρδιαγγειακά συμβάματα αναφέρθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ και παρατηρήθηκαν σε αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Σε αυτή την κλινική μελέτη με ένα διάμεσο χρόνο υπό θεραπεία 60,5 μήνες, τα καρδιαγγειακά συμβάματα Βαθμού 3-4 περιελάμβαναν περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο, (1,4% και 1,1% στα 300 mg και 400 mg νιλοτινίμπη δύο φορές την ημέρα αντίστοιχα), ισχαιμική καρδιακή νόσο (2,2% και 6,1% στα 300 mg και 400 mg νιλοτινίμπη δύο φορές την ημέρα αντίστοιχα) και ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα (1,1% και 2,2% στα 300 mg και 400 mg νιλοτινίμπη δύο φορές την ημέρα αντίστοιχα). Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνετε η συμβουλή να ζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα αν παρουσιάσουν οξεία σημεία ή συμπτώματα καρδιαγγειακού συμβάματος. Η καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται και οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται ενεργά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νιλοτινίμπη σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες. Θα πρέπει να συνταγογραφείται η κατάλληλη θεραπεία για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2 για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό μη αιματολογικών τοξικοτήτων).

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (TKI) BCR-ABL. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση.

Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με νιλοτινίμπη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με τη νιλοτινίμπη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ειδική παρακολούθηση ενηλίκων ασθενών με Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση

Επιλεξιμότητα για διακοπή της θεραπείας

Επιλέξιμοι ασθενείς οι οποίοι εκφράζουν επιβεβαιωμένα τα τυπικά μετάγραφα BCR-ABL e13a2/b2a2 ή e14a2/b3a2, μπορεί να ληφθούν υπ' όψη για διακοπή θεραπείας. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν τυπικά μετάγραφα BCR-ABL που να επιτρέπουν ποσοτικοποίηση των BCR-ABL, αξιολόγηση του βάθους της μοριακής ανταπόκρισης και καθορισμό πιθανής απώλειας της μοριακής ύφεσης μετά τη διακοπή της θεραπείας με νιλοτινίμπη.

Παρακολούθηση των ασθενών που έχουν διακόψει τη θεραπεία

Συχνή παρακολούθηση των επιπέδων των μεταγράφων BCR-ABL σε ασθενείς επιλέξιμους για διακοπή θεραπείας πρέπει να διενεργούνται με ένα ποσοτικό διαγνωστικό έλεγχο επικυρωμένο για τη μέτρηση των επιπέδων μοριακής ανταπόκρισης με ευαισθησία τουλάχιστον MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS). Τα επίπεδα των μεταγράφων BCR-ABL πρέπει να αξιολογούνται πριν από και κατά τη διάρκεια της διακοπής της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Η απώλεια της μείζονος μοριακής ανταπόκρισης (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) σε ασθενείς με ΧΜΛ που έλαβαν νιλοτινίμπη ως πρώτη ή δεύτερη γραμμή θεραπείας ή επιβεβαιωμένη απώλεια MR4 (δύο διαδοχικές μετρήσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων που δείχνουν απώλεια MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS)) σε ασθενείς με ΧΜΛ που έλαβαν νιλοτινίμπη ως δεύτερη γραμμή

θεραπείας θα πυροδοτήσει την επανέναρξη της θεραπείας εντός 4 εβδομάδων από τη στιγμή που διαπιστώθηκε απώλεια ύφεσης. Μοριακή υποτροπή μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της φάσης χωρίς θεραπεία και τα δεδομένα μακροχρόνιας έκβασης δεν είναι ακόμη διαθέσιμα. Επομένως, είναι κρίσιμο να παρακολουθούνται συχνά τα επίπεδα μεταγραφής BCR-ABL και το πλήρες διαφορικό αιμοδιάγραμμα προκειμένου να ανιχνευθεί πιθανή απώλεια ύφεσης. (βλ. παράγραφο 4.2). Επομένως, είναι κρίσιμο να πραγματοποιείται συχνή παρακολούθηση των επιπέδων μεταγραφής BCR-ABL και πλήρους καταμέτρηση αίματος με διαφορά προκειμένου να ανιχνευθεί πιθανή απώλεια ύφεσης (βλ. παράγραφο 4.2). Για τους ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν MMR μετά από τρεις μήνες επανέναρξης της θεραπείας, θα πρέπει να πραγματοποιείται δοκιμασία μετάλλαξης τομέα κινάσης BCR-ABL.

Εργαστηριακές εξετάσεις και παρακολούθηση

Λιπίδια αίματος

Σε μία μελέτη φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ, στο 1,1% που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 400 mg νιλοτινίμη δύο φορές την ημέρα παρουσιάστηκε αύξηση στην ολική χοληστερόλη Βαθμού 3-4. Εντούτοις δεν παρουσιάστηκαν αυξήσεις Βαθμού 3-4 στην ομάδα ημερήσιας δόσης 300 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται τα λιπιδαιμικά προφίλ να καθορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με νιλοτινίμη, να αξιολογούνται κατά τον 3^ο και 6^ο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον ετήσιως κατά τη διάρκεια της χρόνιας θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Αν απαιτείται η χορήγηση ενός αναστολέα της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου Α (HMG CoA) (ενός παράγοντα που ελαττώνει τα λιπίδια) παρακαλούμε αναφερθείτε στην παράγραφο 4.5 πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς ορισμένοι αναστολείς της αναγωγής του του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου Α (HMG CoA) μεταβολίζονται επίσης μέσω της οδού CYP3A4.

Γλυκόζη αίματος

Σε μία μελέτη φάσης III σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ, 6,9% και 7,2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 400 mg νιλοτινίμη και 300 mg νιλοτινίμη δύο φορές την ημέρα, αντίστοιχα, έδειξαν μια αύξηση στη γλυκόζη αίματος Βαθμού 3-4. Συνιστάται να αξιολογούνται τα επίπεδα γλυκόζης αίματος πριν την έναρξη της θεραπείας με νιλοτινίμη και να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της σύμφωνα με την κλινική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.2). Αν τα αποτελέσματα των ελέγχων δικαιολογούν θεραπεία, οι ιατροί θα πρέπει να ακολουθούν τις τοπικές καθιερωμένες πρακτικές και τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η χορήγηση της νιλοτινίμης με παράγοντες που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (περιλαμβανομένων μεταξύ άλλων της κετοконаζόλης, της ιτρακοναζόλης, της βορικοναζόλης, της κλαριθρομυκίνης, της τελιθρομυκίνης, της ριτοναβίρης) πρέπει να αποφεύγεται. Εάν απαιτείται θεραπεία με κάποιον από αυτούς τους παράγοντες, συνιστάται, εάν είναι δυνατό, να διακόπτεται η θεραπεία με τη νιλοτινίμη (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν δεν είναι δυνατή η προσωρινή διακοπή της θεραπείας, ενδείκνυται η στενή παρακολούθηση του ατόμου για τυχόν επιμήκυνση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση της νιλοτινίμης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ., φαινοϋτίνη, ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο)) είναι πιθανό να ελαττώσουν την έκθεση στη νιλοτινίμη σε κλινικά σχετικό βαθμό. Συνεπώς, σε ασθενείς που λαμβάνουν νιλοτινίμη, πρέπει να επιλέγεται η συγχορήγηση εναλλακτικών θεραπευτικών παραγόντων με μικρότερο δυναμικό επαγωγής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Επίδραση της τροφής

Η βιοδιαθεσιμότητα της νιλοτινίμης αυξάνεται με την κατανάλωση τροφής. Η νιλοτινίμη δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5) και πρέπει να λαμβάνεται 2 ώρες μετά από το γεύμα. Δεν πρέπει να καταναλώνεται καμία τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη της

δόσης. Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση χυμού γκρέιπ φρουτ ή άλλων τροφών που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP3A4.

Για ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν τα σκληρά καψάκια, το περιεχόμενο κάθε σκληρού καψακίου μπορεί να περιχυθεί σε ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου (πουρές μήλου) και θα πρέπει να λαμβάνεται άμεσα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο από ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται άλλη τροφή εκτός από τη σάλτσα μήλου (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ηπατική δυσλειτουργία έχει μέτρια επίδραση στη φαρμακοκινητική της νιλοτινίμπης. Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 200 mg νιλοτινίμπης είχε ως αποτέλεσμα αυξήσεις της AUC κατά 35%, 35% και 19% σε άτομα με ήπια μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, αντίστοιχα, σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η προβλεπόμενη C_{max} σταθερής κατάστασης της νιλοτινίμπης έδειξε μια αύξηση κατά 29%, 18% και 22% αντίστοιχα. Οι ασθενείς με τιμές τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) ή/και ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST) $> 2,5$ (ή > 5 , εάν σχετίζονται με νόσο) φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους ή/και τιμές ολικής χολερυθρίνης $> 1,5$ φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες. Ο μεταβολισμός της νιλοτινίμπης είναι κυρίως ηπατικός. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί συνεπώς να παρουσιάζουν αυξημένη έκθεση στη νιλοτινίμπη και η θεραπεία των συγκεκριμένων ασθενών πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή (βλ. παράγραφο 4.2).

Λιπάση ορού

Έχει παρατηρηθεί αύξηση της λιπάσης ορού. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό παγκρεατίτιδας. Σε περίπτωση που οι αυξήσεις της λιπάσης συνοδεύονται από κοιλιακά συμπτώματα, η θεραπεία με νιλοτινίμπη πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται υπόψη κατάλληλα διαγνωστικά μέτρα για να αποκλειστεί παγκρεατίτιδα.

Ολική γαστρεκτομή

Η βιοδιαθεσιμότητα της νιλοτινίμπης μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με ολική γαστρεκτομή (βλ. παράγραφο 5.2). Θα πρέπει να εξετάζεται η συχνότερη παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Λόγω της πιθανής επανεμφάνισης του συνδρόμου λύσης όγκου, συνιστάται η αποκατάσταση της κλινικά σημαντικής αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέως πριν την έναρξη της θεραπείας με νιλοτινίμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Λακτόζη (ως μονοϋδρική) (για τα 50 mg, τα 150 mg και τα 200 mg)

Τα σκληρά καψάκια Nilotinib Accord περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη ολικής λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Κάλιο (για τα 200 mg)

Το φάρμακο αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1mmol (39 mg) ανά καψάκιο, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

Νάτριο (για τα 200 mg)

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Ερυθρό Allura red AC (για τα 200 mg)

Το φάρμακο αυτό περιέχει ερυθρό allura red AC, το οποίο ενδέχεται να προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχουν παρατηρηθεί εργαστηριακές ανωμαλίες από ήπιες έως μέτριες παροδικές αυξήσεις αμινοτρανσφερασών και ολικής χολερυθρίνης σε παιδιά σε υψηλότερη συχνότητα από ότι σε ενήλικες, καταδεικνύοντας υψηλότερο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας στον παιδιατρικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική λειτουργία (επίπεδα χολερυθρίνης και ηπατικών τρανσαμινασών) θα πρέπει να παρακολουθείται μηνιαία ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι αυξήσεις της χολερυθρίνης και των ηπατικών τρανσαμινασών θα πρέπει να αντιμετωπιστούν προσωρινά, μειώνοντας τη δόση ή / και διακόπτοντας τη χορήγηση της νιλοτινίμης (βλ. παράγραφο 4.2). Σε μία μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΜΛ, έχει τεκμηριωθεί επιβράδυνση της ανάπτυξης σε ασθενείς που έλαβαν νιλοτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με νιλοτινίμη.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η νιλοτινίμη μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες όπως η ερυθροποιητίνη ή παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) αν υπάρχει κλινική ένδειξη. Μπορεί να χορηγηθεί με υδροξυουρία ή αναγρελίδη αν υπάρχει κλινική ένδειξη.

Η νιλοτινίμη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ με το CYP3A4 να αναμένεται να είναι ο κύριος συντελεστής στον οξειδωτικό μεταβολισμό. Η νιλοτινίμη είναι επίσης υπόστρωμα της γλυκοπρωτεΐνης P (P-gp), η οποία είναι αντλία εκροής πολλών φαρμάκων. Συνεπώς, η απορρόφηση και η επακόλουθη απέκκριση της συστηματικά απορροφημένης νιλοτινίμης μπορεί να επηρεαστεί από ουσίες που επηρεάζουν το CYP3A4 και/ή την P-gp.

Ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της νιλοτινίμης στον ορό

Η ταυτόχρονη χορήγηση της νιλοτινίμης με ιματινίμη (ένα υπόστρωμα και μεσολαβητή της P-gp και του CYP3A4), είχε ένα ελαφρά ανασταλτικό αποτέλεσμα στο CYP3A4 και/ή την P-gp. Η AUC της ιματινίμης αυξήθηκε κατά 18% ως 39%. Και η AUC της νιλοτινίμης αυξήθηκε κατά 18% ως 40%. Οι μεταβολές αυτές δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντικές.

Η έκθεση στη νιλοτινίμη σε υγιείς εθελοντές τριπλασιάστηκε όταν συγχωρηγήθηκε με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 κετοконаζόλη. Συνεπώς, η παράλληλη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4, περιλαμβανομένης της κετοконаζόλης, ιτραконаζόλης, βορικοναζόλης, ριτοναβίρης, κλαριθρομυκίνης και τελιορομυκίνης πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4). Αυξημένη έκθεση στη νιλοτινίμη μπορεί επίσης να αναμένεται με τη λήψη μέτριων αναστολέων του CYP3A4. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συγχωρήγησης εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων που δεν αναστέλλουν ή αναστέλλουν ελάχιστα το CYP3A4.

Ουσίες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της νιλοτινίμης στον ορό

Η ριφαμπικίνη ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 μειώνει τη C_{max} της νιλοτινίμης στο πλάσμα κατά 64% και ελαττώνει την AUC της νιλοτινίμης κατά 80%. Η ριφαμπικίνη και το nilotibib δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

Η συγχωρήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ., φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο) είναι επίσης πιθανό να ελαττώσει την έκθεση στη νιλοτινίμη σε κλινικά σχετικό βαθμό. Σε ασθενείς για τους οποίους

ενδείκνυται η χορήγηση επαγωγέων του CYP3A4, θα πρέπει να επιλέγεται η χορήγηση εναλλακτικών παραγόντων με μικρότερη ικανότητα επαγωγής του ενζύμου.

Η διαλυτότητα της νιλοτινίμης εξαρτάται από το pH, με μικρότερη διαλυτότητα σε υψηλότερο pH. Σε υγιή άτομα που λάμβαναν εσομεπραζόλη 40 mg μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες το γαστρικό pH ήταν σημαντικά αυξημένο αλλά η απορρόφηση της νιλοτινίμης ήταν μέτρια μόνο μειωμένη (27% μείωση στη C_{max} και 34% μείωση στο $AUC_{0-\infty}$). Η νιλοτινίμη μπορεί να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με εσομεπραζόλη ή άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων όπως χρειάζεται.

Σε μία μελέτη σε υγιή άτομα, όταν μία εφάπαξ δόση 400 mg νιλοτινίμης χορηγήθηκε 10 ώρες μετά και 2 ώρες πριν από φαμοτιδίνη, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της νιλοτινίμης. Συνεπώς, όταν είναι αναγκαία η ταυτόχρονη χορήγηση ενός H₂ αποκλειστή, αυτός μπορεί να χορηγείται περίπου 10 ώρες πριν και περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση της νιλοτινίμης.

Στη ίδια μελέτη που περιγράφεται παραπάνω, η χορήγηση ενός αντιόξινου (υδροξείδιο αργιλίου/υδροξείδιο μαγνησίου/σιμεθικόνη) 2 ώρες πριν ή μετά από μια εφάπαξ δόση 400 mg nilotinib δεν τροποποίησε τη φαρμακοκινητική της νιλοτινίμης. Συνεπώς, αν είναι αναγκαίο, ένα αντιόξινο μπορεί να χορηγηθεί περίπου 2 ώρες πριν ή περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση της νιλοτινίμης.

Ουσίες των οποίων η συστηματική συγκέντρωση μπορεί να μεταβληθεί από τη νιλοτινίμη

In vitro, η νιλοτινίμη είναι ένας σχετικά ισχυρός αναστολέας των CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 και UGT1A1 με την τιμή της σταθεράς αναστολής K_i να είναι χαμηλότερη για το CYP2C9 ($K_i=0,13$ microM).

Μια μελέτη εφάπαξ δόσης αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε υγιείς εθελοντές με 25 mg βαρφαρίνης, η οποία είναι ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP2C9, και 800 mg νιλοτινίμης δεν κατέληξε σε αλλαγές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της βαρφαρίνης ή τη φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης μετρούμενης ως χρόνος προθρομβίνης (PT) και διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (INR). Δεν υπάρχουν δεδομένα σταθερής κατάστασης. Η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκων μεταξύ νιλοτινίμης και βαρφαρίνης είναι λιγότερο πιθανή σε δόση βαρφαρίνης ως 25 mg.

Εξ αιτίας της έλλειψης δεδομένων για τη σταθερή κατάσταση, συνιστάται ο έλεγχος των φαρμακοδυναμικών δεικτών της βαρφαρίνης (INR ή PT) μετά την έναρξη της θεραπείας με νιλοτινίμη (τουλάχιστον κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες).

Σε ασθενείς με ΧΜΛ η χορήγηση νιλοτινίμης 400 mg δύο φορές την ημέρα για 12 ημέρες αύξησε τη συστηματική έκθεση (AUC και C_{max}) της από του στόματος μιδαζολάμης (ενός υποστρώματος του CYP3A4) κατά 2,6 φορές και 2,0 φορές αντίστοιχα. Το 400 mg νιλοτινίμη είναι μέτριας ισχύος αναστολέας του CYP3A4. Ως αποτέλεσμα η συστηματική έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4 (π.χ., ορισμένοι αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου Α (HMG CoA)) μπορεί να αυξηθεί όταν συγχωρηγούνται με νιλοτινίμη. Η κατάλληλη παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη για φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται στα αλφεντανίλη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φεντανύλη, σιρόλιμους και τακρόλιμους) όταν συγχωρηγούνται με νιλοτινίμη.

Ο συνδυασμός νιλοτινίμης με τις στατίνες που αποβάλλονται κυρίως από το CYP3A4, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα για μυοπάθεια που προκαλείται από στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης.

Αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες ουσίες που μπορεί να επιμηκύνουν το διάστημα QT

Η νιλοτινίμη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν επιμήκυνση του διαστήματος QT, περιλαμβανομένων των ασθενών που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά

φαρμακευτικά προϊόντα όπως αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη και σοταλόλη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να οδηγήσουν σε επιμήκυνση του QT όπως χλωροκίνη, αλοφαντρίνη, κλαριθρομυκίνη, αλοπεριδόλη, μεθαδόνη και μοξιφλοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις με τροφή

Η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα της νιλοτινίμπης αυξάνονται εάν λαμβάνεται με τροφή, οδηγώντας σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2). Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση χυμού γκρέιπ φρουτ ή άλλων τροφών που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP3A4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νιλοτινίμπη και ως δύο εβδομάδες μετά τη λήξη της θεραπείας.

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση νιλοτινίμπης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η νιλοτινίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με νιλοτινίμπη. Εάν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβρυο.

Εάν μια γυναίκα που λαμβάνει θεραπεία με νιλοτινίμπη εξετάζει το ενδεχόμενο κύησης, μπορεί να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με βάση τα κριτήρια επιλεξιμότητας για τη διακοπή της θεραπείας όπως περιγράφεται στις παραγράφους 4.2 και 4.4. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τις κυήσεις σε ασθενείς, ενώ επιχειρείται ύφεση χωρίς θεραπεία (TFR). Εάν σχεδιάζεται κύηση κατά τη διάρκεια της φάσης TFR, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για πιθανή ανάγκη επανέναρξης της θεραπείας με νιλοτινίμπη κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η νιλοτινίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της νιλοτινίμπης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεδομένου ότι ο κίνδυνος για τα νεογνήντα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί, οι γυναίκες δεν θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νιλοτινίμπη και 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επίδραση στη γονιμότητα σε αρρενες και θήλυς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Nilotinib Accord δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, συνιστάται οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, κόπωση, ελάττωση της όρασης ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με ενδεχόμενο αντίκτυπο στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων πρέπει να απέχουν από αυτές τις δραστηριότητες για όσο διάστημα επιμένουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ ασφαλείας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 3.422 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιλοτινίμη σε 13 κλινικές μελέτες στις εγκεκριμένες ενδείξεις: ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) σε χρόνια φάση (5 κλινικές μελέτες με 2.414 ασθενείς), ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ σε χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία, περιλαμβανομένου της ιματινίμης (6 κλινικές μελέτες με 939 ασθενείς) και παιδιατρικούς ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ σε χρόνια φάση με αντοχή ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία περιλαμβανομένου της ιματινίμης (2 κλινικές μελέτες με 69 ασθενείς). Αυτά τα συγκεντρωτικά δεδομένα αντιπροσωπεύουν 9.039,34 έτη έκθεσης ασθενούς. Το προφίλ ασφαλείας της νιλοτινίμης είναι συνεπές σε όλες τις ενδείξεις.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση $\geq 15\%$) από τα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας ήταν: εξάνθημα (26,4%), λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (συμπεριλαμβανομένης της φαρυγγίτιδας, ρινοφαρυγγίτιδας, ρινίτιδας) (24,8%), κεφαλαλγία (21,9%), υπερχολερρυθριναιμία (συμπεριλαμβανομένου αίματος αυξημένη χολερυθρίνη) (18,6%), αρθραλγία (15,8%), κόπωση (15,4%), ναυτία (16,8%), κνησμός (16,7%) και θρομβοπενία (16,4%).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και από αναφορές μετά την κυκλοφορία (πίνακας 3) παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος βάσει MedDRA και κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές:	Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (περιλαμβανομένης φαρυγγίτιδας, ρινοφαρυγγίτιδας, ρινίτιδας)
Συχνές:	Μόλυνση των θυλακίων, βρογχίτιδα, καντιντίαση (περιλαμβανομένης της καντιντίασης του στόματος), πνευμονία, γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
Όχι συχνές:	Λοίμωξη από ιό του έρπητα, απόστημα του πρωκτού, καντιντίαση (λοίμωξη από candida), δοθιήνας, σηψαιμία, υποδόριο απόστημα, τριχοφυτία των ποδιών
Σπάνιες:	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων)	
Όχι συχνές:	Θήλωμα δέρματος
Σπάνιες:	Στοματικό θήλωμα, παραπρωτεϊναιμία
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, θρομβοπενία
Συχνές:	Λευκοπενία, λευκοκυττάρωση, ουδετεροπενία, θρομβοκυττάρωση
Όχι συχνές:	Ηωσινοφιλία, εμπύρετη ουδετεροπενία, λεμφοπενία, πανκυτταροπενία
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές:	Υπερευαισθησία
Ενδοκρινικές διαταραχές	
Πολύ συχνές:	Καθυστέρηση ανάπτυξης
Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός
Όχι συχνές:	Υπερθυρεοειδισμός
Σπάνιες:	Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα

Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	
Συχνές:	Διαταραχή ισορροπίας των ηλεκτρολυτών (περιλαμβάνουν υπομαγνησιαιμία, υπερκαλσιαιμία, υποκαλσιαιμία, υπονατρίαίμία, υπασβεστιαίμία, υπερασβεστιαίμία, υπερφωσφοραιμία), σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμία, υπερχοληστεριναιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, μειωμένη όρεξη, ουρική αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία, υποφωσφοραιμία (περιλαμβανομένου μειωμένου φωσφόρου στο αίμα)
Όχι συχνές:	Αφυδάτωση, αυξημένη όρεξη, δυσλιπιδαιμία, υπογλυκαιμία
Σπάνιες:	Διαταραχή όρεξης, σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος
Όχι συχνές:	Αμνησία, συγχυτική κατάσταση, αποπροσανατολισμός
Σπάνιες:	Δυσφορία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές:	Ζάλη, υπαισθησία, παραισθησία, ημικρανία
Όχι συχνές:	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενδοκρανιακή/εγκεφαλική αιμορραγία, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, εγκεφαλικό έμφρακτο, απώλεια συνείδησης (περιλαμβανομένης της συγκοπής), τρόμος, διαταραχή της προσοχής, υπεραισθησία, δυσαισθησία, λήθαργος, περιφερική νευροπάθεια, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, παράλυση προσώπου
Σπάνιες:	Στένωση βασικής αρτηρίας, εγκεφαλικό οίδημα, οπτική νευρίτιδα
Διαταραχές του οφθαλμού	
Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, ξηρός οφθαλμός (συμπεριλαμβανομένης της ξηροφθαλμίας), ερεθισμός οφθαλμού, υπεραίμια (σκληρού, επιπεφυκότα, οφθαλμική), όραση θαμπή
Όχι συχνές:	Οπτική διαταραχή, αιμορραγία του επιπεφυκότα, μειωμένη οπτική οξύτητα, οίδημα βλεφάρων, βλεφαρίτιδα, φωτοψία, επιπεφυκίτιδα αλλεργική, διπλωπία, αιμορραγία του οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, κνησμός οφθαλμών, οίδημα του οφθαλμού, νόσος οφθαλμικής επιφάνειας, οίδημα περικογχικό, φωτοφοβία
Σπάνιες:	Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, οίδημα της οπτικής θηλής
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Τιγγος, ωταλγία, εμβοές
Όχι συχνές:	Επιβαρυμένη ακοή (υποακοΐα)
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Στηθάγχη, αρρυθμία (περιλαμβάνονται κολποκοιλιακός αποκλεισμός, καρδιακός πτερυγισμός, έκτακτες κοιλιακές συστολές, ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, βραδυκαρδία), αίσθημα παλμών, παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, στεφανιαία νόσος
Όχι συχνές:	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακό φύσημα, περικαρδιακή συλλογή, καρδιακή ανεπάρκεια, διαστολική δυσλειτουργία, αποκλεισμός αριστερού σκέλους, περικαρδίτιδα
Σπάνιες:	Κυάνωση, μειωμένο κλάσμα εξώθησης
Μη γνωστές:	Κοιλιακή δυσλειτουργία
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Υπέρταση, έξαψη, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια
Όχι συχνές:	Υπερτασική κρίση, διαλείπουσα χωλότητα, στένωση περιφερικής αρτηρίας, αιμάτωμα, αρτηριοσκλήρυνση, υπόταση, θρόμβωση
Σπάνιες:	Αιμορραγική καταπληξία

Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές:	Βήχας
Συχνές:	Δύσπνοια, δύσπνοια μετά από κόπωση, επίσταξη, άλγος στοματοφάρυγγα
Όχι συχνές:	Πνευμονικό οίδημα, υπεζωκοτική συλλογή, διάμεση πνευμονοπάθεια, πλευριτικό άλγος, πλευρίτιδα, ερεθισμός του λαιμού, δυσφωνία, πνευμονική υπέρταση, συριγμός
Σπάνιες:	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Πολύ συχνές:	Ναυτία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος
Συχνές:	Παγκρεατίτιδα, κοιλιακή δυσφορία, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, στοματίτιδα
Όχι συχνές:	Αιμορραγία γαστρεντερικού, μέλαινα, εξέλκωση στόματος, οισοφαγικός πόνος, ξηροστομία, οδοντική ευαισθησία (υπεραισθησία οδόντων), δυσγευσία, εντεροκολίτιδα, γαστρικό έλκος, ουλίτιδα, κήλη οισοφαγικού τρήματος, αιμορραγία του ορθού
Σπάνιες:	Διάρρηση γαστρεντερικού έλκους, αιματέμεση, έλκος του οισοφάγου, ελκωτική οισοφαγίτιδα, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, ατελής ειλεός
Ηπατοχολικές διαταραχές	
Πολύ συχνές:	Υπερχολερυθριναιμία (περιλαμβανομένης αυξημένης χολερυθρίνης αίματος)
Συχνές:	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
Όχι συχνές:	Ηπατοτοξικότητα, τοξική ηπατίτιδα, ίκτερος, χολόσταση, ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία
Συχνές:	Νυκτερινοί ιδρώτες, έκζεμα, κνίδωση, υπεριδρωσία, μώλωπας, ακμή, δερματίτιδα (περιλαμβανομένης της αλλεργικής, της αποφολιδωτικής και της μοιάζουσας με ακμή), ξηρό δέρμα, ερύθημα
Όχι συχνές:	Αποφολιδωτικό εξάνθημα, εξάνθημα από φάρμακο, δερματικό άλγος, εκχύμωση, διόγκωση προσώπου, φλύκταινα, δερματικές κύστες, οζώδες ερύθημα, υπερκεράτωση, πετέχειες, φωτοευαισθησία, ψωρίαση, αποχρωματισμός δέρματος, δερματική αποφολίδωση, υπέρχρωση δέρματος, υπερτροφία δέρματος, δερματικό έλκος
Σπάνιες:	Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, σμηγματογόνος υπερπλασία, δερματική ατροφία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Μυαλγία, αρθραλγία, πόνος σε ράχη, άλγος άκρου
Συχνές:	Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, μυοσκελετικό άλγος, αυχεναλγία, μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί, οστικός πόνος
Όχι συχνές:	Μυοσκελετική δυσκαμψία, διόγκωση άρθρωσης, αρθρίτιδα, λαγόνιο άλγος
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	
Συχνές:	Πολλακιουρία, δυσουρία
Όχι συχνές:	Επιτακτική ούρηση, νυκτουρία, χρωματουρία, αιματουρία, νεφρική ανεπάρκεια, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές:	Στυτική δυσλειτουργία, μηνορραγία
Όχι συχνές:	Μαστοδυνία, γυναικομαστία, οίδημα θηλών
Σπάνιες:	Σκλήρυνση μαστού
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Κόπωση, πυρεξία
Συχνές:	Θωρακικό άλγος (περιλαμβανομένου μη-καρδιακού θωρακικού άλγους), άλγος, θωρακική δυσφορία, αίσθημα κακουχίας, ασθένεια και περιφερικό οίδημα, ρίγη, γριπώδης συνδρομή
Όχι συχνές:	Οίδημα προσώπου, οίδημα λόγω βαρύτητας, αίσθημα μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος (περιλαμβανομένης αίσθησης ζέστης, αίσθησης κρύου), τοπικό οίδημα
Σπάνιες:	Αιφνίδιος θάνατος

Διερευνήσεις	
Πολύ συχνές:	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, λιπάση αυξημένη
Συχνές:	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αμυλάση αίματος αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένο σωματικό βάρος, , αυξημένη κρεατινίνη, ολική χοληστερόλη αυξημένη
Όχι συχνές:	Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη, ουρία αίματος αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος μη συζευγμένη αυξημένη, παραθορμόνη αίματος αυξημένη, τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα, σφαιρίνες μειωμένες, λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης (περιλαμβανομένης της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας και της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας) αυξημένη, τροπονίνη αυξημένη
Σπάνιες:	Γλυκόζη αίματος μειωμένη, ινσουλίνη αίματος μειωμένη, ινσουλίνη αίματος αυξημένη, C-πεπτίδιο ινσουλίνης μειωμένο

Σημείωση: Δεν παρατηρήθηκαν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου στις παιδιατρικές μελέτες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιφνίδιος θάνατος

Έχουν παρατηρηθεί όχι συχνές περιπτώσεις (0,1 έως 1%) αιφνίδιου θανάτου σε κλινικές μελέτες με νιλοτινίμη και/η προγράμματα παρηγορητικής αγωγής σε ασθενείς με ανθεκτική ή με δυσανεξία στην ιματινίμη ΧΜΛ σε χρόνια φάση ή επιταχυνόμενη φάση και με παλαιότερο ιατρικό ιστορικό καρδιακής ασθένειας ή με σημαντικούς καρδιακούς παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του nilotinb σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 2 έως <18 ετών) με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ σε χρόνια φάση (n=58) ερευνήθηκε σε μία κύρια μελέτη σε μία περίοδο 60 μηνών (βλ. παράγραφο 5.1). Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η συχνότητα, το είδος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν ήταν γενικά σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς, με εξαίρεση την υπερχολερυθριναιμία/αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (Βαθμού 3/4: 10,3%) και την αύξηση της τρανσαμινάσης (AST Βαθμού 3/4: 1,7%, ALT Βαθμού 3/4: 12,1%) που αναφέρθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα από ότι σε ενήλικες ασθενείς. Τα επίπεδα χολερυθρίνης και ηπατικής τρανσαμινάσης θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)

Καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιατρικό πληθυσμό

Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΜΛ, με μέση έκθεση 51,9 μηνών σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς και 59,9 μηνών σε ασθενείς με αντοχή σε ιματινίμη/δασατινίμη ή δυσανεξία σε ιματινίμη Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση, παρατηρήθηκε επιβράδυνση της ανάπτυξης (διασταύρωση τουλάχιστον δύο κύριων εκατοστημορίων από την αρχική τιμή) σε οκτώ ασθενείς: πέντε (8,6%) με διασταύρωση τουλάχιστον δύο κύριων εκατοστημορίων από την αρχική τιμή και τρεις (5,2%) με διασταύρωση τουλάχιστον τριών κύριων εκατοστημορίων. Συμβάντα σχετικά με καθυστέρηση της ανάπτυξης αναφέρθηκαν σε 3 ασθενείς (5,2%). Απαιτείται στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με νιλοτινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά εκ προθέσεως υπερδοσολογίας με νιλοτινίμη όπου απροσδιόριστος αριθμός σκληρών καψακίων νιλοτινίμης καταπόθηκαν σε συνδυασμό με αλκοόλ και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Τα περιστατικά περιλάμβαναν ουδετεροπενία, έμετο και υπνηλία. Δεν αναφέρθηκαν μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ή ηπατοτοξικότητα. Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν ως αποθεραπεία.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται και να του χορηγηθεί κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της τυροσινικής κινάσης BCR-ABL, κωδικός ATC: L01EA03

Μηχανισμός δράσης

Η νιλοτινίμη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της δραστηριότητας της κινάσης της τυροσίνης ABL της ογκοπρωτεΐνης BCR-ABL και σε κυτταρικές σειρές και σε πρωτογενή λευχαιμικά κύτταρα θετικά για το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας. Η ουσία συνδέεται με μεγάλη συγγένεια στο σημείο σύνδεσης ATP με τέτοιο τρόπο που καθίσταται ισχυρός αναστολέας της BCR-ABL φυσικού τύπου και διατηρεί τη δραστηριότητά της έναντι 32 από τις 33 ανθεκτικές στην ιματινίμη μεταλλαγμένες μορφές της BCR-ABL. Ως συνέπεια αυτής της βιοχημικής δράσης, η νιλοτινίμη αναστέλλει εκλεκτικά τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση σε κυτταρικές σειρές και σε πρωτογενή λευχαιμικά κύτταρα θετικά για το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας από ασθενείς με ΧΜΛ. Σε μοντέλα μυών με ΧΜΛ, και ως μονοθεραπεία, η νιλοτινίμη μειώνει το φορτίο του όγκου και επιμηκύνει την επιβίωση μετά από χορήγηση από του στόματος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η νιλοτινίμη έχει ελάχιστη ή μηδαμινή επίδραση έναντι της πλειονότητας των άλλων πρωτεϊνικών κινασών που εξετάστηκαν, περιλαμβανομένης της Src, εξαιρουμένων των PDGF, KIT, κινασών υποδοχής της εφρίνης, τις οποίες αναστέλλει σε συγκεντρώσεις εντός του εύρους που επιτυγχάνεται μετά από χορήγηση από του στόματος στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις για τη θεραπεία της ΧΜΛ (βλ. πίνακα 4).

Πίνακας 4 Προφίλ κινασών της νιλοτινίμης (φωσφορύλωση IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Κλινική αποτελεσματικότητα

Κλινικές μελέτες σε νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ σε χρόνια φάση

Για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα της νιλοτινίμης έναντι της ιματινίμης διεξήχθη μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης ΙΙΙ σε 846 ενήλικες ασθενείς με κυτταρογενετικά επιβεβαιωμένη νεοδιαγνωσθείσα θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας ΧΜΛ στη χρόνια φάση. Οι ασθενείς βρίσκονταν μέσα σε έξι μήνες από τη διάγνωση και δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία, με εξαίρεση υδροξυουρία ή/και αναγρελίδη.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για να λάβουν νιλοτινίμη 300 mg δις ημερησίως (n=282), νιλοτινίμη 400 mg δις ημερησίως (n=281) ή ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως (n=283). Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε σύμφωνα με τη βαθμολογία κινδύνου Sokal τη στιγμή της διάγνωσης.

Τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα τρία σκέλη θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 47 έτη στα δύο σκέλη με νιλοτινίμη και 46 έτη στο σκέλος με ιματινίμη, με το 12,8%, το 10,0% και το 12,4% των ασθενών να είναι ηλικίας ≥ 65 ετών στο σκέλος θεραπείας με νιλοτινίμη 300 mg δις ημερησίως, νιλοτινίμη 400 mg δις ημερησίως και ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως αντίστοιχα. Υπήρχαν ελαφρώς περισσότεροι άνδρες σε σχέση με γυναίκες ασθενείς (56,0%, 62,3% και 55,8%, στο σκέλος με νιλοτινίμη 300 mg δις ημερησίως, 400 mg δις ημερησίως και ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως αντίστοιχα). Ποσοστό μεγαλύτερο του 60% όλων των ασθενών ήταν Καυκάσιοι και το 25% όλων των ασθενών ήταν Ασιάτες.

Το χρονικό σημείο για την κύρια ανάλυση δεδομένων ήταν όταν και οι 846 ασθενείς ολοκλήρωσαν 12 μήνες θεραπείας (ή διέκοψαν νωρίτερα). Οι επακόλουθες αναλύσεις απεικονίζουν χρονικά σημεία κατά τα οποία οι ασθενείς ολοκλήρωσαν 24, 36 και 48, 60 και 72 μήνες θεραπείας (ή διέκοψαν νωρίτερα). Ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία ήταν περίπου 70 μήνες στις ομάδες θεραπείας με νιλοτινίμη και 64 μήνες στις τρεις ομάδες θεραπείας με ιματινίμη. Η διάμεση πραγματική ένταση της δόσης ήταν 593 mg/ημέρα για τη νιλοτινίμη 300 mg δις ημερησίως, 772 mg/ημέρα για τη νιλοτινίμη 400 mg δις ημερησίως και 400 mg/ημέρα για την ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως. Η μελέτη συνεχίζεται.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μείζων μοριακή ανταπόκριση (MMR) στους 12 μήνες. Ως MMR ορίστηκε $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL % σύμφωνα με διεθνή κλίμακα (IS) μετρούμενη με RQ-PCR, η οποία αντιστοιχεί σε μείωση ≥ 3 log του μεταγράφου BCR-ABL σε σχέση με την τυποποιημένη έναρξη της μελέτης. Το ποσοστό MMR στους 12 μήνες ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο για τη νιλοτινίμη 300 mg δις ημερησίως σε σχέση με την ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως (44,3% έναντι 22,3%, $p < 0,0001$). Το ποσοστό MMR στους 12 μήνες ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά υψηλότερο για τη νιλοτινίμη 400 mg δις ημερησίως σε σχέση με την ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως (42,7% έναντι 22,3%, $p < 0,0001$).

Τα ποσοστά MMR στους 3, 6, 9 και 12 μήνες ήταν 8,9%, 33,0%, 43,3% και 44,3% για τη νιλοτινίμη 300 mg δις ημερησίως, 5,0%, 29,5%, 38,1% και 42,7% για τη νιλοτινίμη 400 mg δις ημερησίως και 0,7%, 12,0%, 18,0% και 22,3% για την ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως.

Τα ποσοστά MMP στους 12, 24, 36, 48, 60 και 72 μήνες παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5 ποσοστό MMR

	Nilotinib 300 mg δις ημερησίως n=282 (%)	Nilotinib 400 mg δις ημερησίως n=281 (%)	Ιματινίμπη 400 mg άπαξ ημερησίως n=283 (%)
MMR στους 12 μήνες			
Ανταπόκριση (95% CI)	44,3 ¹ (38,4,50,3)	42,7 ¹ (36,8, 48,7)	22,3 (17,6, 27,6)
MMR στους 24 μήνες			
Ανταπόκριση (95% CI)	61,7 ¹ (55,8,67,4)	59,1 ¹ (53,1, 64,9)	37,5 (31,8, 43,4)
MMR στους 36 μήνες²			
Ανταπόκριση (95% CI)	58,5 ¹ (52,5, 64,3)	57,3 ¹ (51,3, 63,2)	38,5 (32,8, 44,5)
MMR στους 48 μήνες³			
Ανταπόκριση (95% CI)	59,9 (54,0, 65,7)	55,2 (49,1, 61,1)	43,8 (38,0, 49,8)
MMR στους 60 μήνες⁴			
Ανταπόκριση (95% CI)	62,8 (56,8, 68,4)	61,2 (55,2, 66,9)	49,1 (43,2, 55,1)
MMR στους 72 μήνες⁵			
Ανταπόκριση (95% CI)	52,5 (46,5, 58,4)	57,7 (51,6, 63,5)	41,7 (35,9, 47,7)

¹ Δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) τιμή –p για το ποσοστό ανταπόκρισης (έναντι ιματινίμπη 400 mg) <0,0001

² Μόνο ασθενείς σε MMR σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο περιλαμβάνονται ως ανταποκρινόμενοι για αυτό το χρονικό σημείο. Συνολικά 199 (35,2%) όλων των ασθενών ήταν μη αξιολογίσσιμοι για MMR στους 36 μήνες (87 στην ομάδα της νιλοτινίμπης 300 mg δις ημερησίως και 112 στην ομάδα της ιματινίμπης) εξαιτίας χαμένων/μη αξιολογήσιμων εκτιμήσεων PCR (n=17), άτυπων μεταγράφων στην αρχική φάση (n=7), ή διακοπή πριν από το χρονικό σημείο των 36 μηνών (n=175).

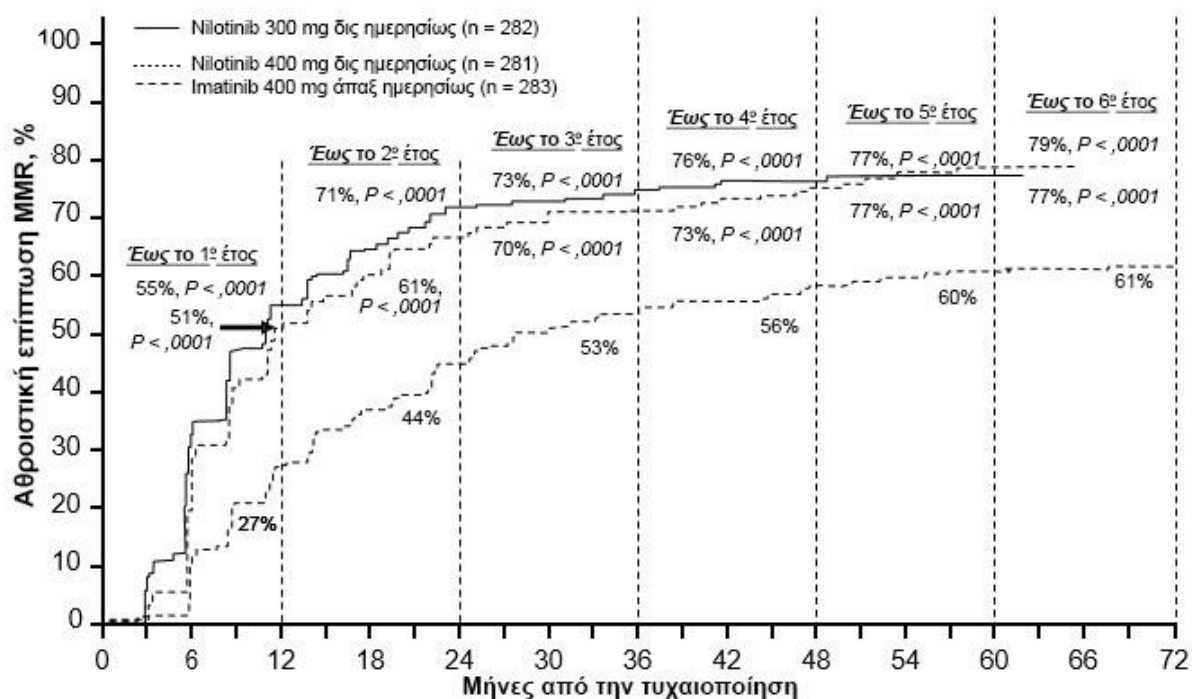
³ Μόνο ασθενείς σε MMR σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο περιλαμβάνονται ως ανταποκρινόμενοι για αυτό το χρονικό σημείο. Συνολικά 305 (36,1%) από όλους τους ασθενείς ήταν μη αξιολογίσσιμοι για MMR στους 48 μήνες (98 στην ομάδα της νιλοτινίμπης 300 mg δις ημερησίως, 88 στην ομάδα της νιλοτινίμπης 400 mg δις ημερησίως και 119 στην ομάδα της ιματινίμπης) εξαιτίας χαμένων/μη αξιολογήσιμων εκτιμήσεων PCR (n=18), άτυπων μεταγράφων στην αρχική φάση (n=8), ή διακοπή πριν από το χρονικό σημείο των 48 μηνών (n=279).

⁴ Μόνο ασθενείς σε MMR σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο περιλαμβάνονται ως ανταποκρινόμενοι για αυτό το χρονικό σημείο. Συνολικά 332 (38,1%) όλων των ασθενών ήταν μη αξιολογίσσιμοι για MMR στους 60 μήνες (99 στην ομάδα της νιλοτινίμπης 300 mg δις ημερησίως 93 στην ομάδα της νιλοτινίμπης 400 mg δις ημερησίως και 130 στην ομάδα της ιματινίμπης) εξαιτίας χαμένων/μη αξιολογήσιμων εκτιμήσεων PCR (n=9), άτυπων μεταγράφων στην αρχική φάση (n=8), ή διακοπή πριν από το χρονικό σημείο των 60 μηνών (n=305).

⁵ Μόνο ασθενείς σε MMR σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο περιλαμβάνονται ως ανταποκρινόμενοι για αυτό το χρονικό σημείο. Συνολικά 395 (46,7%) όλων των ασθενών ήταν μη αξιολογίσσιμοι για MMR στους 72 μήνες (130 στην ομάδα της νιλοτινίμπης 300 mg δις ημερησίως 110 στην ομάδα της νιλοτινίμπης 400 mg δις ημερησίως και 155 στην ομάδα της ιματινίμπης) εξαιτίας χαμένων/μη αξιολογήσιμων εκτιμήσεων PCR (n=25), άτυπων μεταγράφων στην αρχική φάση (n=8), ή διακοπή πριν από το χρονικό σημείο των 72 μηνών (n=362).

Τα ποσοστά MMR ανά διαφορετικά χρονικά σημεία (περιλαμβανομένων των ασθενών που επέτυχαν MMR σε αυτά τα χρονικά σημεία ή νωρίτερα ως ανταποκρινόμενοι) παρουσιάζονται στην αθροιστική επίπτωση MMR (βλ. Εικόνα 1).

Εικόνα 1 Αθροιστική επίπτωση MMR



Για όλες τις ομάδες κινδύνου Sokal τα ποσοστά MMR παρέμειναν συνεχώς υψηλότερα στις δύο ομάδες της νιλοτινίμης από ότι στην ομάδα της ιματινίμης σε όλα τα χρονικά σημεία.

Σε μια αναδρομική ανάλυση, το 91%(234/258) των ασθενών σε νιλοτινίμη 300 mg δις ημερησίως επέτυχαν επίπεδα BCR-ABL $\leq 10\%$ στους 3 μήνες της θεραπείας σε σύγκριση με το 67% (176/264) των ασθενών σε ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς με επίπεδα BCR-ABL $\leq 10\%$ στους 3 μήνες της θεραπείας έδειξαν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση στους 72 μήνες σε σύγκριση με αυτούς που δεν επέτυχαν έδειξαν αυτό το επίπεδο μοριακής ανταπόκρισης (94,5% έναντι 77,1% αντίστοιχα [$p=0,0005$]).

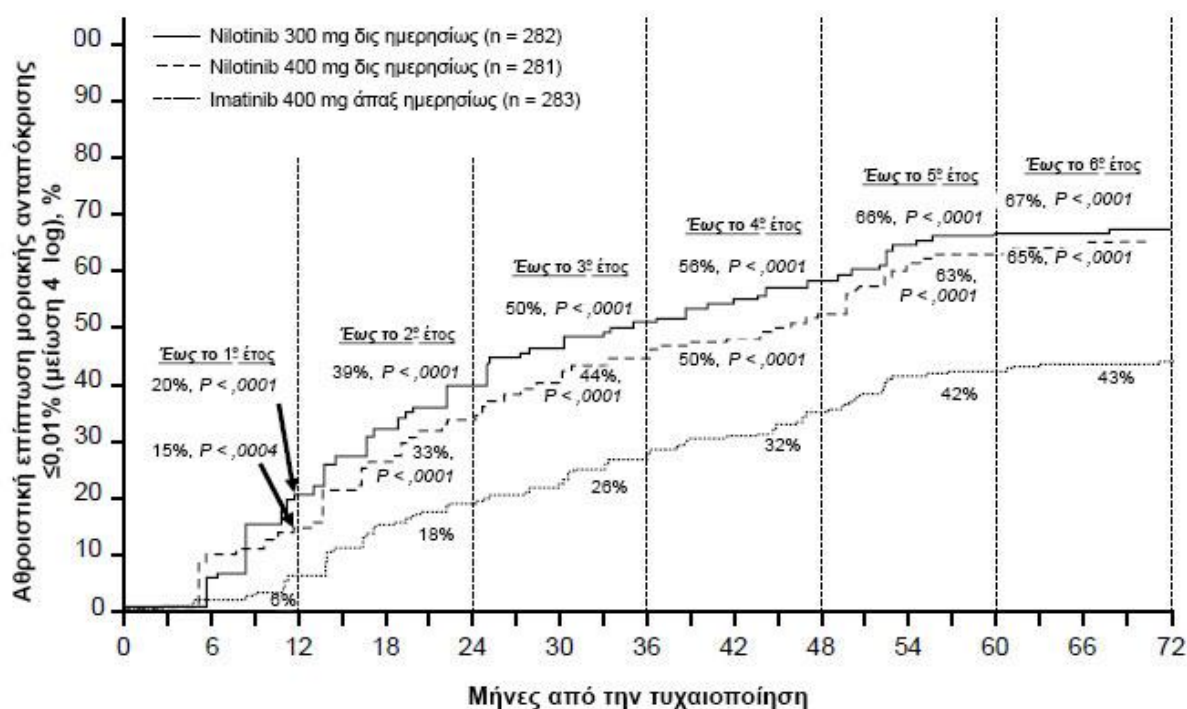
Με βάση την ανάλυση Kaplan-Meier του χρόνου έως την πρώτη MMR η πιθανότητα επίτευξης MMR σε διαφορετικά χρονικά σημεία ήταν υψηλότερη για τη νιλοτινίμη στα 300 mg και 400 mg δις ημερησίως σε σχέση με την ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως (HR=2,17 και διαστρωματωμένο log-rank $p < 0,0001$ ανάμεσα στη νιλοτινίμη 300 mg δις ημερησίως και την ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως, HR=1,88 και διαστρωματωμένο log-rank $p < 0,0001$ ανάμεσα στη νιλοτινίμη 400 mg δις ημερησίως και την ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως).

Η αναλογία ασθενών που είχαν μοριακή ανταπόκριση $\leq 0,01\%$ και $\leq 0,0032\%$ σύμφωνα με το IS σε διαφορετικά χρονικά σημεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 και η αναλογία των ασθενών που είχαν μοριακή ανταπόκριση $\leq 0,01\%$ και $\leq 0,0032\%$ σύμφωνα με το IS ανά διαφορετικό χρονικό σημείο παρουσιάζονται στις Εικόνες 2 και 3. Μοριακή ανταπόκριση $\leq 0,01\%$ και $\leq 0,0032\%$ σύμφωνα με το IS αντιστοιχεί σε μείωση των μεταγράφων BCR-ABL κατά $\geq 4 \log$ και $\geq 4,5 \log$ αντίστοιχα από ένα καθορισμένο αρχικό επίπεδο.

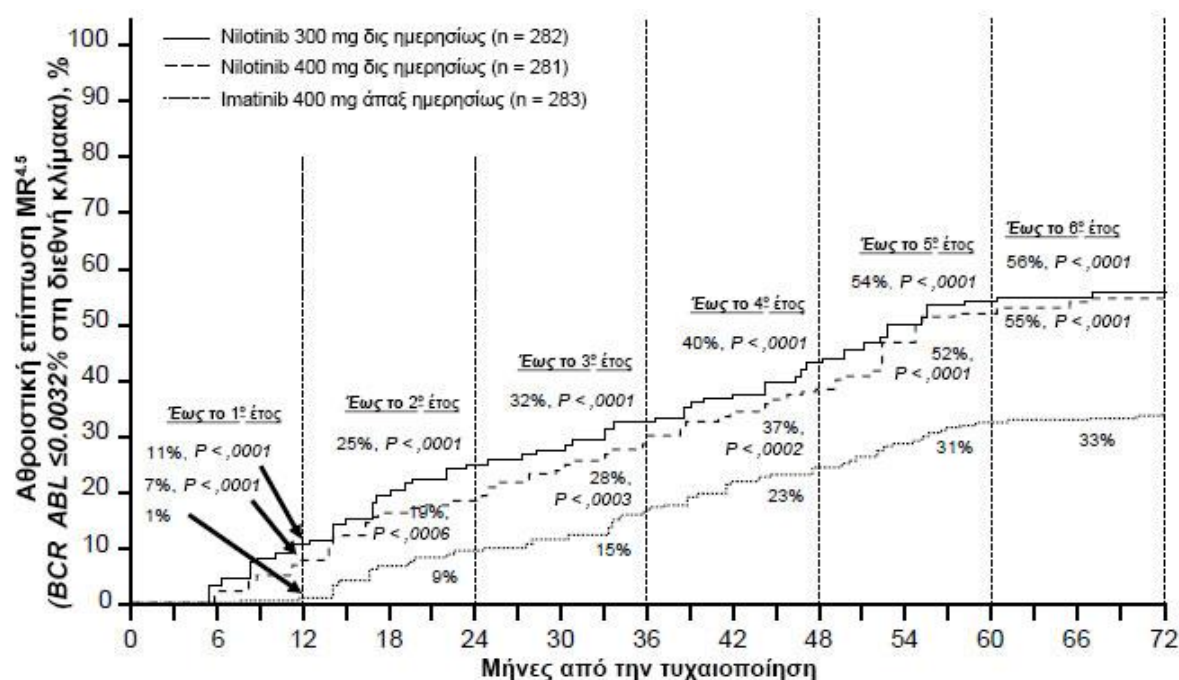
Πίνακας 6 Αναλογίες ασθενών που είχαν μοριακή ανταπόκριση $\leq 0,01\%$ (μείωση 4 log) και $\leq 0,0032\%$ (μείωση 4,5 log)

	Νιλοτινίμπη 300 mg δις ημερησίως n=282 (%)		Νιλοτινίμπη 400 mg δις ημερησίως n=281 (%)		Ιματινίμπη 400 mg άπαξ ημερησίως n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
Στους 12 μήνες	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
Στους 24 μήνες	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
Στους 36 μήνες	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
Στους 48 μήνες	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
Στους 60 μήνες	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
Στους 72 μήνες	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Εικόνα 2 Αθροιστική επίπτωση μοριακής ανταπόκρισης $\leq 0,01\%$ (μείωση 4-log)



Εικόνα 3 Αθροιστική επίπτωση μοριακής ανταπόκρισης $\leq 0,0032\%$ (μείωση 4.5 log)



Με βάση τις εκτιμήσεις της διάρκειας της πρώτης MMR της Kaplan-Meier, τα ποσοστά των ασθενών που διατηρούσαν την ανταπόκριση μετά από 72 μήνες μεταξύ αυτών που πέτυχαν MMR ήταν 92,5% (95% CI: 88,6-96,4%) στην ομάδα της νιλοτινίμης 300 mg δις ημερησίως, 92,0% (95% CI: 88,5-95,9%) στην ομάδα της νιλοτινίμης 400 mg δις ημερησίως και 88,0% (95% CI: 83,0-93,1%) στην ομάδα της ιματινίμης 400 mg άπαξ ημερησίως.

Ως πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση (CCyR) ορίστηκε το 0% Ph+ μεταφάσεις στον μυελό των οστών με βάση αξιολόγηση τουλάχιστον 20 μεταφάσεων. Το καλύτερο ποσοστό CCyR έως τους 12 μήνες (συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που πέτυχαν CCyR στο χρονικό σημείο των 12 μηνών ή πριν από αυτό ως ανταποκρινόμενοι) ήταν στατιστικά υψηλότερο για τη νιλοτινίμη 300 mg και 400 mg δις ημερησίως σε σχέση με την ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως, βλ. πίνακα 7.

Το ποσοστό της CCyR έως τους 24 μήνες (συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που πέτυχαν CCyR στο χρονικό σημείο των 24 μηνών ή πριν από αυτό ως ανταποκρινόμενοι) ήταν στατιστικά υψηλότερο και για τις δύο ομάδες την νιλοτινίμη 300 mg δις ημερησίως και την 400mg δις ημερησίως σε σύγκριση με την ομάδα της ιματινίμης 400 mg άπαξ ημερησίως.

Πίνακας 7 Βέλτιστο ποσοστό CCyR

	Νιλοτινίμη 300 mg δις ημερησίως n=282 (%)	Νιλοτινίμη 400 mg δις ημερησίως n=281 (%)	Ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως n=283 (%)
Έως τους 12 μήνες			
Ανταπόκριση (95% CI)	80,1 (75,0, 84,6)	77,9 (72,6, 82,6)	65,0 (59,2, 70,6)
Χωρίς ανταπόκριση	19,9	22,1	35,0
p-τιμή ελέγχου CMH για ποσοστό ανταπόκρισης (έναντι. ιματινίμη 400 mg άπαξ ημερησίως)	<0,0001	0,0005	
Έως τους 24 μήνες			
Ανταπόκριση (95% CI)	86,9 (82,4, 90,6)	84,7 (79,9, 88,7)	77,0 (71,7, 81,8)
Χωρίς ανταπόκριση	13,1	15,3	23,0
p-τιμή ελέγχου CMH για ποσοστό	0,0018	0,0160	

ανταπόκρισης (έναντι. ιματινίμπη 400 mg άπαξ ημερησίως)			
---	--	--	--

Με βάση τις εκτιμήσεις της Kaplan-Meier, τα ποσοστά των ασθενών που διατηρούσαν την ανταπόκριση για 72 μήνες μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν CCyR ήταν 99,1% (95% CI: 97,9-100%) στην ομάδα της νιλοτινίμπης 300 mg δις ημερησίως, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) στην ομάδα της νιλοτινίμπης 400 mg δις ημερησίως και 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) στην ομάδα της ιματινίμπης 400 mg άπαξ ημερησίως.

Εξέλιξη σε επιταχυνόμενη φάση (AP) ή βλαστική κρίση (BC) υπό θεραπεία ορίζεται ως ο χρόνος από την ημέρα της τυχαιοποίησης έως την πρώτη εξέλιξη της νόσου σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση ή θάνατο σχετιζόμενο με τη ΧΜΛ. Εξέλιξη σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση υπό θεραπεία παρατηρήθηκε σε συνολικά 17 ασθενείς: 2 ασθενείς σε νιλοτινίμπη 300 mg δις ημερησίως, 3 ασθενείς σε νιλοτινίμπη 400 mg δις ημερησίως και 12 ασθενείς σε ιματινίμπη 400 mg άπαξ ημερησίως. Τα υπολογιζόμενα ποσοστά των ελευθερών εξέλιξης ασθενών, προς επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση στους 72 μήνες ήταν 99,3%, 98,7% και 95,2% αντίστοιχα. (HR=0,1599 και τιμή $p=0,0059$ για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ νιλοτινίμπη 300 mg δις ημερησίως και ιματινίμπη άπαξ ημερησίως, HR=0,2457 και τιμή $p=0,0185$ για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ νιλοτινίμπη 400 mg δις ημερησίως και ιματινίμπη άπαξ ημερησίως). Δεν αναφέρθηκαν νέα περιστατικά εξέλιξης σε επιταχυνόμενη φάση (AP)/βλαστική κρίση (BC) υπό θεραπεία από την ανάλυση των 2 ετών.

Συμπεριλαμβανομένης της κλωνικής εξέλιξης ως κριτήριο για εξέλιξη, συνολικά 25 ασθενείς εξελίχθηκαν σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση υπό θεραπεία ως την ημέρα αποκοπής, (3 στην ομάδα της νιλοτινίμπης 300 mg δις ημερησίως, 5 στην ομάδα της νιλοτινίμπης 400 mg δις ημερησίως και 17 στην ομάδα της ιματινίμπης 400 mg άπαξ ημερησίως). Τα εκτιμώμενα ποσοστά των ελευθερών εξέλιξης ασθενών, προς επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση συμπεριλαμβανομένης της κλωνικής εξέλιξης στους 72 μήνες ήταν 98,7%, 97,9% και 93,2%, αντίστοιχα (HR=0,1626 και τιμή $p=0,0009$ για διαστρωματωμένη δοκιμασία long rank μεταξύ νιλοτινίμπη 300 mg δις ημερησίως και ιματινίμπη άπαξ ημερησίως, HR=0,2848 και τιμή $p=0,0085$ για διαστρωματωμένη δοκιμασία log-rank μεταξύ νιλοτινίμπη 400 mg δις ημερησίως και ιματινίμπη άπαξ ημερησίως).

Συνολικά 55 ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια τη θεραπείας ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά τη διακοπή της θεραπείας (21 στην ομάδα της νιλοτινίμπης 300 mg δις ημερησίως, 11 στην ομάδα της νιλοτινίμπης 400 mg δις ημερησίως και 23 στην ομάδα της ιματινίμπης 400 mg άπαξ ημερησίως). Είκοσι-έξι (26) από αυτούς τους 55 θανάτους συνδέονταν με τη ΧΜΛ (6 στην ομάδα της νιλοτινίμπης 300 mg δις ημερησίως, 4 στην ομάδα της νιλοτινίμπης 400 mg δις ημερησίως και 16 στην ομάδα της ιματινίμπης 400 mg άπαξ ημερησίως). Τα εκτιμώμενα ποσοστά ζώντων ασθενών στους 72 μήνες ήταν 91,6%, 95,8% και 91,4%, αντίστοιχα (HR=0,8934 και τιμή $p=0,7085$ για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ νιλοτινίμπη 300 mg δις ημερησίως και ιματινίμπη, HR=0,4632 και τιμή $p=0,0314$ για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ νιλοτινίμπη 400 mg δις ημερησίως και ιματινίμπη). Λαμβάνοντας υπ' όψη μόνο τους σχετιζόμενους με την ΧΜΛ θανάτους ως συμβάματα, τα εκτιμώμενα ποσοστά συνολικής επιβίωσης στους 72 μήνες ήταν 97,7%, 98,5% και 93,9% αντίστοιχα (HR=0,3694 και τιμή $p=0,0302$ για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ νιλοτινίμπη 300 mg δις ημερησίως και ιματινίμπη, HR=0,2433 και τιμή $p=0,0061$ για διαστρωματωμένο log-rank μεταξύ νιλοτινίμπη 400 mg δις ημερησίως και ιματινίμπη).

Κλινικές μελέτες σε ανθεκτική ή με δυσανεξία στην ιματινίμπη ΧΜΛ σε χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση

Διεξήχθη μια ανοικτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη φάσης II με σκοπό να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα της νιλοτινίμπης σε ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ που παρουσιάζουν αντοχή ή δυσανεξία στην ιματινίμπη με διαφορετικά θεραπευτικά σκέλη για τη νόσο σε χρόνια φάση και σε επιταχυνόμενη φάση. Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε σε 321 ασθενείς με νόσο σε CP και 137 ασθενείς με νόσο σε AP που συμμετείχαν στη μελέτη. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 561 ημέρες για τους ασθενείς με νόσο σε CP και 264 ημέρες για τους ασθενείς με νόσο σε AP (βλ. πίνακα 8). Η νιλοτινίμπη χορηγήθηκε σε συνεχή βάση (δις ημερησίως 2 ώρες μετά από γεύμα χωρίς να καταναλώνεται καμία τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη χορήγηση) εκτός και αν υπήρχαν

ενδείξεις ανεπαρκούς ανταπόκρισης ή εξέλιξης της νόσου. Η δόση ήταν 400 mg δις ημερησίως και επιτράπηκε κλιμάκωση της δόσης στα 600 mg δις ημερησίως.

Πίνακας 8 Διάρκεια της έκθεσης με τη νιλοτινίμπη

	Χρόνια φάση n=321	Επιταχυνόμενη φάση n=137
Διάρκεια διάρκειας της θεραπείας σε ημέρες (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	561 (196-852)	264 (115-595)

Η αντοχή στην ιματινίμπη περιλάμβανε αποτυχία επίτευξης πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης (έως τους 3 μήνες), κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (έως τους 6 μήνες) ή μείζονος κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (έως τους 12 μήνες) ή εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενη κυτταρογενετική ή αιματολογική ανταπόκριση. Η δυσανεξία στην ιματινίμπη περιλάμβανε ασθενείς που διέκοψαν τη λήψη της ιματινίμπης εξαιτίας τοξικότητας και δεν είχαν επιτύχει μείζονα κυτταρογενετική ανταπόκριση τη στιγμή της ένταξης στη μελέτη.

Συνολικά, το 73% των ασθενών είχαν αντοχή στην ιματινίμπη, ενώ το 27% είχαν δυσανεξία στην ιματινίμπη. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν μακρύ ιστορικό ΧΜΛ που περιλάμβανε εκτεταμένη προηγούμενη θεραπεία με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, περιλαμβανομένου της ιματινίμπης, της υδροξυουρίας, και της ιντερφερόνης, ενώ ορισμένοι ασθενείς είχαν υποβληθεί ακόμα και σε αποτυχημένη μεταμόσχευση οργάνου (πίνακας 9). Η διάρκεια υψηλότερη προηγούμενη δόση ιματινίμπης ήταν 600 mg/ημέρα. Η υψηλότερη προηγούμενη δόση ιματινίμπης ήταν ≥ 600 mg/ημέρα στο 74% όλων των ασθενών, με το 40% των ασθενών να έχουν λάβει δόσεις ιματινίμπης ≥ 800 mg/ημέρα.

Πίνακας 9 Χαρακτηριστικά του ιστορικού της νόσου ΧΜΛ

	Χρόνια φάση (n=321)	Επιταχυνόμενη φάση (n=137)*
Διάρκεσος χρόνος από τη διάγνωση σε μήνες (εύρος)	58 (5-275)	71 (2-298)
Ιματινίμπη Αντοχή Δυσανεξία χωρίς MCyR	226 (70%) 95 (30%)	109 (80%) 27 (20%)
Διάρκεια διάρκειας της θεραπείας με ιματινίμπη σε ημέρες (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	975 (519-1.488)	857 (424-1.497)
Προηγούμενη λήψη υδροξυουρίας	83%	91%
Προηγούμενη λήψη ιντερφερόνης	58%	50%
Προηγούμενη μεταμόσχευση μυελού των οστών	7%	8%
* Ελλιπής πληροφορία για το καθεστώς αντοχής/δυσανεξίας για έναν ασθενή		

Το κύριο καταληκτικό σημείο στους ασθενείς σε CP ήταν η μείζων κυτταρογενετική ανταπόκριση (MCyR), οριζόμενη ως εξάλειψη (CCyR, πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση) ή σημαντική μείωση σε $< 35\%$ Ph⁺ μεταφάσεις (μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση) των Ph⁺ αιμοποιητικών κυττάρων. Η πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) σε ασθενείς σε CP αξιολογήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Το κύριο καταληκτικό σημείο στους ασθενείς σε επιταχυνόμενη φάση ήταν η συνολικά επιβεβαιωθείσα αιματολογική ανταπόκριση (HR), οριζόμενη είτε ως πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, καμία ένδειξη λευχαιμίας είτε ως επιστροφή στη χρόνια φάση.

Χρόνια φάση

Το ποσοστό της MCyR στους 321 ασθενείς σε CP ήταν 51%. Οι περισσότεροι ασθενείς με ανταπόκριση πέτυχαν MCyR γρήγορα, εντός 3 μηνών (διάμεσος χρόνος 2,8 μήνες) από την έναρξη της θεραπείας με νιλοτινίμπη και διατήρησαν αυτές τις ανταποκρίσεις. Ο διάμεσος χρόνος για την

επίτευξη CCyR ήταν μόλις πάνω από 3 μήνες (διάμεσο 3,4 μήνες). Από τους ασθενείς που επέτυχαν MCyR, 77% (95% CI:70% - 84%) διατηρούσαν την ανταπόκριση στους 24 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της MCyR δεν έχει καθοριστεί. Μεταξύ των ασθενών με που πέτυχαν CCyR, 85% (95% CI:78% - 93%) διατηρούσαν την ανταπόκριση στους 24 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της CCyR δεν έχει καθοριστεί. Οι ασθενείς με CHR κατά την έναρξη της μελέτης πέτυχαν MCyR ταχύτερα (1,9 έναντι 2,8 μηνών). Από τους ασθενείς σε χρόνια φάση χωρίς CHR κατά την έναρξη της θεραπείας, το 70% πέτυχαν CHR και ο διάμεσος χρόνος μέχρι την CHR ήταν 1 μήνας, ενώ η διάμεση διάρκεια της CHR ήταν 32,8 μήνες. Το υπολογιζόμενο συνολικό 24-μηνο ποσοστό επιβίωσης ήταν 87%.

Επιταχυνόμενη φάση

Το ποσοστό συνολικά επιβεβαιωθείσας HR σε 137 ασθενείς σε AP ήταν 50%. Οι περισσότεροι ασθενείς με ανταπόκριση πέτυχαν HR σε σύντομο διάστημα από την έναρξη της θεραπείας με νιλοτινίμη (διάμεσος χρόνος 1,0 μήνες) και αυτή η ανταπόκριση διατηρήθηκε (η διάμεση διάρκεια επιβεβαιωμένης HR ήταν 24,2 μήνες. Από τους ασθενείς που επέτυχαν HR, 53% (95% CI: 39% - 67%) διατηρούσαν την ανταπόκριση στους 24 μήνες. Το ποσοστό MCyR ήταν 30% με διάμεσο χρόνο έως την ανταπόκριση τους 2,8 μήνες. Από τους ασθενείς που επέτυχαν HR, το 63% (95% CI: 45% - 80%) διατηρούσαν την ανταπόκριση στους 24 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της MCyR ήταν 32,7 μήνες. Το υπολογιζόμενο συνολικό 24-μηνο ποσοστό επιβίωσης ήταν 70%.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης για τα δύο θεραπευτικά σκέλη αναφέρονται στον πίνακα 10.

Πίνακας 10 Ανταπόκριση στην ΧΜΛ

(Ποσοστά βέλτιστης ανταπόκρισης)	Χρόνια φάση			Επιταχυνόμενη φάση		
	Δυσανεξία (n=95)	Αντοχή (n=226)	Σύνολο (n=321)	Δυσανεξία (n=27)	Αντοχή (n=109)	Σύνολο* (n=137)
Αιματολογική ανταπόκριση (%)						
Μείζων (95%CI)	-	-	-	48	51	50
Πλήρης	87	65	70 ¹	(29-68)	(42-61)	(42-59)
NEL	(74-94)	(56-72)	(63-76)	37	28	30
Επιστροφή σε χρόνια φάση	-	-	-	7	10	9
	-	-	-	4	13	11
Κυτταρογενετική ανταπόκριση (%)						
Μείζων (95%CI)	57	49	51	33	29	30
Πλήρης	(46-67)	(42-56)	(46-57)	(17-54)	(21-39)	(22-38)
Μερική	41	35	37	22	19	20
	16	14	15	11	10	10

NEL = καμία ένδειξη λευχαιμίας/ανταπόκριση του μυελού

¹ 114 ασθενείς σε χρόνια φάση είχαν CHR κατά την έναρξη της μελέτης και επομένως δεν μπορούσαν να αξιολογηθούν ως προς την πλήρη αιματολογική ανταπόκριση

* Ελλιπής πληροφορία για το καθεστώς αντοχής/δυσανεξίας για έναν ασθενή

Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ΧΜΛ σε βλαστική κρίση δεν είναι ακόμα διαθέσιμα. Συμπεριλήφθηκαν επίσης διαφορετικά σκέλη θεραπείας στη μελέτη φάσης II προκειμένου να διερευνηθεί τη νιλοτινίμη σε μια ομάδα ασθενών σε CP και σε AP που είχαν λάβει εκτεταμένη προηγούμενη θεραπεία με διάφορους παράγοντες περιλαμβανομένου ενός αναστολέα της κινάσης της τυροσίνης μαζί με ιματινίμη. Από αυτούς τους 36 ασθενείς, οι 30 (83%) παρουσίαζαν αντοχή ή δυσανεξία στη θεραπεία. Σε 22 ασθενείς σε CP στους οποίους αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα, τη νιλοτινίμη οδήγησε σε MCyR σε ποσοστό 32% και σε CHR σε ποσοστό 50%. Σε 11 ασθενείς σε AP που αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα, η θεραπεία οδήγησε σε συνολική HR σε ποσοστό 36%.

Μετά από αποτυχία της ιματινίμης, παρατηρήθηκαν 24 διαφορετικές μεταλλάξεις του BCR-ABL στο 42% των ασθενών με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και στο 54% των ασθενών σε επιταχυνόμενη φάση που αξιολογήθηκαν ως προς τις μεταλλάξεις. Η νιλοτινίμη επέδειξε αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με

διάφορες μεταλλάξεις του BCR-ABL που συνδέονται με αντοχή στην ιματινίμη, με εξαίρεση την T315I.

Διακοπή θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με νιλοτινίμη ως θεραπεία πρώτης γραμμής και οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση

Σε μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη ενός σκέλους, 215 ενήλικες ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση υπό θεραπεία πρώτης γραμμής με νιλοτινίμη για ≥ 2 χρόνια οι οποίοι επέτυχαν MR4,5 όπως μετρήθηκε με τη δοκιμασία MolecularMD MRDx BCR-ABL εντάχθηκαν ώστε να συνεχίσουν τη θεραπεία με nilotinib για επιπλέον 52 εβδομάδες (φάση παγίωσης νιλοτινίμης). 190 από τους 215 ασθενείς (88,4%) εισήλθαν στην φάση TFR αφού είχαν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση κατά τη φάση παγίωσης όπως αυτή ορίζεται από τα παρακάτω κριτήρια:

- Οι 4 τελευταίες τριμηνιαίες αξιολογήσεις (που λαμβάνονται κάθε 12 εβδομάδες) ήταν τουλάχιστον MR4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), και διατηρήθηκαν για ένα χρόνο
- Η τελευταία αξιολόγηση είναι MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- Όχι περισσότερες από δύο αξιολογήσεις να είναι μεταξύ MR4,0 and MR4,5 ($0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών σε MMR σε 48 εβδομάδες μετά την έναρξη της φάσης TFR (θεωρώντας κάθε ασθενή για τον οποίον απαιτήθηκε επανέναρξη της θεραπείας ως μη ανταποκρινόμενο).

Πίνακας 11 Ύφεση χωρίς θεραπεία μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής με νιλοτινίμη

Ασθενείς που εισήλθαν σε φάση TFR	190	
εβδομάδες μετά την έναρξη φάσης TFR	48 εβδομάδες	264 εβδομάδες
ασθενείς που παρέμειναν σε MMR ή καλύτερα	98 (51,6%, [95% CI: 44,2, 58,9])	79 ^[2] (41,6%, 95% CI: 34,5, 48,9)
Ασθενείς που διέκοψαν τη φάση TFR	93 ^[1]	109
λόγω απώλειας MMR	88 (46,3%)	94 (49,5%)
λόγω άλλων αιτιών	5	15
Ασθενείς που ξεκίνησαν ξανά θεραπεία μετά από απώλεια MMR	86	91
ανάκτησαν την MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
ανάκτησαν την MR4,5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

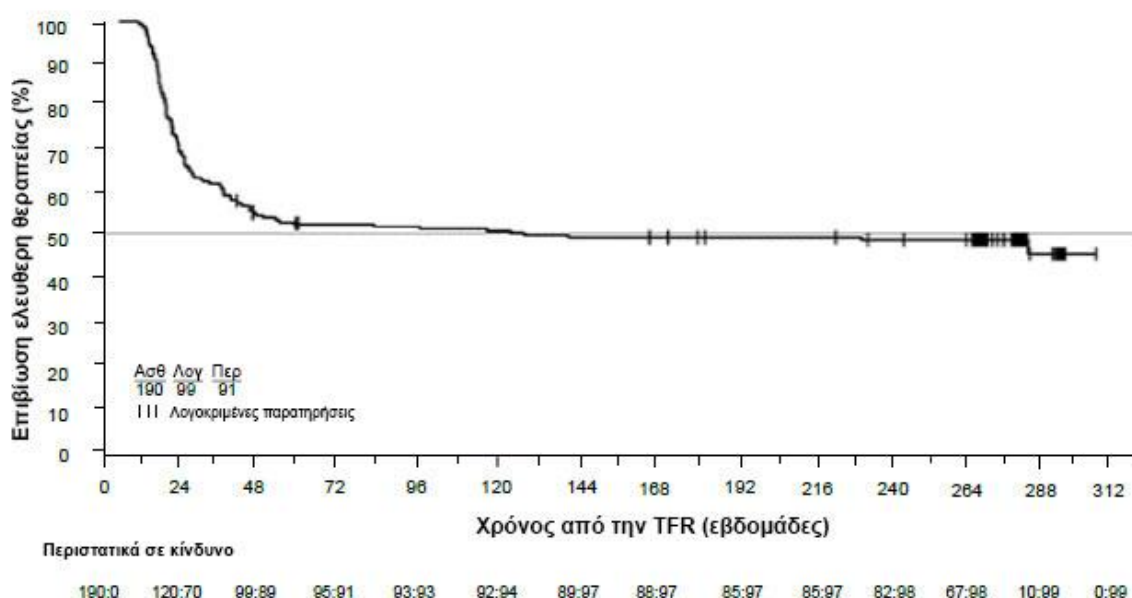
[1] Ένας ασθενής δεν έχασε την MMR ως την εβδομάδα 48 αλλά διέκοψε την φάση TFR.

[2] Για 2 ασθενείς, δεν ήταν διαθέσιμη η εκτίμηση PCR την εβδομάδα 264 συνεπώς η ανταπόκρισή τους δεν ελήφθη υπόψη στην ανάλυση των δεδομένων της εβδομάδας 264.

Ο χρόνος ως τον οποίο το 50% όλων των ασθενών που επανα-υποβλήθηκαν σε θεραπεία επανέκτησαν MMR και MR4,5 ήταν 7 και 12,9 εβδομάδες, αντίστοιχα. Το αθροιστικό ποσοστό επανάκτησης της MMR στις 24 εβδομάδες μετά την επανέναρξη της θεραπείας ήταν 97,8% (89/91 ασθενείς) και επανάκτησης της MR4,5 στις 48 εβδομάδες ήταν 91,2% (83/91 ασθενείς).

Η εκτιμώμενη από την Kaplan-Meier διάμεση χωρίς θεραπεία επιβίωση treatment-free survival (TFS) ήταν 120,1 εβδομάδες (95% CI: 36,9, μη εκτιμώμενο [NE]) (Εικόνα 4), 91 από τους 190 ασθενείς (47,9%) δεν είχαν περιστατικό TFS.

Εικόνα 4 Kaplan-Meier εκτίμηση της επιβίωσης χωρίς θεραπεία μετά την έναρξη της TFR (πλήρης ανάλυση)



Διακοπή θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση οι οποίοι έχουν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση υπό θεραπεία με νιλοτινίμη μετά από προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμη

Σε μια ανοικτής επισημάνσης μελέτη ενός σκέλους, 163 ενήλικες ασθενείς με Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση οι οποίοι ελάμβαναν αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKIs) για ≥ 3 έτη (ιματινίμη ως αρχική θεραπεία TKI για περισσότερο από 4 εβδομάδες χωρίς τεκμηριωμένη MR4,5 υπό ιματινίμη κατά τη στιγμή της αλλαγής σε νιλοτινίμη, στη συνέχεια άλλαξαν σε νιλοτινίμη για τουλάχιστον δύο έτη), και οι οποίοι επέτυχαν MR4,5 υπό θεραπεία νιλοτινίμης όπως μετρήθηκε με τη δοκιμασία MolecularMD MRDx BCR-ABL εντάχθηκαν ώστε να συνεχίσουν τη θεραπεία με nilotib για επιπλέον 52 εβδομάδες (φάση παγίωσης νιλοτινίμης). 126 από τους 163 ασθενείς (77,3%) εισήλθαν στην φάση ελεύθερης θεραπείας ύφεσης (Treatment-free Remission (TFR)) αφού είχαν επιτύχει παρατεταμένη βαθιά μοριακή ανταπόκριση κατά τη φάση παγίωσης όπως αυτή ορίζεται από τα παρακάτω κριτήρια:

- Οι 4 τελευταίες τριμηνιαίες αξιολογήσεις (που λαμβάνονται κάθε 12 εβδομάδες) δεν έδειξαν επιβεβαιωμένη απώλεια της MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\% IS$) κατά τη διάρκεια ενός έτους.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών χωρίς επιβεβαιωμένη απώλεια MR4,0 ή απώλεια MMR εντός 48 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας.

Πίνακας 12 Ύφεση χωρίς θεραπεία μετά από θεραπεία νιλοτινίμπης μετά από προηγούμενη θεραπεία με ιματινίμπη

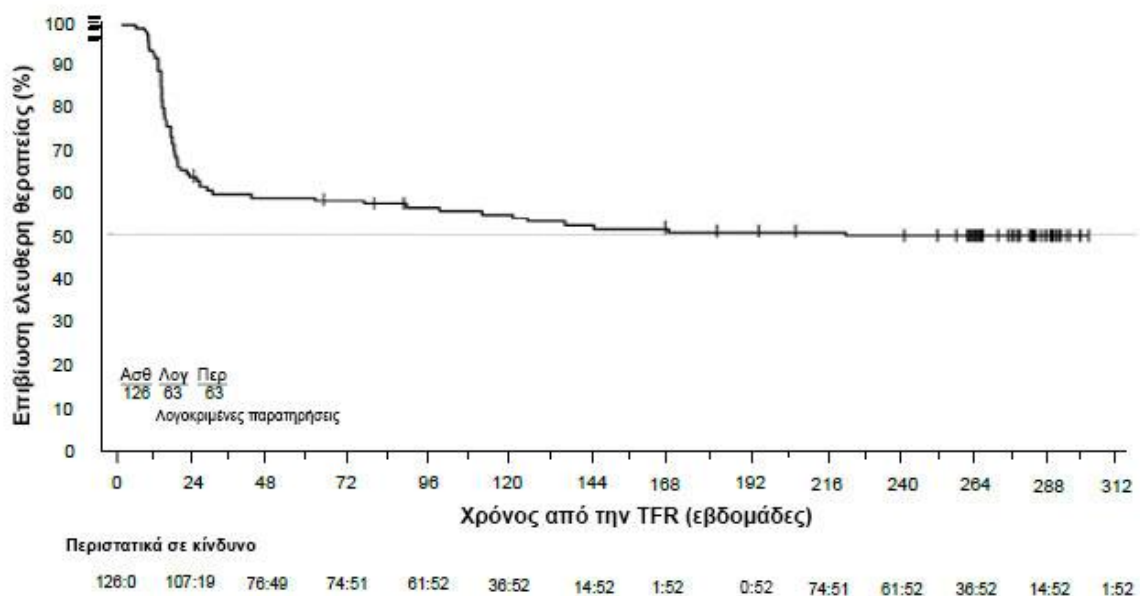
Ασθενείς που εισήλθαν σε φάση TFR	126	
εβδομάδες μετά την έναρξη φάσης TFR	48 εβδομάδες	264 εβδομάδες
ασθενείς που παρέμειναν σε MMR, χωρίς επιβεβαιωμένη απώλεια MR4.0, και χωρίς επανέναρξη νιλοτινίμπης	73 (57,9%, [95% CI: 48,8, 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% CI: 34,1, 52,0])
Ασθενείς που διέκοψαν τη φάση TFR	53	74 ^[1]
λόγω επιβεβαιωμένης απώλειας MR4.0 ή απώλειας MMR	53 (42,1%)	61 (82,4%)
λόγω άλλων αιτιών	0	13
Ασθενείς που ξεκίνησαν ξανά θεραπεία μετά από απώλεια MMR ή επιβεβαιωμένη απώλεια MR4.0	51	59
ανάκτησαν την MR4.0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
ανάκτησαν την MR4.5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] δύο ασθενείς είχαν MMR (εκτίμηση PCR) την εβδομάδα 264 αλλά διέκοψαν την μελέτη αργότερα και δεν είχαν περαιτέρω αξιολόγηση PCR.

Ο εκτιμώμενος από την Kaplan-Meier διάμεσος χρόνος για την επανάκτηση της MR4,0 και MR4,5 ήταν 11,1 εβδομάδες (95% CI: 8,1, 12,1) και 13,1 εβδομάδες (95% CI: 12,0, 15,9), αντίστοιχα. Το αθροιστικό ποσοστό επανάκτησης των MR4 και MR4,5 ως 48 εβδομάδες μετά την επανέναρξη της θεραπείας ήταν 94,9% (56/59 ασθενείς) και 91,5% (54/59 ασθενείς), αντίστοιχα.

Η εκτιμώμενη από την Kaplan-Meier διάμεση χωρίς θεραπεία επιβίωση treatment free survival (TFS) είναι 224 εβδομάδες (95% CI: 39,9, NE) (Εικόνα 5), 63 από τους 126 ασθενείς (50,0%) δεν είχαν περιστατικό TFS.

Εικόνα 5 Kaplan-Meier εκτίμηση της επιβίωσης χωρίς θεραπεία μετά την έναρξη της TFR (πλήρης ανάλυση)



Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην κύρια παιδιατρική μελέτη που διεξήχθη με τη νιλοτινίμη, συνολικά 58 ασθενείς ηλικίας από 2 έως <18 ετών (25 ασθενείς που διαγνώστηκαν πρόσφατα με Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση και 33 ασθενείς με ανθεκτικότητα σε ιματινίμη/δασατινίμη ή δυσανεξία σε ιματινίμη με Ph+ΧΜΛ σε χρόνια φάση) έλαβαν θεραπεία νιλοτινίμης σε δόση των 230 mg/m² δύο φορές ημερησίως, στρογγυλοποιημένη στην πλησιέστερη δόση των 50 mg (σε μία μέγιστη εφάπαξ δόση των 400 mg). Τα κύρια δεδομένα της μελέτης συνοψίζονται στον πίνακα 13.

Πίνακας 13 Συνοπτικά δεδομένα για την κύρια παιδιατρική μελέτη που διεξήχθη με νιλοτινίμη

	Νεοδιαγνωσμένοι Ph+ ΧΜΛ-ΧΦ (n=25)	Ph+ ΧΜΛ-ΧΦ με ανθεκτικότητα ή δυσανεξία (n=33)
Διάρκεια χρόνος θεραπείας σε μήνα, (εύρος)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Διάρκεια (εύρος) πραγματική δόση (mg/m ² /μέρα)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Σχετική δόση (%) συγκρινόμενη με την προγραμματισμένη δόση των 230 mg/m ² δύο φορές τη μέρα Διάρκεια (εύρος) Αριθμός ασθενών με > 90%	82,0 (32-102) 12 (48,0%)	95,0 (43-107) 19 (57,6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% IS) στους 12 κύκλους, (95% CI)	60%, (38,7, 78,9)	48,5%, (30,8, 66,5)
MMR έως τον κύκλο 12, (95% CI)	64,0%, (42,5, 82,0)	57,6%, (39,2, 74,5)
MMR έως τον κύκλο 66, (95% CI)	76,0%, (54,9, 90,6)	60,6%, (42,1, 77,1)
Διάρκεια χρόνος έως την MMR σε μήνα (95% CI)	5,56 (5,52, 10,84)	2,79 (0,03, 5,75)
Αρ. ασθενών (%) που πέτυχε MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% IS) ως τον κύκλο 66	14 (56,0%)	9 (27,3%)
Αρ. ασθενών (%) που πέτυχε MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% IS) ως τον κύκλο 66	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Επιβεβαιωμένη απώλεια MMR μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν MMR	3 από 19	Καμία από 20
Νεο-εμφανιζόμενη μετάλλαξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας	Καμία	Καμία
Εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας	1 ασθενής προσωρινά πληρούσε τον τεχνικό ορισμό για την εξέλιξη σε AP/BC *	1 ασθενής εξελίχθηκε σε AP/BC μετά από 10,1 μήνες θεραπείας
Συνολική επιβίωση Αρ. περιστατικών Θάνατος κατά τη θεραπεία Θάνατος κατά τη διάρκεια παρακολούθησης επιβίωσης	0 3 (12%) Δεν εκτιμάται	0 1 (3%) Δεν εκτιμάται

* ένας ασθενής προσωρινά πληρούσε τον τεχνικό ορισμό για την εξέλιξη σε AP/BC (λόγω του αυξημένου αριθμού βασιόφιλων), ένα μήνα μετά την έναρξη νιλοτινίμης (με προσωρινή διακοπή της θεραπείας 13 ημερών κατά τον πρώτο κύκλο) Ο ασθενής παρέμεινε στη μελέτη, επέστρεψε στην χρόνια φάση και ήταν σε CHR και CCyR με 6 κύκλους θεραπείας νιλοτινίμης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της νιλοτινίμης επιτυγχάνονται 3 ώρες μετά από χορήγηση από στόματος. Η απορρόφηση της νιλοτινίμης μετά από χορήγηση από στόματος ήταν περίπου 30%. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της νιλοτινίμης δεν έχει καθοριστεί. Σε σύγκριση με ένα από στόματος πόσιμο διάλυμα (με pH 1,2 έως 1,3), η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του καψακίου νιλοτινίμης είναι περίπου 50%. Σε υγιείς εθελοντές, η C_{max} και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης της νιλοτινίμης στον ορό σε συνάρτηση με τον χρόνο (AUC) αυξάνονται κατά 112% και 82% αντίστοιχα, σε σχέση με καταστάσεις νηστείας, όταν η νιλοτινίμη χορηγείται με τροφή. Η χορήγηση της νιλοτινίμης 30 λεπτά ή 2 ώρες μετά από την κατανάλωση τροφής αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα της νιλοτινίμης κατά 29% και 15% αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Η απορρόφηση της νιλοτινίμης (σχετική βιοδιαθεσιμότητα) θα μπορούσε να ελλεισθεί κατά περίπου 48% και 22% σε ασθενείς με ολική γαστρεκτομή και μερική γαστρεκτομή, αντίστοιχα.

Κατανομή

Η αναλογία αίματος προς πλάσμα της νιλοτινίμης είναι 0,71. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 98% βάσει πειραμάτων *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός

Οι κύριες μεταβολικές οδοί που εντοπίστηκαν σε υγιείς εθελοντές είναι η οξείδωση και η υδροξυλίωση. Η νιλοτινίμη είναι το κύριο στοιχείο που κυκλοφορεί στον ορό. Κανένας από τους μεταβολίτες δεν συμβάλλει σημαντικά στη φαρμακολογική δράση της νιλοτινίμης. Η νιλοτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, με ενδεχόμενη ελάχιστη συμβολή του CYP2C8.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ δόση ραδιοσημασμένης νιλοτινίμης σε υγιείς εθελοντές, περισσότερο από το 90% της δόσης απομακρύνθηκε εντός 7 ημερών, κυρίως στα κόπρανα (94% της δόσης). Η αμετάβλητη νιλοτινίμη αντιστοιχούσε στο 69% της δόσης.

Η φαινομενική ημιζωή για την απομάκρυνση που υπολογίστηκε από τη φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων με χορήγηση άπαξ ημερησίως ήταν περίπου 17 ώρες. Η διακύμανση των παραμέτρων φαρμακοκινητικής της νιλοτινίμης μεταξύ των ασθενών ήταν μέτρια προς υψηλή.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στη νιλοτινίμη σε σταθερή κατάσταση ήταν δοσοεξαρτώμενη, με λιγότερο από αναλογικές προς τις δόσεις αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης σε επίπεδα δόσης υψηλότερα από 400 mg χορηγούμενα σε συχνότητα άπαξ ημερησίως. Η ημερήσια συστηματική έκθεση στη νιλοτινίμη σε δόση 400 mg δις ημερησίως σε σταθερή κατάσταση ήταν κατά 35% υψηλότερη απ' ό,τι με τη δόση των 800 mg άπαξ ημερησίως. Συστηματική έκθεση (AUC) σε νιλοτινίμη σε σταθερή κατάσταση σε επίπεδο δόσης 400 mg δις ημερησίως ήταν περίπου 13,4% υψηλότερη σε σχέση με επίπεδο δόσης 300 mg δις ημερησίως. Η μέση κατώτατη και ανώτατη συγκέντρωση νιλοτινίμης μέσα σε 12 μήνες ήταν περίπου 15,7% και 14,8% υψηλότερη μετά από 400 mg δις ημερησίως χορήγηση της δόσης σε σχέση με 300 mg δις ημερησίως. Δεν καταγράφηκε σχετική αύξηση της έκθεσης στη νιλοτινίμη όταν η δόση αυξήθηκε από 400 mg δις ημερησίως στα 600 mg δις ημερησίως.

Η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε κατά κύριο λόγο μέχρι την ημέρα 8. Μια αύξηση της έκθεσης του ορού στη νιλοτινίμη μεταξύ της πρώτης δόσης και της σταθερής κατάστασης ήταν περίπου διπλάσια για τη δόση άπαξ ημερησίως και 3,8 φορές υψηλότερη για τη δόση δις ημερησίως.

Βιοδιαθεσιμότητα/μελέτες βιοδιαθεσιμότητας

Εφάπαξ χορήγηση δόσης 400 mg νιλοτινίμης με χρήση 2 σκληρών καψακίων των 200 mg κατά την οποία το περιεχόμενο κάθε σκληρού καψακίου διαλύθηκε σε ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου, αποδείχθηκε ισοδύναμη με εφάπαξ χορήγηση δόσης 2 άθικτων σκληρών καψακίων 200 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μετά τη χορήγηση νιλοτινίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς σε δόση 230 mg/m² δις ημερησίως, στρογγυλοποιημένη προς την πλησιέστερη δόση 50 mg (έως μία μέγιστη εφάπαξ δόση των 400 mg), η έκθεση κατά τη σταθερή κατάσταση και η κάθαρση της νιλοτινίμης βρέθηκε ότι είναι παρόμοια (εντός διπλασιασμού) με των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 400 mg δις ημερησίως. Η φαρμακοκινητική έκθεση στη νιλοτινίμη μετά από εφάπαξ χορήγηση ή μετά από πολλαπλές χορηγήσεις εμφανίστηκε συγκρίσιμη μεταξύ παιδιατρικών ασθενών από 2 ετών έως <10 ετών και από ≥10 ετών έως <18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η νιλοτινίμη έχει αξιολογηθεί σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, φωτοτοξικότητας και καρκινογένεσης (σε αρουραίους και ποντικούς).

Φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας

Η νιλοτινίμη δεν επέδρασε στο ΚΝΣ ή τις αναπνευστικές λειτουργίες. Μελέτες καρδιακής ασφάλειας *in vitro* κατέδειξαν προκλινικό σήμα για επιμήκυνση του διαστήματος QT, βάσει αποκλεισμού των διαύλων hERG και επιμήκυνσης της διάρκειας του δυναμικού της ενέργειας σε απομονωθείσες καρδιές κουνελιών από τη νιλοτινίμη. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στις μετρήσεις ΗΚΓ σε σκύλους ή πιθήκους που έλαβαν θεραπεία διάρκειας έως 39 εβδομάδων ή σε ειδικές μελέτες τηλεμετρίας σε σκύλους.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σκύλους διάρκειας έως 4 εβδομάδων και σε πιθήκους *cynomolgus* διάρκειας έως 9 μηνών κατέδειξαν το ήπαρ ως το πρωταρχικό όργανο-στόχο της τοξικότητας της νιλοτινίμης. Στις μεταβολές συμπεριλαμβάνονταν αυξημένη δραστηριότητα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης και ιστοπαθολογικά ευρήματα (κυρίως υπερπλασία/υπερτροφία των κολποειδών και των κυττάρων Kupffer, υπερπλασία του χοληδόχου πόρου και περιπυλαία ίνωση). Γενικά, οι μεταβολές των παραμέτρων κλινικής χημείας ήταν πλήρως αναστρέψιμες μετά από περίοδο ανάρρωσης τεσσάρων εβδομάδων και οι ιστολογικές μεταβολές έδειξαν μερική αναστρεψιμότητα. Οι εκθέσεις στα χαμηλότερα επίπεδα δόσης στα οποία παρατηρήθηκαν οι επιδράσεις στο ήπαρ ήταν χαμηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο σε δόση 800 mg/ημέρα. Σε ποντικούς ή αρουραίους που έλαβαν θεραπεία για έως 26 εβδομάδες παρατηρήθηκαν μόνο μικρής βαρύτητας μεταβολές στο ήπαρ. Σε ποντικούς, σκύλους και πιθήκους παρατηρήθηκαν κυρίως αναστρέψιμες αυξήσεις των επιπέδων χοληστερόλης.

Μελέτες γονοτοξικότητας

Μελέτες γονοτοξικότητας σε βακτηριακά συστήματα *in vitro* και σε συστήματα θηλαστικών *in vitro* και *in vivo* με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση δεν αποκάλυψαν ενδείξεις μεταλλαξιογόνου δράσης της νιλοτινίμης.

Μελέτες καρκινογένεσης

Στη διάρκεια 2 ετών μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, το κύριο όργανο στόχος για μη νεοπλασματικές βλάβες ήταν η μήτρα (διάταση, αγγειεκτασία, υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων, φλεγμονή και/ή υπερπλασία του επιθηλίου). Δεν υπήρξε ένδειξη με τη χορήγηση νιλοτινίμης στα 5, 15 και 40 mg/kg/ημέρα. Οι εκθέσεις (καθοριζόμενες ως περιοχή κάτω από την καμπύλη AUC) στο υψηλότερο επίπεδο δόσης αντιπροσώπευαν περίπου 2πλάσια έως 3πλάσια ανθρώπινη ημερήσια έκθεση στη σταθερή κατάσταση (με βάση την AUC) στη νιλοτινίμη σε δόση 800 mg/ημέρα.

Στη διάρκεια 26 εβδομάδων μελέτη καρκινογένεσης σε ποντικούς Tg.rasH2, στην οποία η νιλοτινίμη χορηγήθηκε σε 30, 100 και 300 mg/kg/ημέρα, ανιχνεύθηκαν δερματικά θηλώματα/καρκινώματα στα 300 mg/kg τα οποία αντιπροσωπεύουν περίπου 30 με 40 φορές την ανθρώπινη έκθεση (με βάση την AUC) στη μέγιστη εγκεκριμένη δόση των 800 mg/ημέρα (η οποία χορηγείται ως 400 mg δύο φορές την ημέρα). Το επίπεδο όπου δεν παρατηρείται καμία επίδραση για τις δερματικές νεοπλασματικές βλάβες ήταν 100 mg/kg/ημέρα τα οποία αντιπροσωπεύουν περίπου 10 με 20 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη μέγιστη εγκεκριμένη δόση των 800 mg/ημέρα (η οποία χορηγείται ως 400 mg δύο φορές την ημέρα). Τα κυριότερα όργανα στόχοι για μη νεοπλασματικές βλάβες ήταν το δέρμα (επιδερμική υπερπλασία), τα αναπτυσσόμενα δόντια (εκφύλιση/ ατροφία του οργάνου της αδαμαντίνης των άνω κοπτήρων και φλεγμονή των ούλων/του οδοντογενούς επιθηλίου των κοπτήρων) και ο θύμος (αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και/ή βαρύτητας μειωμένων λεμφοκυττάρων).

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας και γονιμότητας

Η νιλοτινίμη δεν προκάλεσε τερατογένεση, αλλά παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε δόσεις που προκάλεσαν επίσης τοξικότητα στη μητέρα. Αυξημένα ποσοστά απώλειας μετά την εμφύτευση παρατηρήθηκαν και στη μελέτη γονιμότητας, η οποία περιλάμβανε τόσο αρσενικά όσο και θηλυκά, και στη μελέτη εμβρυοτοξικότητας, που περιλάμβανε τη θεραπεία θηλυκών. Θνητότητα των εμβρύων και επιδράσεις στο έμβryo (κυρίως μειωμένο βάρος εμβρύου, πρόωμη σύγκληση των οστών του προσώπου (συνένωση γνάθων/ζυγωματικών), σπλαχνικές και σκελετικές μεταβολές) σε ποντικούς και αυξημένη απορρόφηση και σκελετικές μεταβολές σε κουνέλια αναφέρθηκαν στις μελέτες εμβρυοτοξικότητας. Σε μια προ- και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης σε αρουραίους η μητρική έκθεση στη νιλοτινίμη προκάλεσε μειωμένο σωματικό βάρος των νεογνών, με σχετιζόμενες αλλαγές στις παραμέτρους φυσικής ανάπτυξης όπως επίσης και μειωμένους δείκτες ζευγαρώματος και γονιμότητας στους απογόνους. Η έκθεση στη νιλοτινίμη σε θηλυκά σε επίπεδα που δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά μικρότερη ή ίση με αυτή των ανθρώπων στα 800 mg/ημέρα.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στον αριθμό/κινητικότητα των σπερματοζωαρίων ή στη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους μέχρι την υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε, η οποία ήταν περίπου 5 φορές η συνιστώμενη δοσολογία για τον άνθρωπο.

Μελέτες σε έφηβα ζώα

Σε μια μελέτη ανάπτυξης εφήβων, νιλοτινίμη χορηγήθηκε με από στόματος καθετήρα σε εφήβους αρουραίους από την πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό έως νεαρούς ενηλίκους (ημέρα 70 μετά τον τοκετό) σε δόσεις των 2, 6 και 20 mg/kg/ημέρα. Εκτός από συνήθεις παραμέτρους της μελέτης, πραγματοποιήθηκαν αξιολογήσεις αναπτυξιακών οροσίων, επιδράσεων στο ΚΝΣ, ζευγαρώματος και γονιμότητας. Με βάση μείωση του βάρους στα δύο φύλα και όψιμο διαχωρισμό της ακροποσθίας σε αρσενικά (που μπορεί να συνδέεται με τη μείωση του βάρους), το Επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε εφήβους αρουραίους θεωρήθηκε ότι είναι 6 mg/kg/ημέρα. Τα έφηβα ζώα δεν παρουσίασαν αυξημένη ευαισθησία στη νιλοτινίμη σε σχέση με ενηλίκους. Επιπροσθέτως, το προφίλ τοξικότητας σε εφήβους αρουραίους ήταν συγκρίσιμο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενηλίκους αρουραίους.

Μελέτες φωτοτοξικότητας

Η νιλοτινίμη έχει αποδειχτεί ότι απορροφά φως στο φάσμα UV-B και UV-A και κατανέμεται στο δέρμα. Έχει παρατηρηθεί πιθανότητα φωτοτοξικότητας *in vitro*, αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις *in vivo*. Συνεπώς, ο κίνδυνος να προκαλέσει τη νιλοτινίμη φωτοευαισθησία σε ασθενείς θεωρείται πολύ χαμηλός.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο του καψακίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Κροσποβιδόνη
Πολυσορβικό 80
Μεταπυριτικό μαγνήσιο
Ανυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

Nilotinib Accord 50 mg και 150 mg σκληρά καψάκια

Περίβλημα του καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Nilotinib Accord 200 mg σκληρά καψάκια

Περίβλημα του καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Nilotinib Accord 50 mg και 150 mg σκληρά καψάκια

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)
Προπυλενογλυκόλη
Υδροξείδιο του καλίου

Nilotinib Accord 200 mg σκληρά καψάκια

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Υδροξείδιο του νατρίου
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Ποβιδόνη
Ερυθρό Allura red AC

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Nilotinib Accord διατίθεται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

Nilotinib Accord 50 mg σκληρά καψάκια

Κυψέλες PVC/PVDC/Alu ή διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης PVC/PVDC/Alu.

- Συσκευασίες που περιέχουν 40 σκληρά καψάκια (5 κυψέλες, η καθεμία από τις οποίες περιέχει 8 σκληρά καψάκια) ή διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης των 40×1 σκληρών καψακίων (5 κυψέλες, η καθεμία από τις οποίες περιέχει 8 σκληρά καψάκια) σκληρά καψάκια.
- Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 120 (3 συσκευασίες των 40) σκληρά καψάκια ή 120×1 (3 συσκευασίες των 40×1) σκληρά καψάκια.

Nilotinib Accord 150 mg και 200 mg σκληρά καψάκια

Συσκευασίες τύπου κυψελών από PVC/PVDC/Alu

- Μονές συσκευασίες που περιέχουν 28 σκληρά καψάκια (4 κυψέλες, η καθεμία από τις οποίες περιέχει 7 σκληρά καψάκια ή 2 κυψέλες, η καθεμία από τις οποίες περιέχει 14 σκληρά καψάκια ή 7 ημερήσιες κυψέλες, η καθεμία από τις οποίες περιέχει 4 σκληρά καψάκια) ή 40 σκληρά καψάκια (5 κυψέλες, η καθεμία από τις οποίες περιέχει 8 σκληρά καψάκια) ή διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης των 28×1 σκληρών καψακίων (4 κυψέλες, η καθεμία από τις οποίες περιέχει 7 σκληρά καψάκια ή 2 κυψέλες, η καθεμία από τις οποίες περιέχει 14 σκληρά καψάκια ή 7 ημερήσιες κυψέλες, η καθεμία από τις οποίες περιέχει 4 σκληρά καψάκια) ή 40×1 σκληρά καψάκια (5 κυψέλες, η καθεμία από τις οποίες περιέχει 8 σκληρά καψάκια).
- Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 112 (4 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια, 120 (3 συσκευασίες των 40) σκληρά καψάκια ή 392 (14 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια ή διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης των 112×1 (4 συσκευασίες των 28×1) σκληρών καψακίων, των 120×1 (3 συσκευασίες των 40×1) σκληρών καψακίων ή των 392×1 (14 συσκευασίες των 28×1) σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

50 mg καψάκιο, σκληρό

EU/1/24/1845/001 40 καψάκια
EU/1/24/1845/002 40 x 1 καψάκια (μονάδα δόσης)
EU/1/24/1845/003 120 (3 x 40) καψάκια (πολυσυσκευασία)
EU/1/24/1845/004 120 (3 x 40 x 1) καψάκια (μονάδα δόσης) (πολυσυσκευασία)

150 mg καψάκιο, σκληρό

EU/1/24/1845/005 28 καψάκια
EU/1/24/1845/006 28 x 1 καψάκια (μονάδα δόσης)
EU/1/24/1845/007 40 καψάκια
EU/1/24/1845/008 40 x 1 καψάκια (μονάδα δόσης)
EU/1/24/1845/009 112 (4 x 28) καψάκια (πολυσυσκευασία)
EU/1/24/1845/010 120 (3 x 40) καψάκια (πολυσυσκευασία)
EU/1/24/1845/011 392 (14 x 28) καψάκια (πολυσυσκευασία)
EU/1/24/1845/012 112 (4 x 28 x 1) καψάκια (μονάδα δόσης) (πολυσυσκευασία)
EU/1/24/1845/013 120 (3 x 40 x 1) καψάκια (μονάδα δόσης) (πολυσυσκευασία)
EU/1/24/1845/014 392 (14 x 28 x 1) καψάκια (μονάδα δόσης) (πολυσυσκευασία)

200 mg καψάκιο, σκληρό

EU/1/24/1845/015 28 καψάκια
EU/1/24/1845/016 28 x 1 καψάκια (μονάδα δόσης)
EU/1/24/1845/017 40 καψάκια
EU/1/24/1845/018 40 x 1 καψάκια (μονάδα δόσης)
EU/1/24/1845/019 112 (4 x 28) καψάκια (πολυσυσκευασία)
EU/1/24/1845/020 120 (3 x 40) καψάκια (πολυσυσκευασία)
EU/1/24/1845/021 392 (14 x 28) καψάκια (πολυσυσκευασία)
EU/1/24/1845/022 112 (4 x 28 x 1) καψάκια (μονάδα δόσης) (πολυσυσκευασία)
EU/1/24/1845/023 120 (3 x 40 x 1) καψάκια (μονάδα δόσης) (πολυσυσκευασία)
EU/1/24/1845/024 392 (14 x 28 x 1) καψάκια (μονάδα δόσης) (πολυσυσκευασία)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αύγουστος 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, Αυστρία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilotinib Accord 50 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg nilotinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια

40 σκληρά καψάκια
40 × 1 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nilotinib Accord 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΠΟΛΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 120 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ – ΜΕ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilotinib Accord 50 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg nilotinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια

Πολυσυσκευασία: 120 (3 συσκευασίες των 40) σκληρά καψάκια.

120 × 1 (3 συσκευασίες των 40 × 1) σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nilotinib Accord 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΧΩΡΙΣ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilotinib Accord 50 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg nilotinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια

40 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

40 × 1 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nilotinib Accord 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilotinib Accord 50 mg καψάκια
nilotinib

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilotinib Accord 150 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg nilotinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια

28 σκληρά καψάκια
40 σκληρά καψάκια
28 × 1 σκληρά καψάκια
40 × 1 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nilotinib Accord 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilotinib Accord 150 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg nilotinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια

Πολυσυσκευασία: 112 (4 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.
120 (3 συσκευασίες των 40) σκληρά καψάκια.
392 (14 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.
112 × 1 (4 συσκευασίες των 28 × 1) σκληρά καψάκια.
120 × 1 (3 συσκευασίες των 40 × 1) σκληρά καψάκια.
392 × 1 (14 συσκευασίες των 28 × 1) σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nilotinib Accord 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilotinib Accord 150 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg nilotinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια

28 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

40 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

28 × 1 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

40 × 1 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nilotinib Accord 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilotinib Accord 150 mg καψάκια
nilotinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilotinib Accord 200 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg nilotinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη και ερυθρό Allura red AC – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια

28 σκληρά καψάκια

40 σκληρά καψάκια

28 × 1 σκληρά καψάκια

40 × 1 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nilotinib Accord 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilotinib Accord 200 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg nilotinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη και ερυθρό Allura red AC – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια

Πολυσυσκευασία: 112 (4 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.
120 (3 συσκευασίες των 40) σκληρά καψάκια.
392 (14 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.
112 × 1 (4 συσκευασίες των 28 × 1) σκληρά καψάκια.
120 × 1 (3 συσκευασίες των 40 × 1) σκληρά καψάκια.
392 × 1 (14 συσκευασίες των 28 × 1) σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nilotinib Accord 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΘΗΚΗ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilotinib Accord 200 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg nilotinib (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, ερυθρό Allura red C – για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια

28 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

40 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

28 × 1 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

40 × 1 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nilotinib Accord 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nilotinib Accord 200 mg καψάκια
nilotinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Nilotinib Accord 50 mg σκληρά καψάκια
Nilotinib Accord 150 mg σκληρά καψάκια
Nilotinib Accord 200 mg σκληρά καψάκια
nilotinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Nilotinib Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nilotinib Accord
3. Πώς να πάρετε το Nilotinib Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Nilotinib Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Nilotinib Accord και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Nilotinib Accord

Το Nilotinib Accord είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία nilotinib.

Ποια είναι η χρήση του Nilotinib Accord

Το Nilotinib Accord χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του τύπου της λευχαιμίας που ονομάζεται θετική για το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενής λευχαιμία (Ph-θετική ΧΜΛ). Η ΧΜΛ είναι ένας καρκίνος του αίματος που οδηγεί τον οργανισμό να παράγει πάρα πολλά μη φυσιολογικά λευκοκύτταρα.

Το Nilotinib Accord χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ ή σε ασθενείς με ΧΜΛ που δεν ωφελούνται πλέον από την προηγούμενη θεραπεία που λάμβαναν περιλαμβανομένου της ιματινίμπης. Χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν παρουσιάσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με αποτέλεσμα να μην μπορούν να τη συνεχίσουν.

Πώς δρα το Nilotinib Accord

Σε ασθενείς με ΧΜΛ, μια αλλοίωση του DNA (γενετικό υλικό) πυροδοτεί ένα σήμα που υποκινεί τον οργανισμό να παράγει μη φυσιολογικά λευκοκύτταρα. Το Nilotinib Accord μπλοκάρει αυτό το σήμα και συνεπώς σταματά την παραγωγή των συγκεκριμένων κυττάρων.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Nilotinib Accord

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα γίνονται τακτικές εξετάσεις στις οποίες περιλαμβάνονται εξετάσεις αίματος. Μέσω αυτών των εξετάσεων, παρακολουθείται:

- Η ποσότητα των κυττάρων του αίματος (λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια) προκειμένου να διαπιστωθεί πόσο καλά γίνεται ανεκτό το Nilotinib Accord από τον οργανισμό.
- Η λειτουργία του παγκρέατος και του ήπατος προκειμένου να διαπιστωθεί πόσο καλά γίνεται ανεκτό το Nilotinib Accord από τον οργανισμό.

- Οι ηλεκτρολύτες στο σώμα σας (κάλιο, μαγνήσιο). Αυτοί είναι σημαντικοί για τη λειτουργία της καρδιάς.
 - Τα επίπεδα σακχάρου και λιπιδίων στο αίμα.
- Ο καρδιακός ρυθμός θα ελέγχεται με ένα μηχάνημα που μετράει τη ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (μια εξέταση που λέγεται ηλεκτροκαρδιογράφημα «ΗΚΓ»).

Ο γιατρός σας θα αξιολογεί τακτικά τη θεραπεία σας και θα αποφασίσει αν θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Nilotinib Accord. Αν σας πει να διακόψετε αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να παρακολουθεί τη ΧΜΛ σας και μπορεί να σας πει να ξαναρχίσετε το Nilotinib Accord εάν η κατάστασή σας δείχνει ότι αυτό είναι απαραίτητο.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του Nilotinib Accord και τον λόγο που συνταγογραφήθηκε σε εσάς ή το παιδί σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nilotinib Accord

Ακολουθείστε όλες τις οδηγίες του γιατρού προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

Μην πάρετε το Nilotinib Accord

- σε περίπτωση αλλεργίας στη νιλοτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία, ενημερώστε τον γιατρό σας **πριν πάρετε το Nilotinib Accord**.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Nilotinib Accord

- εάν στο παρελθόν υποφέρατε από καρδιαγγειακά συμβλήματα όπως καρδιακή προσβολή, πόνο στο στήθος (στηθάγχη), προβλήματα με την παροχή αίματος στον εγκέφαλο σας (εγκεφαλικό επεισόδιο) ή προβλήματα με τη ροή του αίματος στο πόδι σας (χωλότητα) ή αν έχετε παράγοντες κινδύνου για καρδιακή νόσο όπως υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), διαβήτη ή προβλήματα με το επίπεδο λιπιδίων στο αίμα σας (διαταραχές λιπιδίων).
- εάν έχετε **καρδιακή διαταραχή**, όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται «επιμήκυνση του διαστήματος QT».
- εάν **λαμβάνετε φάρμακα** που μειώνουν τη χοληστερόλη στο αίμα σας (στατίνες), ή μπορεί να επηρεάσουν τον καρδιακό ρυθμό (αντιαρρυθμικά) ή το ήπαρ (βλ. **Άλλα φάρμακα και Nilotinib Accord**).
- εάν παρουσιάζετε έλλειψη καλίου ή μαγνησίου.
- εάν πάσχετε από διαταραχή του ήπατος ή του παγκρέατος.
- εάν έχετε συμπτώματα όπως εύκολη εμφάνιση μωλώπων, αίσθηση κούρασης ή λαχάνιασμα ή παρουσιάζετε συχνές λοιμώξεις.
- εάν έχετε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση ολόκληρου του στομάχου σας (ολική γαστρεκτομή).
- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β Αυτό συμβαίνει επειδή το Nilotinib Accord θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή το παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Nilotinib Accord

- αν λιποθυμήσετε (χάσιμο των αισθήσεων) ή έχετε ανώμαλο καρδιακό ρυθμό ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, **ενημερώστε τον γιατρό σας άμεσα** καθώς αυτό μπορεί να είναι σημάδι σοβαρής καρδιακής κατάστασης. Επιμήκυνση του QT διαστήματος ή ανώμαλος καρδιακός ρυθμός μπορεί να οδηγήσουν σε αιφνίδιο θάνατο. Όχι συχνές περιπτώσεις αιφνίδιου θανάτου έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Nilotinib Accord.

- αν έχετε αιφνίδιο αίσθημα παλμών, σοβαρή μυϊκή αδυναμία ή παράλυση, σπασμούς ή αιφνιδίες μεταβολές στη σκέψη ή το επίπεδο εγρήγορσης, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί σημείο μιας γρήγορης αποδόμισης των καρκινικών κυττάρων που ονομάζεται σύνδρομο λύσης όγκου. Σπάνια περιστατικά σύνδρομου λύσης όγκου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με Nilotinib Accord.
- αν σας παρουσιαστεί πόνος στο στήθος ή δυσφορία, μούδιασμα ή αδυναμία, προβλήματα με το βάδισμα ή με την ομιλία, πόνος, αποχρωματισμός ή αίσθηση κρύου σε ένα άκρο, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** καθώς αυτό μπορεί να είναι σημείο καρδιαγγειακού συμβάματος. Σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα περιλαμβανομένων προβλημάτων με τη ροή του αίματος στο πόδι (περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσος) ισχαιμική καρδιακή νόσος και προβλήματα με την παροχή αίματος στον εγκέφαλο (ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσος) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Nilotinib Accord. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει το επίπεδο λιπιδίων και σακχάρου στο αίμα σας πριν από την έναρξη θεραπείας με Nilotinib Accord και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- αν εμφανίσετε πρήξιμο στα χέρια ή τα πόδια ή γενικευμένο πρήξιμο ή πάρετε γρήγορα βάρος ενημερώστε το γιατρό σας καθώς αυτό μπορεί να είναι σημείο σοβαρής κατακράτησης υγρών. Έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιστατικά σοβαρής κατακράτησης υγρών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Nilotinib Accord.

Εάν είστε γονέας παιδιού που λαμβάνει θεραπεία με Nilotinib Accord, ενημερώστε τον γιατρό εάν οποιαδήποτε από τις παραπάνω καταστάσεις ισχύει για το παιδί σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Nilotinib Accord είναι μια θεραπεία για παιδιά και εφήβους με ΧΜΛ. Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του αυτού του φαρμάκου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση αυτού του Nilotinib Accord σε νεοδιαγνωσθέντα παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών και υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών που δεν ωφελούνται πλέον από προηγούμενη θεραπεία για ΧΜΛ.

Ορισμένα παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν Nilotinib Accord ενδέχεται να έχουν βραδύτερη από την κανονική ανάπτυξη. Ο γιατρός θα παρακολουθεί την ανάπτυξη σε τακτικές επισκέψεις.

Άλλα φάρμακα και Nilotinib Accord

Το Nilotinib Accord μπορεί να αλληλεπιδράσει με ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συγκεκριμένα, σε αυτά περιλαμβάνονται:

- αντιαρρυθμικά – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού,
- χλωροκίνη, αλοφαντρίνη, κλαριθρομυκίνη, αλοπεριδόλη, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη – φάρμακα που μπορεί να έχουν ανεπιθύμητη επίδραση στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς,
- κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων,
- ριτοναβίρη – ένα φάρμακο από την ομάδα των «αντιπρωτεασών» που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV,
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας,
- ριφαμπικίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης,
- υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο) - φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και άλλων καταστάσεων (είναι επίσης γνωστό ως *Hypericum perforatum*),
- μιδαζολάμη – χρησιμοποιείται για τη μείωση του άγχους πριν από χειρουργική επέμβαση,
- αλφεντανύλη και φεντανύλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πόνου και ως κατασταλτικά πριν και κατά τη διάρκεια χειρουργείων ή ιατρικών διαδικασιών,
- κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους – φάρμακα που καταστέλλουν την ικανότητα αυτοάμυνας του σώματος και καταπολεμούν λοιμώξεις και χρησιμοποιούνται γενικά για την

πρόληψη της απόρριψης των μεταμοσχευμένων οργάνων όπως είναι το ήπαρ, η καρδιά και τα νεφρά,

- διυδροεργοταμίνη και εργοταμίνη – χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της άνοιας,
- λοβαστατίνη, συμβαστατίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα,
- βαρφαρίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαταραχών πήξης του αίματος (όπως πύγματα αίματος ή θρομβώσεις),
- αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, βεπριδύλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη).

Πρέπει να αποφεύγετε αυτά τα φάρμακα για όσο διάστημα διαρκεί η θεραπεία σας με Nilotinib Accord. Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει άλλα εναλλακτικά φάρμακα.

Εάν παίρνετε στατίνη (ένας τύπος φαρμάκου για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα σας), μιλήστε με το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Εάν χρησιμοποιείται με ορισμένες στατίνες, το Nilotinib Accord μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μυϊκών προβλημάτων που σχετίζονται με στατίνες, τα οποία σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή μυϊκή βλάβη (ραβδομυόλυση) με αποτέλεσμα νεφρική βλάβη.

Επιπλέον πριν πάρετε το Nilotinib Accord ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε αντιόξινα, τα οποία είναι φάρμακα για την καούρα. Τα φάρμακα αυτά πρέπει να λαμβάνονται ξεχωριστά από το Nilotinib Accord:

- Η2 αναστολείς οι οποίοι ελατώνουν την παραγωγή οξέος στο στομάχι. Οι Η2 αναστολείς θα πρέπει να λαμβάνονται περίπου 10 ώρες πριν και περίπου 2 ώρες μετά τη λήψη του Nilotinib Accord.
- Αντιόξινα όπως αυτά που περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου, υδροξείδιο του μαγνησίου και σιμεθικόνη τα οποία ουδετεροποιούν την υψηλή οξύτητα στο στομάχι. Τα αντιόξινα αυτά πρέπει να λαμβάνονται περίπου 2 ώρες πριν ή περίπου 2 ώρες μετά την λήψη του Nilotinib Accord.

Πρέπει επίσης να ενημερώσετε τον γιατρό σας **εάν παίρνετε ήδη Nilotinib Accord** και σας συνταγογραφείται ένα νέο φάρμακο που δεν έχετε πάρει στο παρελθόν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Nilotinib Accord.

Το Nilotinib Accord με τροφή και ποτό

Μην παίρνετε το Nilotinib Accord με τροφή. Η τροφή μπορεί να ενισχύσει την απορρόφηση του Nilotinib Accord και για αυτό το λόγο να αυξήσει την ποσότητα του Nilotinib Accord στο αίμα, πιθανώς σε επιβλαβές επίπεδο. Μην πίνετε χυμό γκρέιπ φρουτ και μην τρώτε γκρέιπ φρουτ. Μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του Nilotinib Accord στο αίμα, πιθανώς σε επιβλαβές επίπεδο.

Κόηση και θηλασμός

- **Το Nilotinib Accord δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε, ενημερώστε τον γιατρό σας ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας κατά πόσο μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας.
- **Οι γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες** συνιστάται να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας μέσα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως δύο εβδομάδες μετά τη λήξη της θεραπείας.
- **Ο θηλασμός δεν συνιστάται** κατά τη διάρκεια της αγωγής με Nilotinib Accord και δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως ζάλη ή διαταραχές της όρασης) με πιθανό αντίκτυπο στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε με ασφάλεια μηχανήματα μετά από τη λήψη αυτού του φαρμάκου, πρέπει να απέχετε από αυτές τις δραστηριότητες μέχρι να υποχωρήσει η επίδραση.

Το Nilotinib Accord περιέχει λακτόζη (ως μονοϋδρική)

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη (που είναι γνωστή και ως σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Nilotinib Accord περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το Nilotinib Accord περιέχει κάλιο

Το φάρμακο αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1mmol (39 mg) ανά καψάκιο, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

Το Nilotinib Accord περιέχει ερυθρό Allura red AC

Το φάρμακο αυτό περιέχει ερυθρό allura red AC, το οποίο ενδέχεται να προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις.

3. Πώς να πάρετε το Nilotinib Accord

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Nilotinib Accord να πάρετε

Χρήση σε ενήλικες

- **Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ:** Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg ανά ημέρα. Αυτή η δόση επιτυγχάνεται λαμβάνοντας δύο σκληρά καψάκια των 150 mg δύο φορές την ημέρα.
- **Ασθενείς που δεν ωφελούνται πλέον από προηγούμενη θεραπεία για ΧΜΛ:** Η συνιστώμενη δόση είναι 800 mg ανά ημέρα. Αυτή η δόση επιτυγχάνεται λαμβάνοντας δύο σκληρά καψάκια των 200 mg δύο φορές την ημέρα.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

- Η δόση που θα χορηγηθεί στο παιδί σας εξαρτάται από το σωματικό βάρος και το ύψος του παιδιού. Ο γιατρός θα υπολογίσει τη σωστή δόση και θα σας πει ποια και πόσα καψάκια Nilotinib Accord να δώσετε στο παιδί σας. Η συνολική ημερήσια δόση που θα χορηγήσετε στο παιδί σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800 mg.

Ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει μικρότερη δόση ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Το Nilotinib Accord μπορεί να χρησιμοποιηθεί από άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω στην ίδια δόση με τους άλλους ενήλικες.

Πότε να παίρνετε το Nilotinib Accord

Να παίρνετε τα σκληρά καψάκια:

- δύο φορές την ημέρα (περίπου κάθε 12 ώρες),
- τουλάχιστον 2 ώρες μετά την κατανάλωση οποιασδήποτε τροφής,
- κατόπιν περιμένετε 1 ώρα μέχρι να ξαναφάτε κάτι.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το πότε να πάρετε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Η λήψη του Nilotinib Accord την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε να παίρνετε τα σκληρά καψάκια σας.

Πώς να πάρετε το Nilotinib Accord

- Να καταπίνετε τα σκληρά καψάκια ολόκληρα με νερό.
- Μην καταναλώνετε οποιαδήποτε τροφή μαζί με τα σκληρά καψάκια.
 - Μην ανοίγετε τα σκληρά καψάκια, εκτός εάν σας είναι αδύνατο να τα καταπιείτε. Σε αυτή την περίπτωση μπορείτε να περιχύσετε το περιεχόμενο κάθε σκληρού καψακίου σε ένα κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου και να το πάρετε αμέσως. Μην χρησιμοποιείτε περισσότερο από μία κουτάλι του τσαγιού σάλτσας μήλου για κάθε σκληρό καψάκιο και μην χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε τροφή εκτός από σάλτσα μήλου.

Για πόσο διάστημα να πάρετε το Nilotinib Accord

Συνεχίστε να παίρνετε το Nilotinib Accord καθημερινά για όσο χρονικό διάστημα σας υποδείξει ο γιατρός σας. Πρόκειται για μακροχρόνια θεραπεία. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάστασή σας προκειμένου να ελέγχει ότι η θεραπεία έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει τη διακοπή της θεραπείας σας με το Nilotinib Accord με βάση συγκεκριμένα κριτήρια. Εάν έχετε απορίες σχετικά με το χρονικό διάστημα της λήψης του Nilotinib Accord, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Nilotinib Accord από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Nilotinib Accord από την κανονική, ή εάν κάποιος άλλος πάρει τα σκληρά καψάκια κατά λάθος, συμβουλευτείτε αμέσως γιατρό ή νοσοκομείο. Δείξτε τους τη συσκευασία των σκληρών καψακίων και αυτό το φύλλο οδηγιών. Μπορεί να απαιτηθεί φαρμακευτική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Nilotinib Accord

Εάν παραλείψετε να πάρετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση όπως έχει προγραμματιστεί. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το σκληρό καψάκιο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Nilotinib Accord

Μην σταματήσετε να παίρνετε το αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας συστήσει ο γιατρός να το κάνετε. Η διακοπή του Nilotinib Accord χωρίς τη σύσταση του γιατρού σας σας θέτει σε κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου σας με πιθανώς επικίνδυνες για τη ζωή σας συνέπειες, βεβαιωθείτε ότι θα συζητήσετε με τον γιατρό, τον νοσοκόμο και/ή τον φαρμακοποιό εάν σκέφτεστε να διακόψετε το Nilotinib Accord.

Εάν ο γιατρός σας συστήσει να διακόψετε τη θεραπεία με Nilotinib Accord

Ο γιατρός σας θα αξιολογεί τακτικά τη θεραπεία σας με ένα συγκεκριμένο διαγνωστικό τεστ και θα αποφασίσει αν θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο. Αν σας πει να διακόψετε το Nilotinib Accord, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να παρακολουθεί προσεκτικά τη ΧΜΛ σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή του Nilotinib Accord και μπορεί να σας πει να ξαναρχίσετε το Nilotinib Accord εάν η κατάστασή σας δείχνει ότι αυτό είναι απαραίτητο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι

ήπιας ή μέτριας βαρύτητας και γενικά εξαφανίζονται μετά από μερικές ημέρες έως λίγες εβδομάδες της θεραπείας.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

- σημεία μυοσκελετικού πόνου: πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες
- σημεία καρδιακών διαταραχών: πόνος ή δυσφορία στο στήθος, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (γρήγορος ή αργός), αίσθημα παλμών (αίσθηση γρήγορου καρδιακού παλμού), λιποθυμία, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, της γλώσσας ή του δέρματος)
- σημεία απόφραξης αρτηρίας: πόνος, δυσφορία, αδυναμία ή κράμπες στους μύες των ποδιών, που μπορεί να οφείλονται σε μειωμένη ροή αίματος, έλκη στα πόδια ή στα χέρια που επουλώνονται αργά ή καθόλου και αισθητές αλλαγές στο χρώμα (μπλε ή ωχρότητα) ή θερμοκρασία (ψύξη) του προσβεβλημένου ποδιού, χεριού, δακτύλων των ποδιών ή δακτύλων των χεριών
- σημεία υπολειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος: αύξηση βάρους, κόπωση, απώλεια μαλλιών, μυϊκή αδυναμία, αίσθημα κρύου
- σημεία υπερλειτουργίας θυρεοειδούς αδένος: γρήγορος καρδιακός παλμός, διογκωμένα μάτια, απώλεια βάρους, πρήξιμο στο μπροστινό μέρος του λαιμού
- σημεία διαταραχών των νεφρών ή του ουροποιητικού συστήματος: δίψα, ξηρό δέρμα, ευερεθιστότητα, σκούρα ούρα, μειωμένη παραγωγή ούρων, δυσκολία και πόνος κατά την ούρηση, υπερβολική αίσθηση ανάγκης για ούρηση, αίμα στα ούρα, μη φυσιολογικό χρώμα ούρων
- σημεία υψηλού επιπέδου σακχάρου στο αίμα: υπερβολική δίψα, υψηλή παραγωγή ούρων, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, κόπωση
- σημεία ιλίγγου: ζάλη ή αίσθημα περιστροφής
- σημεία παγκρεατίτιδας: έντονο άνω (μέσο ή αριστερό) κοιλιακό άλγος
- σημεία δερματικών διαταραχών: επώδυνα κόκκινα εξογκώματα, πόνος στο δέρμα, κοκκίνισμα δέρματος, ξεφλούδισμα ή φουσκάλες
- σημεία κατακράτησης νερού: ταχεία αύξηση βάρους, πρήξιμο χεριών, αστραγάλων, ποδιών ή προσώπου
- σημεία ημικρανίας: έντονος πονοκέφαλος που συχνά συνοδεύεται από ναυτία, έμετο και ευαισθησία στο φως
- σημεία αιματολογικών διαταραχών: πυρετός, εύκολοι μώλωπες ή ανεξήγητη αιμορραγία, σοβαρές ή συχνές λοιμώξεις, ανεξήγητη αδυναμία
- σημεία φλεβικής θρόμβωσης: οίδημα και πόνος σε ένα μέρος του σώματος
- σημεία διαταραχών του νευρικού συστήματος: αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, δυσκολία στην ομιλία, έντονος πονοκέφαλος, το να βλέπετε, να αισθάνεστε ή να ακούτε πράγματα που δεν υπάρχουν, αλλαγές στην όραση, απώλεια συνείδησης, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, τρόμος, αίσθημα μυρμηγκιάσματος, πόνος ή μούδιασμα στα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών
- σημεία πνευμονικών διαταραχών: δυσκολία στην αναπνοή ή επώδυνη αναπνοή, βήχας, συριγμός με ή χωρίς πυρετό, πρήξιμο των πελμάτων ή των ποδιών
- σημεία γαστρεντερικών διαταραχών: κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος με αίμα, μαύρα ή αιματηρά κόπρανα, δυσκοιλιότητα, καούρα, παλινδρόμηση οξέος στομάχου, πρησμένη κοιλιά
- σημεία ηπατικών διαταραχών: κίτρινο δέρμα και μάτια, ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα
- σημεία ηπατικής λοίμωξης: υποτροπή (επανενεργοποίηση λοίμωξης από ηπατίτιδα Β)
- σημεία οφθαλμικών διαταραχών: διαταραχές της όρασης, συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης, διπλής όρασης ή αντίληπτών λάμψεων φωτός, μειωμένη ευκρίνεια ή απώλεια όρασης, αίμα στα μάτια, αυξημένη ευαισθησία των ματιών στο φως, πόνος στα μάτια, ερυθρότητα, κνησμός ή ερεθισμός, ξηρότητα στο μάτι, πρήξιμο ή φαγούρα στα βλέφαρα
- σημεία ηλεκτρολυτικής ανισορροπίας: ναυτία, δύσπνοια, ακανόνιστος καρδιακός παλμός, θόλωση ούρων, κούραση ή/και ενόχληση στις αρθρώσεις που σχετίζονται με μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων (όπως υψηλά επίπεδα καλίου, ουρικού οξέος και φωσφόρου και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου)

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- διάρροια
- πονοκέφαλος
- έλλειψη ενέργειας
- μυϊκός πόνος
- κνησμός, εξάνθημα
- ναυτία
- δυσκοιλιότητα
- απώλεια μαλλιών
- εμετός
- πόνος στα άκρα, πόνος στα κόκκαλα και πόνος στη σπονδυλική στήλη κατά τη διακοπή της θεραπείας με Nilotinib Accord
- καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους
- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου πονόλαιμου και καταρροής ή βουλωμένης μύτης, φτέρνισμα
- χαμηλό επίπεδο αιμοσφαιρίων (ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια) ή αιμοσφαιρίνης
- υψηλά επίπεδα λιπάσης στο αίμα (λειτουργία του παγκρέατος)
- υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα (ηπατική λειτουργία)
- υψηλά επίπεδα αμινοτρανσφερασών αλανίνης (ηπατικά ένζυμα) στο αίμα

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- πνευμονία
- κοιλιακός πόνος, στομαχική δυσφορία μετά από τα γεύματα, μετεωρισμός πρήξιμο της κοιλιάς ή τυμπανισμός
- πόνος στα κόκκαλα, μυϊκοί σπασμοί
- πόνος (περιλαμβάνει πόνο στον αυχένα)
- ξηροδερμία, ακμή, μειωμένη ευαισθησία δέρματος
- μείωση ή αύξηση του σωματικού βάρους
- αϋπνία, κατάθλιψη, άγχος
- νυκτερινοί ιδρώτες, υπερβολική εφίδρωση
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- αιμορραγία της μύτης
- σημεία ουρικής αρθρίτιδας: επώδυνες και πρησμένες αρθρώσεις
- αδυναμία επίτευξης ή διατήρησης στύσης
- συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη
- πονόλαιμος
- βρογχίτιδα
- πόνος στο αυτί, θόρυβοι ακοής (π.χ. κουδούνισμα, βουητό) στα αυτιά χωρίς εξωτερική πηγή (ονομάζονται επίσης εμβοές)
- αιμορροΐδες
- βαριές περιόδους
- φαγούρα στους θύλακες των τριχών
- στοματική ή κολπική μυκητίαση
- σημεία επιπεφυκίτιδας: εκκρίσεις από το μάτι με κνησμό, ερυθρότητα και πρήξιμο
- ερεθισμός των ματιών, κόκκινα μάτια
- σημεία υπέρτασης: υψηλή αρτηριακή πίεση, πονοκέφαλος, ζάλη
- έξαψη
- σημεία περιφερικής αποφρακτικής νόσου των αρτηριών: πόνος, δυσφορία, αδυναμία ή κράμπες στους μύες των ποδιών, που μπορεί να οφείλονται σε μειωμένη ροή αίματος, έλκη στα πόδια ή στα χέρια που επουλώνονται αργά ή καθόλου και αισθητές αλλαγές στο χρώμα (μπλε ή ωχρότητα) ή θερμοκρασία (ψύξη) των ποδιών ή των χεριών (πιθανές ενδείξεις φραγμένης αρτηρίας στο προσβεβλημένο πόδι, χέρι, δάχτυλα ποδιών ή χεριών)

- λαχάνιασμα (ονομάζεται επίσης δύσπνοια)
- στοματικές πληγές με φλεγμονή των ούλων (ονομάζεται επίσης στοματίτιδα)
- υψηλά επίπεδα αμυλάσης στο αίμα (λειτουργία παγκρέατος)
- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα (νεφρική λειτουργία)
- υψηλά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης ή κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα
- υψηλά επίπεδα ασπαρτικών αμινοτρανσφερασών στο αίμα (ηπατικά ένζυμα)
- υψηλά επίπεδα γ-γλουταμυλοτρανσφερασών στο αίμα (ηπατικά ένζυμα)
- σημεία λευκοπενίας ή ουδετεροπενίας: χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων
- αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου, καλίου, νατρίου, ασβεστίου ή φωσφόρου στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα καλίου, ασβεστίου ή φωσφόρου στο αίμα
- υψηλά επίπεδα λιπών στο αίμα (συμπεριλαμβανομένης της χοληστερόλης)
- υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι όχι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- αλλεργία (υπερευαισθησία στο Nilotinib Accord)
- ξηροστομία
- πόνος στο στήθος
- πόνος ή ενόχληση στο πλάι του σώματος
- αυξημένη όρεξη
- διόγκωση των μαστών στους άνδρες
- λοίμωξη από ερπητοϊό
- δυσκαμψία στους μύς και στις αρθρώσεις, διόγκωση άρθρωσης
- αίσθηση αλλαγής της θερμοκρασίας του σώματος (περιλαμβανομένης της αίσθησης ζέστης και της αίσθησης κρύου)
- διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης
- συχνή παραγωγή ούρων
- σημεία φλεγμονής του βλεννογόνου του στομάχου: κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια, φούσκωμα της κοιλιάς
- απώλεια μνήμης
- δερματική κύστη, λέπτυνση ή πάχυνση του δέρματος, πάχυνση της εξωτερικής στοιβάδας του δέρματος, αποχρωματισμός δέρματος
- σημεία ψωρίασης: πεπαχυσμένες κηλίδες από κόκκινο/ασημί δέρμα
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο φως
- δυσκολία στην ακοή
- φλεγμονή των αρθρώσεων
- ακράτεια ούρων
- φλεγμονή του εντέρου (ονομάζεται επίσης εντεροκολίτιδα)
- απόστημα πρωκτού
- οίδημα θηλής
- συμπτώματα συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (μια ακατανίκητη παρόρμηση για κίνηση ενός μέρους του σώματος, συνήθως ποδιού που συνοδεύεται από αισθήματα δυσφορίας)
- σημεία σήψης: πυρετός, πόνος στο στήθος, μεγαλύτερος/αυξημένος καρδιακός ρυθμός, δύσπνοια ή γρήγορη αναπνοή
- δερματική λοίμωξη (υποδόριο απόστημα)
- κονδυλώματα του δέρματος
- αύξηση σε συγκεκριμένους τύπους λευκών αιμοσφαιρίων (που ονομάζονται ηωσινόφιλα)
- σημεία λεμφοπενίας: χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων
- υψηλά επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης στο αίμα (μια ορμόνη που ρυθμίζει τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου)
- υψηλά επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης στο αίμα (ένα ένζυμο)
- σημεία χαμηλού επιπέδου σακχάρου στο αίμα: ναυτία, εφίδρωση, αδυναμία, ζάλη, τρόμος, πονοκέφαλος
- αφυδάτωση
- μη φυσιολογικό επίπεδο λίπους στο αίμα
- ακούσιο τρέμουλο (ονομάζεται επίσης τρόμος)

- δυσκολία συγκέντρωσης
- δυσάρεστο και μη φυσιολογικό αίσθημα στην επαφή (ονομάζεται επίσης δυσαισθησία)
- κούραση (ονομάζεται επίσης κόπωση)
- αίσθημα μούδιασματος ή μυρμήγκιασμα στα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών (ονομάζεται επίσης περιφερική νευροπάθεια)
- παράλυση οποιουδήποτε μυός του προσώπου
- κόκκινη κηλίδα στο λευκό του ματιού που προκαλείται από σπασμένα αιμοφόρα αγγεία (ονομάζεται επίσης αιμορραγία του επιπεφυκότα)
- αίμα στα μάτια (ονομάζεται επίσης αιμορραγία στα μάτια)
- ερεθισμός των ματιών
- σημεία καρδιακής προσβολής (ονομάζεται επίσης έμφραγμα του μυοκαρδίου): ξαφνικός και έντονος πόνος στο στήθος, κόπωση, ακανόνιστος καρδιακός παλμός
- σημεία καρδιακού φυσήματος: κόπωση, δυσφορία στο στήθος, ζάλη, πόνος στο στήθος, αίσθημα παλμών
- μυκητιασική λοίμωξη των ποδιών
- σημεία καρδιακής ανεπάρκειας: δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή κατά την κατάκλιση, πρήξιμο των αστραγάλων ή των ποδιών
- πόνος πίσω από το στήρνο (ονομάζεται επίσης περικαρδίτιδα)
- σημεία υπερτασικής κρίσης: έντονος πονοκέφαλος, ζάλη, ναυτία
- πόνος και αδυναμία στα πόδια που προκαλούνται από το περπάτημα (ονομάζεται επίσης διαλείπουσα χωλότητα)
- σημεία στένωσης των αρτηριών των άκρων: πιθανή υψηλή αρτηριακή πίεση, επώδυνες κράμπες στον έναν ή και στους δύο γοφούς, τους μηρούς ή τους μύες της γάμπας μετά από ορισμένες δραστηριότητες όπως το περπάτημα ή το ανέβασμα σκαλοπατιών, μούδιασμα ή αδυναμία στα πόδια
- μώλωπες (όταν δεν έχετε χτυπήσει)
- εναποθέσεις λίπους στις αρτηρίες που μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη (ονομάζεται επίσης αρτηριοσκλήρωση)
- σημεία χαμηλής αρτηριακής πίεσης (ονομάζεται επίσης υπόταση): ζαλάδα, ζάλη ή λιποθυμία
- σημεία πνευμονικού οιδήματος: δύσπνοια
- σημεία υπεζωκοτικής συλλογής: συλλογή υγρού μεταξύ των στρωμάτων του ιστού που καλύπτουν τους πνεύμονες και την κοιλότητα του θώρακα (η οποία, εάν είναι σοβαρή, μπορεί να μειώσει την ικανότητα της καρδιάς να αντλεί αίμα), πόνος στο στήθος, βήχας, λόξυγγας, γρήγορη αναπνοή
- σημεία διάμεσης πνευμονοπάθειας: βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, επώδυνη αναπνοή
- σημεία πλευριτικού πόνου: πόνος στο στήθος
- σημεία πλευρίτιδας: βήχας, επώδυνη αναπνοή
- βραχνή φωνή
- σημεία πνευμονικής υπέρτασης: υψηλή αρτηριακή πίεση στις αρτηρίες των πνευμόνων
- συριγμός
- ευαίσθητα δόντια
- σημεία φλεγμονής (ονομάζεται επίσης ουλίτιδα): αιμορραγία των ούλων, ευαίσθητα ή διογκωμένα ούλα
- υψηλά επίπεδα ουρίας στο αίμα (νεφρική λειτουργία)
- αλλαγή στις πρωτεΐνες του αίματος (χαμηλά επίπεδα σφαιρινών ή παρουσία παραπρωτεΐνης)
- υψηλά επίπεδα μη συζευγμένης χολερυθρίνης στο αίμα
- υψηλά επίπεδα τροπονινών στο αίμα

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- ερυθρότητα ή/και πρήξιμο και πιθανών ξεφλούδισμα στις παλάμες και τα πέλματα (ονομάζεται σύνδρομο χεριού-πέλματος)
- κονδυλώματα στο στόμα
- αίσθημα σκλήρυνσης ή ακαμψίας των μαστών
- φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένος (ονομάζεται επίσης θυρεοειδίτιδα)
- διαταραγμένη ή καταθλιπτική διάθεση

- σημεία δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού: πόνος στα οστά και στις αρθρώσεις, υπερβολική ούρηση, κοιλιακό άλγος, αδυναμία, κόπωση
- σημεία στένωσης των αρτηριών στον εγκέφαλο: μερική ή ολική απώλεια όρασης και των δύο ματιών, διπλή όραση, ίλιγγος (αίσθημα περιστροφής), μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα, απώλεια συντονισμού, ζάλη ή σύγχυση
- εγκεφαλικό οίδημα (πιθανός πονοκέφαλος ή/και αλλαγές στην νοητική κατάσταση)
- σημεία οπτικής νευρίτιδας: θαμπή όραση, απώλεια όρασης
- σημεία καρδιακής δυσλειτουργίας (μειωμένο κλάσμα εξώθησης): κόπωση, δυσφορία στο στήθος, ζαλάδα, πόνος, αίσθημα παλμών
- χαμηλό ή υψηλό επίπεδο ινσουλίνης στο αίμα (μια ορμόνη που ρυθμίζει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα)
- χαμηλά επίπεδα C πεπτιδίου ινσουλίνης στο αίμα (λειτουργία παγκρέατος)
- αιφνίδιος θάνατος

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- σημεία καρδιακής δυσλειτουργίας (κοιλιακή δυσλειτουργία): δύσπνοια, κόπωση σε ηρεμία, ακανόνιστος καρδιακός παλμός, δυσφορία στο στήθος, ζάλη, πόνος, αίσθημα παλμών, υπερβολική ούρηση, πρήξιμο στα πόδια, τους αστραγάλους και την κοιλιά.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Nilotinib Accord

- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης
- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία φθοράς.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Nilotinib Accord

- Η δραστική ουσία είναι η νιλοτινίμπη.
- Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg, 150 mg και 200 mg nilotinib. Τα άλλα συστατικά είναι:
Περιεχόμενο του καψακίου: Μονοϋδρική λακτόζη, κροσποβιδόνη, πολυσορβικό 80+, αργιλομεταπυριτικό μαγνήσιο, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο
Περίβλημα του καψακίου (για τα 50 mg και τα 150 mg): Ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Περίβλημα του καψακίου (για τα 200 mg): Ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Μελάνι εκτύπωσης (για τα 200 mg): Κόμμεα λάκκας (E904), προπυλενογλυκόλη, υδροξείδιο του νατρίου, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ποβιδόνη, ερυθρό Allura red AC (E129).
Βλ. παράγραφο 2 «Το Nilotinib Accord περιέχει λακτόζη, κάλιο και ερυθρό Allura red AC».

Εμφάνιση του Nilotinib Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Nilotinib Accord 50 mg παρέχεται ως σκληρά καψάκια. Σκληρά καψάκια ζελατίνης μεγέθους «4» (μήκους περίπου 14 mm) με κόκκινο αδιαφανές καπάκι και ανοικτού κίτρινου χρώματος αδιαφανές σώμα, με εντυπωμένη με μαύρο μελάνι στο καπάκι την ένδειξη «SML» και στο σώμα την ένδειξη «39», τα οποία περιέχουν υπόλευκη έως γκρίζα κοκκώδη κόνι.

Το Nilotinib Accord 150 mg παρέχεται ως σκληρά καψάκια. Σκληρά καψάκια ζελατίνης μεγέθους «1» (μήκους περίπου 19 mm) με κόκκινο αδιαφανές καπάκι και κόκκινου χρώματος αδιαφανές σώμα, με εντυπωμένη με μαύρο μελάνι στο καπάκι την ένδειξη «SML» και στο σώμα την ένδειξη «26», τα οποία περιέχουν υπόλευκη έως γκρίζα κοκκώδη κόνι.

Το Nilotinib Accord 200 mg παρέχεται ως σκληρά καψάκια. Σκληρά καψάκια ζελατίνης μεγέθους «0» (μήκους περίπου 21 mm) με ανοιχτό κίτρινο αδιαφανές καπάκι και ανοικτού κίτρινου χρώματος αδιαφανές σώμα, με εντυπωμένη με κόκκινο μελάνι στο καπάκι την ένδειξη «SML» και στο σώμα την ένδειξη «27», τα οποία περιέχουν υπόλευκη έως γκρίζα κοκκώδη κόνι.

Τα Nilotinib Accord 50 mg σκληρά καψάκια διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 40 σκληρά καψάκια και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 120 σκληρά καψάκια (αποτελούνται από 3 κουτιά το καθένα από τα οποία περιέχει 40 σκληρά καψάκια) ή διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης των 40×1 σκληρών καψακίων και σε πολυσυσκευασίες των 120×1 σκληρών καψακίων (αποτελούνται από 3 κουτιά το καθένα από τα οποία περιέχει 40×1 σκληρά καψάκια).

Τα Nilotinib Accord 150 mg και 200 mg σκληρά καψάκια διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 28 ή 40 σκληρά καψάκια και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 112 σκληρά καψάκια (αποτελούνται από 4 κουτιά το καθένα από τα οποία περιέχει 28 σκληρά καψάκια), 120 σκληρά καψάκια (αποτελούνται από 3 κουτιά καθένα από τα οποία περιέχει 40 σκληρά καψάκια) ή 392 σκληρά καψάκια (αποτελούνται από 14 κουτιά καθένα από τα οποία περιέχει 28 σκληρά καψάκια) ή διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης των 28×1 ή των 40×1 σκληρών καψακίων και σε πολυσυσκευασίες των 112×1 σκληρών καψακίων (αποτελούνται από 4 κουτιά το καθένα από τα οποία περιέχει 28×1 σκληρά καψάκια), των 120×1 σκληρών καψακίων (αποτελούνται από 3 κουτιά το καθένα από τα οποία περιέχει 40×1 σκληρά καψάκια) ή των 392×1 σκληρών καψακίων (αποτελούνται από 14 κουτιά το καθένα από τα οποία περιέχει 28×1 σκληρά καψάκια).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomińska 50, 95-200,
Pabianice, Πολωνία

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, Αυστρία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/YYYY}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.