

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nilotinib Accord 50 mg kõvakapslid
Nilotinib Accord 150 mg kõvakapslid
Nilotinib Accord 200 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Nilotinib Accord 50 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg nilotiniibi (*nilotinibum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab ligikaudu 40 mg laktoosi (monohüdraadina).

Nilotinib Accord 150 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg nilotiniibi (*nilotinibum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab ligikaudu 120 mg laktoosi (monohüdraadina).

Nilotinib Accord 200 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg nilotiniibi (*nilotinibum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab 160 mg laktoosi (monohüdraadina) ja võlupunast AC.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Nilotinib Accord 50 mg kõvakapslid

Suurus 4 (ligikaudu 14 mm pikkune) želatiinist kõvakapsel, millel on punane läbipaistmatu kapslikaas ja helekollane läbipaistmatu kapslikorpus, mille kaanele on musta tindiga trükitud „SML” ja valkjat kuni halli granuleeritud pulbrit sisaldavale kapslikorpusele „39”.

Nilotinib Accord 150 mg kõvakapslid

Suurus 1 (ligikaudu 19 mm pikkune) želatiinist kõvakapsel, millel on punane läbipaistmatu kapslikaas ja punane läbipaistmatu kapslikorpus, mille kaanele on musta tindiga trükitud „SML” ja valkjat kuni halli granuleeritud pulbrit sisaldavale kapslikorpusele „26”.

Nilotinib Accord 200 mg kõvakapslid

Suurus 0 (ligikaudu 21 mm pikkune) želatiinist kõvakapsel, millel on helekollane läbipaistmatu kapslikaas ja helekollane läbipaistmatu kapslikeha, mille kaanele on punase tindiga trükitud „SML” ja valkjat kuni halli granuleeritud pulbrit sisaldavale kapslikorpusele „27”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nilotinib Accord on näidustatud:

- täiskasvanute ja laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoompositiivne krooniline müeloidne leukeemia (KML) kroonilises faasis;
- kroonilises faasis ja aktseleratsioonifaasis Philadelphia kromosoompositiivse KML raviks täiskasvanutel, kellel esineb resistentsus või talumatus eelneva ravi (sh imatiniib) suhtes. Efektivsuse kohta blastse kriisiga KML patsientidel andmed puuduvad;
- kroonilises faasis Philadelphia kromosoompositiivse KML raviks lastel, kellel esineb resistentsus või talumatus eelneva ravi (sh imatiniib) suhtes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama KML patsientide diagnoosi- ja ravikogemusega arst.

Annustamine

Ravi tuleb jätkata senikaua, kui täheldatakse kliinilist kasu või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Kui annus jääb vahele, ei tohi patsient võtta lisaannust, vaid peab võtma tavapärase ettenähtud järgmise annuse.

Täiskasvanud patsiendid, kellel on Philadelphia kromosoompositiivne KML

Soovitatav annus on:

- 300 mg kaks korda ööpäevas esmakordselt diagnoositud kroonilises faasis KML-ga patsientidele,
- 400 mg kaks korda ööpäevas imatiniibi resistentsuse või talumatusega patsientidele, kellel esineb krooniline või aktseleratsioonifaasis KML.

Lapsed, kellel on Philadelphia kromosoompositiivne KML

Lastel on annustamine individualiseeritud ja põhineb kehapindalal (mg/m^2). Nilotiniibi soovitatav annus on $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ kaks korda ööpäevas, ümardatuna lähima 50 mg annuseni (kuni maksimaalse üksikannuseni 400 mg) (vt tabel 1). Soovitud annuse saavutamiseks võib kombineerida nilotiniibi erinevaid tugevusi.

Alla 2 aasta vanuste laste ravikogemus puudub. Puuduvad andmed esmasjuhtude ravi kohta alla 10-aastastel lastel; imatiniibi resistentsuse või talumatusega alla 6-aastaste laste kohta on andmeid piiratud hulgal.

Tabel 1 Nilotiniibi $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ kaks korda ööpäevas annustamisskeem lastel

Kehapindala (BSA)	Annus mg-des (kaks korda ööpäevas)
Kuni $0,32 \text{ m}^2$	50 mg
$0,33 \dots 0,54 \text{ m}^2$	100 mg
$0,55 \dots 0,76 \text{ m}^2$	150 mg
$0,77 \dots 0,97 \text{ m}^2$	200 mg
$0,98 \dots 1,19 \text{ m}^2$	250 mg
$1,20 \dots 1,41 \text{ m}^2$	300 mg
$1,42 \dots 1,63 \text{ m}^2$	350 mg
$\geq 1,64 \text{ m}^2$	400 mg

Philadelphia kromosoompositiivse KML kroonilise faasi täiskasvanud patsiendid, kes said esimese raviga nilotiniibi ja saavutasid püsiva sügava molekulaarse ravivastuse (MR4,5)

Ravi katkestamist võib kaaluda Philadelphia kromosoompositiivse (Ph+) KML kroonilise faasi täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud vähemalt 3 aastat nilotiniibi annusega 300 mg kaks korda ööpäevas ning sügav molekulaarne ravivastus on püsinud vähemalt ühe aasta vahetult enne ravi katkestamist. Nilotiniibiga ravi katkestamise võib alata KML patsientide ravikogemusega arst (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Patsientidel, kellel oli võimalik ravi nilotiniibiga katkestada, tuleb esimesel aastal igakuiselt jälgida BCR-ABL taset ning teha täisvere analüüs koos verevalemiga, seejärel teisel aastal iga 6 nädala järel ning edaspidi iga 12 nädala järel. BCR-ABL taset tuleb mõõta, kasutades kvantitatiivset diagnostilist testi, millega saab valideeritult mõõta molekulaarset ravivastust rahvusvahelisel skaalal tundlikkusega vähemalt MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ rahvusvahelisel skaalal).

Patsiendid, kellel kaob ravivabal perioodil MR4 ravivastus ($MR4=BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$ rahvusvahelisel skaalal), kuid säilib oluline molekulaarne ravivastus ($MMR=BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$ rahvusvahelisel skaalal), tuleb BCR-ABL taset jälgida 2 nädala jooksul kuni BCR-ABL tase on vahemikus MR4 kuni MR4,5.

Kui BCR-ABL tase püsib vähemalt 4 järjestikusel mõõtmisel vahemikus oluline molekulaarne ravivastus (MMR) kuni MR4, võib jätkata alge jälgimisskeemiga.

Patsiendid, kellel kaob oluline molekulaarne ravivastus, peavad ravi taas alustama 4 nädala jooksul alates ravivastuse kadumisest. Ravi tuleb alustada nilotiniibi annusega 300 mg kaks korda ööpäevas või vähendatud annusega 400 mg üks kord ööpäevas, kui patsient kasutas vähendatud annust enne ravi katkestamist.

Patsientidel, kes taas alustavad ravi nilotiniibiga, tuleb igakuiselt jälgida BCR-ABL taset kuni saavutatakse oluline molekulaarne ravivastus ning seejärel iga 12 nädala järel (vt lõik 4.4).

Philadelphia kromosoompositiivse KML kroonilise faasi täiskasvanud patsiendid, kes on saavutanud püsiva sügava molekulaarse ravivastuse (MR4,5) nilotiniibi ravi, millele eelnes imatinibi ravi

Ravi katkestamist võib kaaluda Philadelphia kromosoompositiivse (Ph+) KML kroonilise faasi täiskasvanud patsientidel, keda on ravitud vähemalt 3 aastat nilotiniibiga ning sügav molekulaarne ravivastus on püsinud vähemalt ühe aasta vältel vahetult enne ravi katkestamist. Nilotiniibiga ravi katkestamise võib alata KML patsientide ravikogemusega arst (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Patsientidel, kellel oli võimalik ravi nilotiniibiga katkestada, tuleb esimesel aastal igakuiselt jälgida BCR-ABL taset ning teha täisvere analüüs koos verevalemiga, seejärel teisel aastal iga 6 nädala järel ning edaspidi iga 12 nädala järel. BCR-ABL taset tuleb mõõta, kasutades kvantitatiivset diagnostilist testi, millega saab valideeritult mõõta molekulaarset ravivastust rahvusvahelisel skaalal tundlikkusega vähemalt MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ rahvusvahelisel skaalal).

Kinnitatud MR4 ravivastuse ($MR4=BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$ rahvusvahelisel skaalal) kadumise (kahel järjestikusel mõõtmisel vähemalt 4-nädalase vahega on näidatud MR4 ravivastuse kadumine) või olulise molekulaarse ravivastuse ($MMR=BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$ rahvusvahelisel skaalal) kadumise korral tuleb ravi taas alustada vähemalt 4 nädala jooksul pärast esmast ravivastuse kadumist. Ravi alustada nilotiniibi annusega 300 mg või 400 mg kaks korda ööpäevas. Patsientidel, kes taas alustavad ravi nilotiniibiga, tuleb igakuiselt jälgida BCR-ABL taset kuni saavutatakse oluline molekulaarne ravivastus või MR4 ravivastus ning seejärel iga 12 nädala järel (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamine või muutmine

Hematoloogilise toksilisuse (neutropeenia, trombotsütopeenia) tekkimisel, mis ei ole seotud põhihaiguse leukeemiaga, võib olla vaja nilotiniibiga ravi ajutiselt katkestada ja/või annust vähendada (vt tabel 2).

Tabel 2 Annuse kohandamine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral

Täiskasvanud patsientidel KML kroonilise faasi esmasjuhtude korral 300 mg kaks korda ööpäevas ja imatiniibi resistentsuse või talumatusega KML kroonilise faasi puhul 400 mg kaks korda ööpäevas	ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv < $50 \times 10^9/l$	1. Ravi nilotiniibiga tuleb katkestada ja jälgida tuleb vererakkude arvu. 2. Ravi tuleb taas alustada 2 nädala jooksul varasemas annuses, kui ANC on > $1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv > $50 \times 10^9/l$. 3. Kui vererakkude arv püsib madal, võib olla vaja vähendada annust 400 mg-ni üks kord ööpäevas.
Täiskasvanud patsientidel imatiniibi resistentsuse või – talumatuse korral KML aktseleratsioonifaasis 400 mg kaks korda ööpäevas	ANC* < $0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv < $10 \times 10^9/l$	1. Ravi nilotiniibiga tuleb katkestada ja jälgida tuleb vererakkude arvu. 2. Ravi tuleb taas alustada 2 nädala jooksul varasemas annuses, kui ANC on > $1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv > $20 \times 10^9/l$. 3. Kui vererakkude arv püsib madal, võib olla vaja vähendada annust 400 mg-ni üks kord ööpäevas.
Lastel KML kroonilise faasi esmasjuhtude korral 230 mg/m ² kaks korda ööpäevas ja imatiniibi resistentsuse või talumatusega KML kroonilise faasi puhul 230 mg/m ² kaks korda ööpäevas	ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv < $50 \times 10^9/l$	1. Ravi nilotiniibiga tuleb katkestada ja jälgida tuleb vererakkude arvu. 2. Ravi tuleb taas alustada 2 nädala jooksul varasemas annuses, kui ANC on > $1,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv > $75 \times 10^9/l$. 3. Kui vererakkude arv püsib madal, võib olla vaja vähendada annust 230 mg/m²-ni üks kord ööpäevas. 4. Kui kõrvaltoime tekib pärast annuse vähendamist, kaaluda ravi lõpetamist.

*ANC = neutrofiilide absoluutarv

Kliiniliselt olulise mõõduka või raske mittehematoloogilise toksilisuse tekkimisel tuleb ravi katkestada ning patsiente tuleb vastavalt jälgida ja ravida. Kui varasem annus oli 300 mg kaks korda ööpäevas KML kroonilise faasi esmasjuhuga täiskasvanul või 400 mg kaks korda ööpäevas imatiniibi resistentsuse või talumatusega KML kroonilise või aktseleratsioonifaasi puhul täiskasvanud patsientidel või 230 mg/m² kaks korda ööpäevas lastel, võib ravi taas alustada annuses 400 mg üks kord ööpäevas täiskasvanud patsientidel või 230 mg/m² üks kord ööpäevas lastel pärast toksilisuse taandumist. Kui varasem annus oli täiskasvanud patsientidel 400 mg üks kord ööpäevas või lastel 230 mg/m² üks kord ööpäevas, tuleb ravi lõpetada. Kliinilise näidustuse korral tuleb kaaluda annuse suurendamist esialgse annuseni - kuni 300 mg kaks korda ööpäevas KML kroonilise faasi esmasjuhtude puhul täiskasvanutel või kuni 400 mg kaks korda ööpäevas imatiniibi resistentsusega või talumatusega täiskasvanud patsientidel, kellel on diagnoositud kroonilises või aktseleratsioonifaasis KML, või kuni 230 mg/m² kaks korda ööpäevas lastel.

Seerumi lipaasisalduse suurenemine: 3...4. astme seerumi lipaasisalduse suurenemise korral tuleb täiskasvanud patsientidel annust vähendada 400 mg-ni üks kord ööpäevas või ravi katkestada. Lastel tuleb ravi katkestada, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 1. astmeni. Seejärel, kui varasem annus oli 230 mg/m² kaks korda ööpäevas, võib ravi taas alustada annusega 230 mg/m² üks kord ööpäevas. Kui varasem annus oli 230 mg/m² üks kord ööpäevas, tuleb ravi lõpetada. Seerumi lipaasisaldust tuleb kontrollida igakuiselt või vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.4).

Bilirubiinisalduse ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine: 3...4. astme bilirubiinisalduse ja maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemise korral tuleb täiskasvanud patsientidel annust vähendada 400 mg-ni üks kord ööpäevas või ravi katkestada. ≥ 2 . astme bilirubiinisalduse suurenemise või ≥ 3 . astme maksaensüümide aktiivsuse suurenemise korral lastel tuleb ravi katkestada, kuni väärtused on taandunud ≤ 1 . astmeni. Seejärel, kui varasem annus oli 230 mg/m² kaks korda ööpäevas, võib ravi taasalustada annusega 230 mg/m² üks kord ööpäevas. Kui varasem annus oli 230 mg/m² üks kord ööpäevas ja väärtuste taandumine ≤ 1 . astmeni kestab kauem kui 28 päeva, tuleb ravi lõpetada. Bilirubiinisaldust ja maksaensüümide aktiivsust tuleb kontrollida igakuiselt või vastavalt kliinilisele näidustusele.

Patsientide erirühmad

Eakad

Ligikaudu 12% III faasi uuringus osalenud esmakordselt diagnoositud kroonilises faasis KML-ga patsientidest ja ligikaudu 30% II faasi uuringus osalenud patsientidest, kellel esines imatiniibi resistentsus või talumatus kroonilises või aktseleratsioonifaasis KML korral, olid 65-aastased või vanemad. ≥ 65 -aastaste patsientide ja 18...65-aastaste täiskasvanute vahel ei esinenud suuri erinevusi ravimi ohutuse ja efektiivsuse osas.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud.

Kuna nilotiniibi ja tema metaboliidid ei eritu neerude kaudu, ei ole neerukahjustusega patsientidel oodata üldkliirensi langust.

Maksakahjustus

Maksakahjustusel on mõõdukas mõju nilotiniibi farmakokineetikale. Maksakahjustusega patsientidel ei peeta annuse kohandamist vajalikuks. Siiski tuleb maksakahjustusega patsiente ravida ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Südamehäired

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud ravile allumatu või väljendunud südamehaigusega (nt hiljuti põetud müokardiinfarkt, kongestiivne südamepuudulikkus, ebastabiilne stenokardia või kliiniliselt oluline bradükardia) patsiente. Südamehäiretega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Ravi ajal nilotiniibiga on teatatud seerumi üldkolesteroolitaseme tõusust (vt lõik 4.4).

Lipiididesisaldust tuleb määrata enne ravi alustamist nilotiniibiga, hinnata 3. ja 6. kuul pärast ravi alustamist ning vähemalt iga-aastaselt pikaajalise ravi korral.

Ravi ajal nilotiniibiga on teatatud vere glükoosisisalduse tõusust (vt lõik 4.4). Vere glükoosisisaldust tuleb hinnata enne ravi alustamist nilotiniibiga ning jälgida ravi ajal.

Lapsed

Nilotiniibi ohutus ja efektiivsus on tõestatud 2 kuni alla 18 aasta vanustel lastel, kellel on kroonilises faasis Philadelphia kromosoompositiivne KML (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2). Puudub kogemus alla 2 aasta vanuste lastega või lastega, kellel on aktseleratsioonifaasis või blastses kriisis Philadelphia kromosoompositiivne KML. Esmasjuhtude ravi kohta alla 10-aastastel lastel andmed puuduvad ning imatiniibi resistentsuse või talumatusega alla 6-aastaste laste kohta on andmeid piiratud hulgal.

Manustamisviis

Nilotinib Accord'i tuleb võtta kaks korda ööpäevas ligikaudu iga 12 tunni tagant, ravimit ei tohi võtta koos toiduga. Kõvakapslid tuleb neelata tervelt koos veega. Süüa ei tohi 2 tundi enne ja vähemalt 1 tund pärast annuse manustamist.

Patsientidele, kes ei ole võimelised kõvakapsleid neelama, võib iga kõvakapsli sisu segada ühe teelusikataie õunapüreega, mis tuleb viivitamatult alla neelata. Ühe kõvakapsli sisu segamiseks ei ole

lubatud võtta rohkem kui üks teelusikatäis öunapüreed ning kasutada ei tohi mitte ühtegi teist toiduainet peale öunapüree (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

Nilotiniibi ravi seostatakse (*National Cancer Institute* (USA) üldise toksilisuse kriteeriumite 3. ja 4. raskusastme) trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia tekkega. Sagedamini esineb neid patsientidel, kellel on resistentsus või talumatus imatiniibi suhtes, eriti aktseleratsioonifaasis KML korral. Täisvere analüüs tuleb teha iga kahe nädala järel esimesel kahel kuul ning seejärel kord kuus või vastavalt kliinilisele vajadusele. Müelosupressioon oli üldiselt pöörduv ning taandus enamasti nilotiniibiga ravi ajutise katkestamise või annuse vähendamise järgselt (vt lõik 4.2).

QT-intervalli pikenemine

On tõestatud, et täiskasvanutel ja lastel pikendab nilotiniib kontsentratsioonist sõltuvalt südamevatsakeste repolarisatsiooni, mida mõõdetakse QT-intervalli järgi EKG-l.

III faasi uuringus, kus osalesid esmakordselt diagnoositud kroonilise KML-ga patsiendid, kes võtsid 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas, oli ajalise keskmise QTcF-intervalli muutus algväärtusest tasakaalukontsentratsiooni faasis 6 msek. Ühelgi patsiendil ei olnud QTcF > 480 msek. Ühtegi *torsade de pointes* episoodi ei täheldatud.

II faasi uuringus, kus osalesid kroonilises või aktseleratsioonifaasis KML patsiendid, kes võtsid 400 mg kaks korda ööpäevas ning olid imatiniibi suhtes resistentsed või ei talunud seda, oli ajalise keskmise QTcF-intervalli muutus algväärtusest tasakaalukontsentratsiooni faasis vastavalt 5 ja 8 msek. Vähem kui 1% nendest patsientidest oli QTcF > 500 msek. Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud *torsade de pointes* episoodi.

Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus, kus saavutatud ekspositsiooni väärtused olid võrreldavad patsientidel täheldatud väärtustega, oli ajaline keskmine platseebo-lahutatud QTcF muutus algväärtusest 7 msek (CI ± 4 msek). Ühelgi isikul ei olnud QTcF > 450 msek. Lisaks ei täheldatud uuringu läbiviimise käigus kliiniliselt olulisi rütmihäireid. Iseäranis ei täheldatud *torsade de pointes* episoodi (mööduvaid või püsivaid).

QT-intervalli oluline pikenemine võib tekkida juhul, kui nilotiniibi võetakse sobimatult koos tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite ja/või teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimite ja/või toiduga (vt lõik 4.5). Seda toimet võib veelgi suurendada hüpokaleemia või hüpomagneseemia esinemine. QT-intervalli pikenemine võib lõppeda surmaga.

Nilotiniibi tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb QT-intervalli pikenemine või märkimisväärne risk selle tekkeks, nagu näiteks patsiendid:

- kaasasündinud pika QT-intervalliga;
- ravile allumatu või väljendunud südamehaigusega, nagu hiljuti põetud müokardiinfarkt, kongestiivne südamepuudulikkus, ebastabiilne stenokardia või kliiniliselt oluline bradükardia;
- kes võtavad antiarütmikume või teisi QT-intervalli pikendamist põhjustavaid ravimeid.

Hoolikalt tuleb jälgida ravimi toimet QT-intervallile ning EKG on soovitatav teha enne nilotiniibiga ravi alustamist ja kliinilise näidustuse korral. Hüpokaleemia või hüpomagneseemia tuleb korrigeerida enne nilotiniibiga ravi alustamist ning patsiente tuleb selle suhtes ravi vältel perioodiliselt jälgida.

Äkksurm

Aeg-ajalt (0,1...1%) on äkksurma juhtusid kirjeldatud patsientidel, kellel esines resistentsus või talumatus imatiniibi suhtes, ning kellel olid anamneesis südamehaigus või märkimisväärsed kardiaalsed riskitegurid. Lisaks pahaloomulisele kasvajale esines sageli ka teisi kaasuvaid haigusi ning tihti kasutati samaaegselt teisi ravimpreparaate. Soodustavateks teguriteks võisid olla vatsakeste repolarisatsiooni häired. III faasi uuringus ei teatatud KML kroonilise faasi esmasjuhtude seas ühestki äkksurma juhust.

Vedelikupeetus ja turse

III faasi uuringus osalenud esmakordselt diagnoositud KML patsientidel esines aeg-ajalt (0,1...1%) ravimiga seotud vedelikupeetuse raskeid vorme, nagu pleura efusioon, kopsuturse ja perikardi efusioon. Sarnaseid juhte esines ka turuletulekujärgsetes teadetes. Ootamatut kiiret kehakaalutõusu tuleb hoolikalt uurida. Kui nilotiniibiga ravi ajal ilmnevad vedelikupeetuse tõsised nähud, tuleb etioloogiat hinnata ning patsiente vastavalt ravida (juhiseid mittemematoloogilise toksilisuse käsitlemiseks vt lõik 4.2).

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Kardiovaskulaarsetest kõrvaltoimetest teatati randomiseeritud III faasi uuringus osalenud esmakordselt diagnoositud KML patsientidel ja turuletulekujärgselt. Selles kliinilises uuringus, kus raviaja mediaanväärtus oli 60,5 kuud, olid 3...4. astme kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete hulgas perifeerne arteriaalne oklusiivne haigus (1,4% ja 1,1% vastavalt 300 mg ja 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas), isheemiline südamehaigus (2,2% ja 6,1% vastavalt 300 mg ja 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas) ja isheemilised tserebrovaskulaarsed kõrvaltoimed (1,1% ja 2,2% vastavalt 300 mg ja 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas). Patsiente tuleb nõustada otsida kohest meditsiinilist abi, kui tekivad ägedad kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete nähud või sümptomid. Nilotiniibiga ravi ajal tuleb patsientide kardiovaskulaarset seisundit hinnata ning kardiovaskulaarseid riskifaktoreid jälgida ja efektiivselt käsitleda vastavalt ravijuhistele.

Kardiovaskulaarsete riskide käsitlemiseks tuleb välja kirjutada asjakohane ravi (juhiseid mittemematoloogilise toksilisuse käsitlemiseks vt lõik 4.2).

B-hepatiidi reaktivatsioon

Esinenud on B-hepatiidi reaktiveerumist seda viirust krooniliselt kandvatel patsientidel pärast BCR-ABL-türosiinkinaasiinhibiitorite kasutamist. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri.

Enne nilotiniibiga ravi alustamist tuleb patsienti uurida HBV-infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel leitakse positiivsed B-hepatiidi seroloogilised markerid (sh aktiivse haigusega patsiendid), tuleb enne ravi alustamist konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Patsientidel, kellel HBV-infektsiooni uuring on ravi ajal positiivne, tuleb samuti konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Nilotiniibiga ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.8).

Jälgimine Ph+ KML kroonilise faasi täiskasvanud patsientide puhul, kes on saavutanud püsiva sügava molekulaarse ravivastuse

Sobivus ravi katkestamiseks

Ravi katkestamiseks on sobivad patsiendid, kellel on kindlaks tehtud tüüpiliste BCR-ABL transkriptide, e13a2/b2a2 või e14a2/b3a2, ekspresseerumine. Tüüpiliste BCR-ABL transkriptide olemasolu võimaldab määrata BCR-ABL taset, hinnata molekulaarse ravivastuse sügavust ning teha kindlaks võimalik molekulaarse ravivastuse vähenemine nilotiniibiga ravi katkestamisel.

Ravi katkestanud patsientide jälgimine

BCR-ABL taseme sage jälgimine ravi katkestamiseks sobilikel patsientidel tuleb läbi viia kvantitatiivse diagnostilise analüüsiga, millega saab valiidselt hinnata molekulaarse ravivastuse taset sensitiivsusega vähemalt MR4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\%$ rahvusvahelisel skaalal). BCR-ABL taset tuleb hinnata enne ravi katkestamist ning ravivaba perioodi ajal (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Olulise molekulaarse ravivastuse ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\%$ rahvusvahelisel skaalal) kadumise korral KML patsientidel, kes said nilotiniibi esimese või teise rea ravimina, või kinnitatud MR4 ravivastuse kadumise (kahel järjestikusel mõõtmisel vähemalt 4-nädalase vahega on näidatud MR4 ravivastuse ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\%$ rahvusvahelisel skaalal) kadumine) korral KML patsientidel, kes said nilotiniibi teise rea ravimina, tuleb ravi taasalgustada vähemalt 4 nädala jooksul pärast esmast ravivastuse kadumist. Ravivabal perioodil võib tekkida molekulaarse ravivastuse vähenemine, andmed pikaajalise mõju kohta hetkel puuduvad. Seetõttu on väga oluline võimaliku remissiooni kadumise tuvastamiseks sagedasti jälgida BCR-ABL taset ning teha täisvere analüüse koos verevalemiga (vt lõik 4.2). Kui olulist molekulaarset ravivastust ei saavutata kolme kuu jooksul pärast ravi taasalgustamist, tuleb BCR-ABL kinaasi domeeni testida mutatsiooni esinemise suhtes.

Laboratoorsed analüüsid ja jälgimine

Vere lipiidid

III faasi uuringus osalenud KML esmasjuhtudest tekkis üldkolesteroolitaseme 3...4. astme tõus 1,1% patsientidest, keda raviti 400 mg nilotiniibiga kaks korda ööpäevas; kolesteroolitaseme 3...4. astme tõusu ei täheldatud rühmas, kes said 300 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.8). Soovitav on määrata lipiididesisaldust enne ravi alustamist nilotiniibiga, hinnata 3. ja 6. kuul pärast ravi alustamist ning vähemalt iga-aastaselt pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.2). Kui on vaja kasutada HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorit (lipiididesisaldust langetav ravim), siis eelnevalt lugeda lõiku 4.5, sest teatud HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoreid metaboliseeritakse samuti CYP3A4 kaudu.

Vere glükoosisisaldus

III faasi uuringus osalenud KML esmasjuhtudest tekkis vere glükoosisisalduse 3...4. astme tõus 6,9% ja 7,2% patsientidest, keda raviti vastavalt 400 mg nilotiniibi ja 300 mg nilotiniibiga kaks korda ööpäevas. Soovitav on hinnata vere glükoosisisaldust enne nilotiniibiga ravi alustamist ning jälgida ravi ajal vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõik 4.2). Kui analüüsitulemused viitavad ravi vajadusele, tuleb arstil lähtuda kohalikest nõuetest ja ravijuhistest.

Koostoimed teiste ravimitega

Vältida tuleb nilotiniibi manustamist koos ravimitega, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid (sealhulgas, kuid mitte ainult ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, ritonaviir). Kui on vajalik ravi mõne nimetatud ravimiga, soovitatakse ravi nilotiniibiga võimalusel katkestada (vt lõik 4.5). Kui ravi ajutine katkestamine ei ole võimalik, on näidustatud hoolikas jälgimine QT-intervalli pikenemise suhtes (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.2).

Nilotiniibi manustamisel koos potentsete CYP3A4 indutseerivate ravimitega (nt fenütoiin, rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja naistepunaürt) on võimalik nilotiniibi ekspositsiooni vähenemine kliiniliselt olulises ulatuses. Seetõttu tuleb nilotiniibi saavate patsientide puhul valida alternatiivsed ravimid, millel on väiksem CYP3A4 indutseeriv toime (vt lõik 4.5).

Toidu mõju

Toit suurendab nilotiniibi biosaadavust. Nilotiniibi ei tohi võtta koos toiduga (vt lõigud 4.2 ja 4.5) ning seda tuleb võtta 2 tundi pärast sööki. Süüa ei tohi vähemalt tund aega pärast annuse manustamist. Vältida tuleb greibimahla ja teisi toite, mis teadaolevalt inhibeerivad CYP3A4. Patsientidele, kes ei ole võimelised kõvakapsleid neelama, võib iga kõvakapsli sisu segada ühe teelusikataie õunapüreega, mis tuleb viivitamatult alla neelata. Ühe kõvakapsli sisu segamiseks ei ole

lubatud võtta rohkem kui üks teelusikatäis öunapüreed ning kasutada ei tohi mitte ühtegi teist toiduainet, peale öunapüree (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusel on mõõdukas mõju nilotiniibi farmakokineetikale. Nilotiniibi ühekordse annuse, 200 mg manustamisel kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega isikutele suurenes AUC vastavalt 35%, 35% ja 19% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikute kontrollrühmaga. Nilotiniibi tasakaalukontsentratsiooni C_{max} suurenes vastavalt 29%, 18% ja 22%. Kliinilistest uuringutest lülitati välja patsiendid, kellel olialaniinaminotransferaas (ALAT) ja/või aspartaaminotransferaas (ASAT) > 2,5 (või > 5, kui seotud haigusega) korda kõrgem normivahemiku ülempiirist ja/või üldbilirubiin > 1,5 korda kõrgem normivahemiku ülempiirist. Nilotiniibi metabolism toimub peamiselt maksas. Maksakahjustusega patsientidel võib seetõttu olla nilotiniibi ekspositsioon suurenenud ja neid tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Seerumi lipaasisisaldus

Täheldatud on seerumi lipaasisisalduse suurenemist. Pankreatiidi anamneesiga patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik. Juhul, kui lipaaside aktiivsuse suurenemisega kaasnevad abdominaalsed sümptomid, tuleb nilotiniibiga ravi katkestada ja pankreatiidi välistamiseks rakendada sobivaid diagnostilisi meetodeid.

Täielik gastrektoomia

Täieliku gastrektoomia läbi teinud patsientidel võib väheneda nilotiniibi biosaadavus (vt lõik 5.2). Kaaluda võib nende patsientide sagedasemat jälgimist.

Tuumori lüüsi sündroom

Võimaliku tuumori lüüsi sündroomi (TLS) tõttu on enne nilotiniibiga ravi soovitatav kliiniliselt olulise dehüdratsiooni korrigeerimine ja kõrge kusi happesisalduse ravi (vt lõik 4.8).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Laktoos (monohüdraadina) (50 mg, 150 mg ja 200 mg)

Nilotinib Accord'i kõvakapslid sisaldavad laktoosi. Harvaesinev päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Kaalium (monohüdraadina) (50 mg, 150 mg ja 200 mg)

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

Naatrium (200 mg)

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Võlupunane AC (200 mg)

See ravim sisaldab võlupunast AC, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Lapsed

Lastel on laboraatorsete kõrvalekalletena täheldatud kerget kuni mõõdukat mööduvat aminotransferaaside aktiivsuse ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist sagedamini kui täiskasvanutel,

mis osutab suuremale hepatotoksilisuse riskile lastel (vt lõik 4.8). Maksafunktsiooni (bilirubiinisaldust ja maksaensüümide aktiivsust) tuleb kontrollida üks kord kuus või nagu kliiniliselt näidustatud. Bilirubiinisalduse ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemise korral tuleb ravi nilotiniibiga ajutiselt katkestada, annust vähendada ja/või ravi lõpetada (vt lõik 4.2). KML laste uuringus dokumenteeriti nilotiniibiga ravi saanud patsientidel kasvu pidurdumist (vt lõik 4.8). Nilotiniibiga ravi saavatel lastel soovitatakse kasvu hoolikalt jälgida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nilotiniibi võib anda koos hematopoeetiliste kasvufaktoritega nagu erütropoetiin või granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor (G-CSF), kui see on kliiniliselt näidustatud. Seda võib anda koos hüdroksüürea või anagreliidiga, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Nilotiniib metaboliseerub peamiselt maksas, peamine panustaja oksüdatiivsesse metabolismi on eeldatavasti CYP3A4. Nilotiniib on ka paljude ravimite väljavoolupumba P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Seetõttu võivad süsteemselt imendunud nilotiniibi imendumist ja sellele järgnevat eliminatsiooni mõjutada ained, mis mõjutavad CYP3A4 ja/või P-gp.

Ained, mis võivad suurendada nilotiniibi kontsentratsiooni seerumis

Nilotiniibi ja imatiniibi (P-glükoproteiini ja CYP3A4 substraat ja moderaator) samaaegsel manustamisel ilmnis vähene CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini inhibeeriv toime. Imatiniibi AUC suurenes 18...39% ja nilotiniibi AUC suurenes 18...40%. Need muutused ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulised.

Koos tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga manustamisel suurenes nilotiniibi ekspositsioon tervetel isikutel 3 korda. Vältida tuleb samaaegset ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (sh ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, ritonaviir, klaritromütsiin ja telitromütsiin) (vt lõik 4.2). Nilotiniibi suurenenud ekspositsiooni võib eeldada ka mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite kasutamisel. Kaaluda tuleb alternatiivsete ravimpreparaatide samaaegset kasutamist, millel puudub või on minimaalne CYP3A4 inhibeeriv toime.

Ained, mis võivad vähendada nilotiniibi kontsentratsiooni seerumis

Rifampitsiin, tugev CYP3A4 indutseerija, vähendab 64% nilotiniibi C_{max} ja 80% nilotiniibi kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC). Rifampitsiini ja nilotiniibi ei tohi samaaegselt kasutada.

Teiste CYP3A4 indutseerivate ravimite (nt fenütoiini, karbamasepiini, fenobarbitaali ja naistepunaürdi) samaaegsel manustamisel on samuti võimalik nilotiniibi ekspositsiooni vähenemine kliiniliselt olulises ulatuses. Patsientide puhul, kellel on näidustatud CYP3A4 indutseerivate ravimite kasutamine, tuleb valida väiksemat ensüüminduktsiooni põhjustavad alternatiivsed ravimid.

Nilotiniibi lahustuvus sõltub pH-st, lahustuvus väheneb pH-taseme tõusuga. Tervetel isikutel, kes said esomeprazooli 40 mg üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, tõusis mao pH märkimisväärselt, aga nilotiniibi imendumise vähenemine oli tagasihoidlik (C_{max} vähenes 27% ja $AUC_{0-\infty}$ vähenes 34%). Vajadusel võib nilotiniibi kasutada samaaegselt koos esomeprazooli või teiste prootonpumba inhibiitoritega.

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringus ei täheldatud nilotiniibi farmakokineetikas olulisi muutusi, kui 400 mg nilotiniibi ühekordse annuses manustati 10 tundi pärast ja 2 tundi enne famotidiini. Juhul, kui H_2 -blokaatori kasutamine on vajalik, võib seda manustada ligikaudu 10 tundi enne ja ligikaudu 2 tundi pärast nilotiniibi.

Samas uuringus ei muutnud antatsiidi (alumiiniumhüdroksiid/magneesiumhüdroksiid/simetikoon) manustamine, nii nagu ülalpool, 2 tundi enne või pärast 400 mg nilotiniibi ühekordse annuse manustamist, nilotiniibi farmakokineetikat. Seega võib, vajadusel, antatsiidi manustada ligikaudu 2 tundi enne või pärast nilotiniibi.

Ravimid, mille süsteemne kontsentratsioon võib muutuda nilotiniibi toimetel

In vitro on nilotiniib suhteliselt tugev CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja UGT1A1 inhibiitor, madalaima Ki väärtusega CYP2C9 suhtes ($K_i=0,13$ mikroM).

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud ravimite koostoime uuringus, kes said ühekordse annusena 25 mg varfariini, mis on tundlik CYP2C9 substraat ja 800 mg nilotiniibi, ei täheldatud mingeid muutusi varfariini farmakokineetilistes parameetrites või varfariini farmakodünaamikas, mõõdetuna protrombiiniaja (PT) ja rahvusvaheliselt normaliseeritud suhte (INR) alusel.

Tasakaalukontsentratsiooni kohta andmed puuduvad. Uuring näitab, et kliiniliselt olulise ravimite koostoime esinemine nilotiniibi ja varfariini vahel on vähem tõenäoline varfariini annusega kuni 25 mg.

Tasakaalukontsentratsiooni kohta andmete puudumise tõttu on soovitatav kontrollida nilotiniibiga ravi alguses (vähemalt 2 esimese nädala jooksul) varfariini farmakodünaamilisi näitajaid (INR või PT).

Manustades KML-iga patsientidele 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas 12 päeva jooksul, tõusis suukaudse midasolaami (CYP3A4 substraat) plasmakontsentratsioon (AUC ja C_{max}) vastavalt 2,6 korda ja 2,0 korda. Nilotiniib on mõõduka toimega CYP3A4 inhibiitor. Selle tulemusena võib nilotiniibiga koosmanustamisel suurenda teiste peamiselt CYP3A4 kaudu metaboliseeritavate ravimite (nt teatud HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid) plasmakontsentratsioon. Nilotiniibiga koosmanustamisel võib olla vajalik CYP3A4 substraatide ja kitsa terapeutilise indeksiga ravimite (sealhulgas, ja mitte ainult, alfentaniil, tsüklosporiin, dihidroergotamiin, ergotamiin, fentanüül, siroliimus ja takroliimus) asjakohane jälgimine ja annuse kohandamine.

Nilotiniib kombinatsioonis nende statiinidega, mida eritatakse peamiselt CYP3A4 kaudu, võib suurendada statiini põhjustatud müopaatia, sealhulgas rhabdomyolüüsi tekkevõimalust.

Antiarütmikumid ja teised ained, mis võivad pikendada QT-intervalli

Nilotiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb või võib tekkida QT-intervalli pikenemine, sealhulgas patsientidel, kes kasutavad antiarütmikume (nagu amiodaroon, disopüramiid, prokaiinamiid, kinidiin ja sotalool) või teisi ravimeid, mis võivad pikendada QT-intervalli, nagu klorokviin, halofantriin, klaritromütsiin, haloperidool, metadoon ja moksifloksatsiin (vt lõik 4.4).

Koostoimed toiduga

Koos toiduga manustamisel suureneb nilotiniibi imendumine ja biosaadavus, mille tulemuseks on kõrgem seerumikontsentratsioon (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Vältida tuleb greibimahla ja teisi toite, mis teadaolevalt inhibeerivad CYP3A4.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon

Fertiilses eas naised peavad nilotiniibiga ravi ajal ning kuni kaks nädalat pärast ravi lõppu kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Nilotiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Nilotiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal,

välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi nilotiniibiga. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

Kui nilotiniibi kasutav naine kavatseb rasestuda, võib kaaluda ravi katkestamist vastavalt sobivuskriteeriumitele, mida on kirjeldatud lõikudes 4.2 ja 4.4. Ravivaba perioodi ajal rasestunud patsientide kohta on piiratud andmed. Kui patsient kavatseb rasestuda ravivaba perioodi ajal, tuleb teda informeerida, et raseduse ajal võib olla vaja taas alustada ravi nilotiniibiga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas nilotiniib eritub rinnapiima. Olemasolevad toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et nilotiniib eritub piima (vt lõik 5.3). Kuna riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada, ei tohi naised rinnaga toita nilotiniibiga ravi ajal ja 2 nädalat pärast viimast annust.

Fertiilsus

Uuringud katseloomadega (emased ja isased rotid) ei näidanud mõju viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nilotinib Accord ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski on soovitatav, et patsiendid, kellel esinevad peeringlus, väsimus, nägemishäired või muud kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinate ohutu käsitlemise võimet, peavad nendest tegevustest loobuma senikaua, kuni kõrvaltoimed püsivad (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ohutusprofiil põhineb koondandmetel 3422 patsiendi kohta, keda raviti nilotiniibiga 13 kliinilises uuringus kinnitatud näidustustel: täiskasvanud ja lapsed, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoompositiivne krooniline müeloidne leukeemia (KML) kroonilises faasis (5 kliinilist uuringut 2414 patsiendiga), täiskasvanud, kellel on kroonilises faasis ja aktseleratsioonifaasis Philadelphia kromosoompositiivne KML ning kellel esineb resistentsus või talumatus eelneva ravi, sealhulgas imatiniibi suhtes (6 kliinilist uuringut 939 patsiendiga), ja lapsed, kellel on kroonilises faasis Philadelphia kromosoompositiivne KML ning kellel esineb resistentsus või talumatus eelneva ravi, sh imatiniibi suhtes (2 kliinilist uuringut 69 patsiendiga). Need koondandmed esindavad kokkupuudet 9039,34 patsiendiaasta kohta. Nilotiniibi ohutusprofiil on kõigil näidustustel sarnane.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 15\%$) ohutuse koondandmetest olid: lööve (26,4%), ülemiste hingamisteede infektsioon (sealhulgas farüngiit, nasofarüngiit, riniit) (24,8%), peavalu (21,9%), hüperbilirubineemia (sealhulgas vere bilirubiinisalduse tõus) (18,6%), artralgia (15,8%), väsimus (15,4%), iiveldus (16,8%), sügelus (16,7%) ja trombotsütopeenia (16,4%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgsetes teatistes täheldatud kõrvaltoimed (tabel 3) on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3 Kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	ülemiste hingamisteede infektsioon (k.a. farüngiit, nasofarüngiit, riniit)

Sage:	follikuliit, bronhiit, kandidoos (k.a. suu kandidiaas), kopsupõletik, gastroenteriit, kuseteede infektsioon
Aeg-ajalt:	herpesviiruse infektsioon, anaalabstsess, kandidiaas (seeninfektsioon), furunkel, sepsis, subkutaanne abstsess, <i>tinea pedis</i>
Harv:	B-hepatiidi reaktivatsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Aeg-ajalt:	naha papilloom
Harv:	suus esinev papilloom, paraproteineemia
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	aneemia, trombotsüteemia
Sage:	leukopeenia, leukotsütoos, neutropeenia, trombotsüteemia
Aeg-ajalt:	eosinofiilia, febrilne neutropeenia, lümfopeenia, pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt:	ülitundlikkus
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage:	kasvupeetus
Sage:	hüpotüreos
Aeg-ajalt:	hüpertüreos
Harv:	sekundaarne hüperparatüreoidism, kilpnäärmepõletik
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage:	elektrolüütide tasakaaluhäired (k.a. hüpomagneseemia, hüperkaleemia, hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpokaltseemia, hüperkaltseemia, hüperfosfateemia), suhkurtõbi, hüperglükeemia, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia, hüpertriglütserideemia, söögiisu vähenemine, podagra, hüperurikeemia, hüpofosfateemia (sealhulgas vere fosforitaseme tõus)
Aeg-ajalt:	dehüdratsioon, söögiisu suurenemine, düslipideemia, hüpoglükeemia
Harv:	söögiisu häired, tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	depressioon, unetus, ärevus
Aeg-ajalt:	amneesia, segasus seisund, desorientatsioon
Harv:	pahurus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	peavalu
Sage:	pearinglus, hüpesteesia, paresteesia, migreen
Aeg-ajalt:	tserebrovaskulaarne häire, intrakraniaalne/aju hemorraagia, isheemiline insult, mööduv ajuisheemia, ajuinfarkt, teadvuskadu (k.a. minestus), treemor, keskendumishäired, hüpersteesia, düsesteesia, letargia, perifeerne neuropaatia, rahutute jalgade sündroom, näo paralüüs
Harv:	basilaararteri stenoos, ajuturse, nägemisnärv neurii
Silma kahjustused	
Sage:	konjunktiviit, silmade kuivus (k.a. kseroftalmia), silmaärritus, hüpereemia (skleraalne, konjunktivaalne, okulaarne), ähmane nägemine
Aeg-ajalt:	nägemise halvenemine, konjunktivaalne hemorraagia, nägemisteravuse langus, silmalau turse, blefariit, valgussälvatuste nägemine, allergiline konjunktiviit, kahelinägemine, silma verejooks, silmavalu, silmade sügelus, silmade turse, silmapinna haigus, periorbitaalne turse, fotofoobia
Harv:	korioretinopaatia, papilliideem
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	vertiigo, kõrvavalu, tinnitus
Aeg-ajalt:	kuulmislangus
Südame häired	
Sage:	stenokardia, rütmihäired (k.a. atrioventrikulaarne blokaad, kodade laperdus, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, tahhükardia, kodade virvendus, bradükardia), südamepekslemine, elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine, koronaarhaigus

Aeg-ajalt:	müokardiinfarkt, südamekahinad, perikardi efusioon, südamepuudulikkus, diastoolne düsfunktsioon, Hisi kimbu vasaku sääre blokaad, perikardiit
Harv:	tsüanoos, väljutusfraktsiooni vähenemine
Teadmata:	ventrikulaarne düsfunktsioon
Vaskulaarsed häired	
Sage:	hüpertensioon, õhetus, perifeerne arteriaalne oklusiivne haigus
Aeg-ajalt:	hüpertensiivne kriis, vahelduv lonkamine, perifeerse arteri stenoos, hematoom, ateroskleroos, hüpotensioon, tromboos
Teadmata:	hemorraagiline šokk
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	köha
Sage:	hingeldus, pingutusdüsnoe, ninaverejooks, orofarüingealne valu
Aeg-ajalt:	kopsuturse, pleuraefusioon, interstitsiaalne kopsuhaigus, pleuriitiline valu, pleuriit, kurguärritus, häälekähedus, pulmonaalhüpertensioon, hingeldamine
Harv:	neelu-kõri valu
Seedetrakti häired	
Väga sage:	iiveldus, valu ülakõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, oksendamine
Sage:	pankreatiit, ebamugavustunne kõhus, paisunud kõht, kõhupuhitus, kõhuvalu, seedehäired, gastriit, gastroösofageaalne refluks, hemorroidid, stomatiit
Aeg-ajalt:	seedetrakti verejooks, meelea, suuhaavandid, söögitoru valulikkus, suukuivus, hammaste tundlikkus (hammaste hüperesteesia), maitsetundlikkuse muutus, enterokoliit, maohaavand, gingiviit, söögitoru song, pära verejooks
Harv:	seedetrakti haavandi perforatsioon, hematemees, söögitoru haavand, haavandiline ösofagiit, retroperitoneaalne verejooks, subiileus
Maksa ja sapiteede häired	
Väga sage:	hüperbilirubineemia (sealhulgas vere bilirubiinisalduse tõus)
Sage:	kõrvalekalded maksafunktsioonis
Aeg-ajalt:	hepatotoksilisus, toksiline hepatiit, ikterus, kolestaas, hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	lööve, sügelus, alopeetsia
Sage:	öine higistamine, ekseem, urtikaaria, liighigistamine, kontusioon, akne, dermatiit (k.a. allergiline, eksfoliatiivne ja akneformne), naha kuivus, erüteem
Aeg-ajalt:	eksfoliatiivne lööve, ravimlööve, naha valulikkus, täppverevalumid, näo turse, villid, nahatsüstid, nodoosne erüteem, hüperkeratoos, petehhiad, valgustundlikkus, psoriaas, naha värvimuutus, naha irdumine, naha hüperpigmentatsioon, naha hüpertroofia, nahahaavand
Harv:	multiformne erüteem, palmar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom, rasunäärme hüperplaasia, naha atroofia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	lihasevalu, liigesevalu, seljavalu, valu jäsemetes
Sage:	Lihaste ja luustiku rindkerevalu, lihaste ja luustiku valu, kaelavalu, lihaskrambid, luuvalu
Aeg-ajalt:	Lihaste jaluustiku jäikus, liigese turse, artriit, küljevalu
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	pollakisuuria, düsuuria
Aeg-ajalt:	urineerimisraskused, noktuuria, uriini värvuse muutus, hematuuria, neerupuudulikkus, uriinipidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage:	erektsioonihäired, menorraagia
Aeg-ajalt:	rindade valulikkus, günekomastia, nibude turse
Harv:	rinna kõvenemine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	väsimus, palavik

Sage:	valu rinnus (k.a. mittekardiaalne valu rinnus), valu, ebamugavustunne rinnus, halb enesetunne, astenia ja perifeerne turse, külmavärinad, gripitaoline haigus
Aeg-ajalt:	näo turse, gravitatsiooniline turse, kehatemperatuuri muutuste tundmine (k.a. kuuma- ja külmatunne), lokaliseeritud turse
Harv:	äkksurm
Uuringud	
Väga sage:	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, lipaasisalduse suurenemine
Sage:	hemoglobiinitaseme langus, vere amülaasisalduse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, kreatiniinisalduse suurenemine, üldkolesterooli tõus
Aeg-ajalt:	laktaatdehüdrogenaasi suurenenud väärtus veres, veres sisalduva uurea kontsentratsiooni suurenemine, vere mittekonjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine, kõrvalkilpnäärme hormoonide sisalduse suurenemine veres, triglütseriidide tõus veres, globuliinide arvu vähenemine, lipoproteiinkolesterooli (k.a. madala ja kõrge tihedusega) sisalduse suurenemine, troponiini sisalduse suurenemine
Harv:	vere glükoosisalduse vähenemine, vere insuliinisalduse vähenemine, vere insuliinisalduse suurenemine, insuliini C-peptiidi sisalduse vähenemine

Märkus: uuringutes lastel ei täheldatud kõiki ravimi kõrvaltoimeid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Äkksurm

Aeg-ajalt (0,1...1%) on äkksurma juhtusid kirjeldatud nilotiniibi kliinilistes uuringutes ja/või ravimi tasuta kasutamise programmides kroonilises või aktseleeratsiooni faasis KML-ga patsientidel, kellel esines resistentsus või talumatus imatiniibi suhtes ning, kellel olid anamneesis südamehaigus või märkimisväärsed kardiaalsed riskitegurid (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsioonist on teatatud seoses BCR-ABL-i TKI-dega. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri (vt lõik 4.4).

Lapsed

Nilotiniibi ohutust lastel (vanuses 2 kuni < 18 aastat), kellel on kroonilises faasis Philadelphia kromosoompositiivne KML (n=58), on hinnatud ühes 60-kuulises uuringus (vt lõik 5.1). Lastel täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskus on üldiselt olnud kooskõlas täiskasvanutel täheldatuga, erandiks hüperbilirubineemia/bilirubiini tõus veres (3./4. aste: 10,3%) ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine (ASAT 3./4. aste: 1,7%; ALAT 3./4. aste: 12,1%), mida kirjeldati lastel suurema esinemissagedusega kui täiskasvanud patsientidel. Ravi ajal tuleb jälgida bilirubiinisaldust ja maksaensüümide aktiivsust (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kasvu pidurdumine lastel

KML laste uuringus, mille käigus analüüsiti andmeid 51,9-kuulise mediaaniga vastdiagnoositud ja 59,9-kuulise mediaaniga imatiniib/dasatiniib-resistentsetel või imatiniibi mittetaluvatel Ph+ KML-KF patsientidel, täheldati kasvu aeglustumist (algväärtusega võrreldes vähemalt kahe peamise protsentiili ülempiiri ületamine) kaheksal patsiendil: viis (8,6%) ületasid algväärtusega võrreldes kaks peamist protsentiili ja kolm (5,2%) algväärtusega võrreldes kolm peamist protsentiili. Kasvupeetusega seotud

sündmustest teatati 3 patsiendil (5.2%). Nilotiniibiga ravi saavatel lastel soovitatakse kasvu hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kirjeldatud on üksikuid tahtlikke nilotiniibi üleannustamise juhte, kus kindlaksmääramata arv nilotiniibi kõvakapsleid neelati alla koos alkoholi ja teiste ravimpreparaatidega. Kirjeldati ka neutropeeniat, oksendamist ja unisuse juhtusid. Teatatud ei ole EKG muutustest või hepatotoksilisusest. Üleannustamise korral on järgnenud paranemine.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja alustada sobivat toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, BCR-ABL türosiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EA03.

Toimemehhanism

Nilotiniib on BCR-ABL onkoproteiini ABL türosiinkinaasi aktiivsuse tugev inhibiitor nii rakuliinides kui primaarsetes Philadelphia kromosoompositiivsetes leukeemiarakkudes. Ravim seondub suure afiinsusega ATP-seondumiskohaga, olles metsikut tüüpi BCR-ABL tugev inhibiitor ja säilitades toime 32/33 imatiniibi suhtes resistentsete BCR-ABL mutantsete vormide vastu. Selle biokeemilise toime tagajärjel inhibeerib nilotiniib selektiivselt proliferatsiooni ja kutsub esile apoptoosi rakuliinides ja KML patsientidelt saadud primaarsetes Philadelphia kromosoompositiivsetes leukeemiarakkudes. KML hiirte mudelites vähendas nilotiniib monoteraapiana kasvaja mõju ja pikendas elulemust pärast suukaudset manustamist.

Farmakodünaamilised toimed

Nilotiniibil puudub või on vähene toime enamike teiste uuritud proteiinkinaaside (sh Src) vastu, välja arvatud PDGF, KIT ja Ephrin retseptorkinaasid, mida ta inhibeerib kontsentratsioonides, mis jäävad KML raviks soovitatavate terapeutiliste annuste suukaudse manustamise järgselt saavutatud kontsentratsioonide vahemikku (vt tabel 4).

Tabel 4 Nilotiniibi toime kinaasidele (fosforüülimine IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Kliiniline efektiivsus

Kliinilised uuringud KML kroonilise faasi esmasjuhtude seas

Avatud mitmekeskuseline randomiseeritud III faasi uuring viidi läbi 846 täisealise patsiendi seas, kellel oli tsütogeneetilisel kinnitatud esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoompositiivne kroonilises faasis KML, et määrata nilotiniibi tõhusus võrreldes imatiniibiga. Patsiendid polnud saanud ravi kuus kuud alates diagnoosi kinnitamisest ning nad polnud ka eelnevalt ravi saanud, erandiks oli ravi hüdroksüureaga ja/või anagreliidiga.

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1:1, kes said vastavalt 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas (n=282), 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas (n=281) või 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas (n=283). Randomisatsioon stratifitseeriti kasutades Sokali riski skoori diagnoosi määramise ajal.

Algväärtuste karakteristikud olid kolme uuringurühma vahel hästi tasakaalustatud. Mediaanne vanus oli mõlemas nilotiniibi uuringurühmas 47 aastat ja imatiniibi uuringurühmas 46 aastat, kusjuures ravirühmades, kus manustati 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas, 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas ning 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas, oli patsiente vanuses ≥ 65 vastavalt 12,8%, 10,0% ja 12,4%. Uuringus osales veidi rohkem mees- kui naispatsiente (56,0%, 62,3% ja 55,8% vastavalt ravirühmadele - 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas, 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas ja 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas). Enam kui 60% kõigist patsientidest olid europiidid ja 25% kõigist patsientidest olid asiaadid.

Esmane andmete analüüs tehti siis, kui kõik 846 patsienti olid ravi saanud 12 kuud (või varem katkestanud). Järgnevad analüüsid viidi läbi, kui patsiendid olid ravi saanud 24, 36, 48, 60 ja 72 kuud (või varem katkestanud). Nilotiniibi ravirühmades oli mediaanne ravi kestus hinnaguliselt 70 kuud ja imatiniibi ravirühmas 64 kuud. Mediaanne reaalse annuse intensiivsus oli 593 mg/ööpäevas rühmas, kus oli määratud 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas, 772 mg/ööpäevas rühmas, kus oli määratud 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas ja 400 mg/ööpäevas rühmas, kus oli määratud 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas. Tegemist on käimasoleva uuringuga.

Esmane tõhususe tulemusnäitaja oli oluline molekulaarne ravivastus (*major molecular response*, MMR) 12. kuul. MMR kriteeriumiteks oli $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL% rahvusvahelise skaala (*international scale*, IS) järgi, mida mõõdeti RQ-PCR meetodiga, mis vastab ≥ 3 log BCR-ABL koopia vähenemisele standardiseeritud algväärtusest. MMR määr oli 12. kuul statistiliselt oluliselt kõrgem ravirühmas, kus manustati 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas võrreldes ravirühmaga, kus manustati 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas (44,3% võrreldes 22,3%, $p < 0,0001$). MMR määr oli 12. kuul statistiliselt oluliselt kõrgem ka ravirühmas, kus manustati 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas võrreldes ravirühmaga, kus manustati 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas (42,7% võrreldes 22,3%, $p < 0,0001$).

MMR määr 3., 6., 9. ja 12. kuul oli 8,9%, 33,0%, 43,3% ja 44,3% ravirühmas, kus manustati 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas; 5,0%, 29,5%, 38,1% ja 42,7% ravirühmas, kus manustati 400 mg nilotiniibi ööpäevas ja 0,7%, 12,0%, 18,0% ja 22,3% ravirühmas, kus manustati imatiniibi 400 mg üks kord ööpäevas.

MMR määr 12., 24., 36., 48., 60. ja 72. kuul on näidatud tabelis 5.

Tabel 5 MMR määr

	Nilotiniib 300 mg kaks korda ööpäevas n=282 (%)	Nilotiniib 400 mg kaks korda ööpäevas n=281 (%)	Imatiniib 400 mg üks kord ööpäevas n=283 (%)
MMR 12. kuul			
Vastus (95% usaldusvahemik)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR 24. kuul			
Vastus (95% usaldusvahemik)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR 36. kuul²			
Vastus (95% usaldusvahemik)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR 48. kuul³			
Vastus (95% usaldusvahemik)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR 60. kuul⁴			
Vastus (95% usaldusvahemik)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR 72. kuul⁵			
Vastus (95% usaldusvahemik)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Cochran-Mantel-Haenszeli (CMH) testi p-väärtus vastuse määra jaoks (vs. imatiniib 400 mg) < 0,0001

² Ainult need patsiendid, kellel oli määratud ajahetkeks tekkinud MMR, on loetud sellel ajahetkel vastusega patsientideks. 36. kuul ei olnud kokku 199-l (35,2%) kõigist patsientidest MMR hinnatav (87-l nilotiniib 300 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja 112-l imatiniibi rühmas) puuduva/mittehinnatava PCR määramise (n=17), algtaseme ebatüüpilise transkripti (n=7) või enne 36. kuud katkestamise tõttu (n=175).

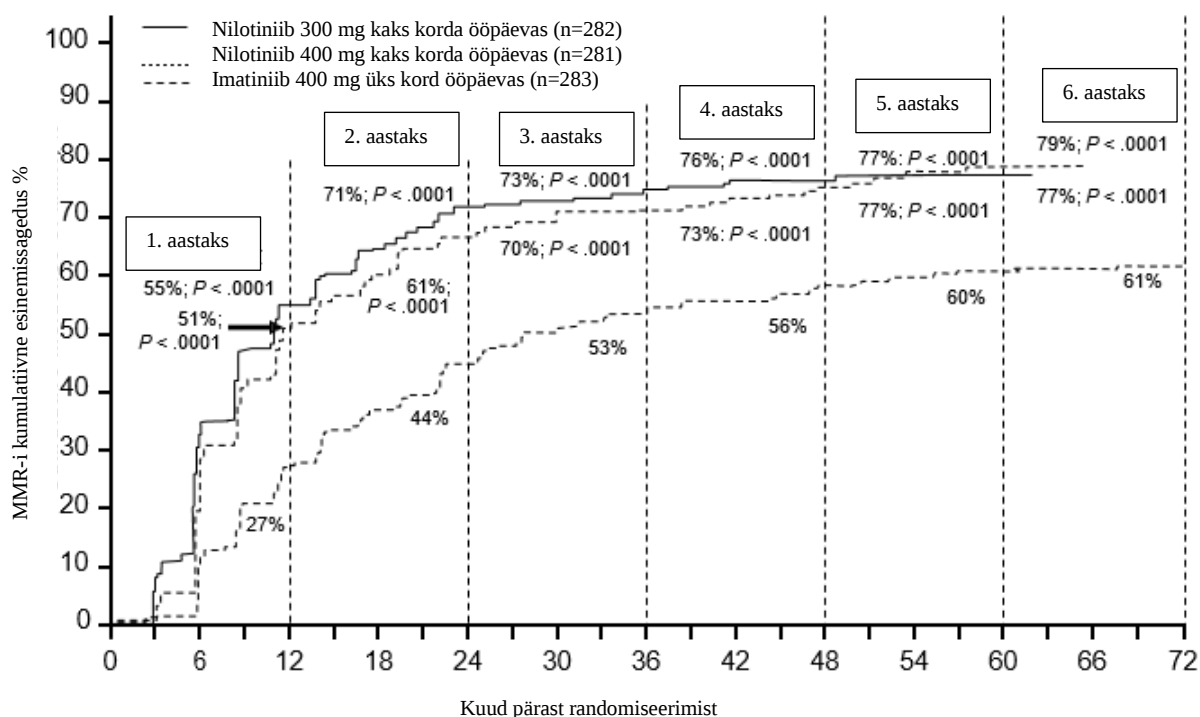
³ Ainult need patsiendid, kellel oli määratud ajahetkeks tekkinud MMR, on loetud sellel ajahetkel ravivastusega patsientideks. 48. kuul kokku 305-l (36,1%) kõigist patsientidest ei olnud MMR hinnatav (98-l nilotiniib 300 mg kaks korda ööpäevas rühmas, 88-l nilotiniib 400 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja 119-l imatiniibi rühmas) puuduva/mittehinnatava PCR määramise (n=18), algtasemel ebatüüpiliste transkriptide (n=8) või enne 48. kuud katkestamise tõttu (n=279).

⁴ Ainult need patsiendid, kellel oli määratud ajahetkeks tekkinud MMR, on loetud sellel ajahetkel ravivastusega patsientideks. 60. kuul kokku 322-l (38,1%) kõigist patsientidest ei olnud MMR hinnatav (99-l nilotiniib 300 mg kaks korda ööpäevas rühmas, 93-l nilotiniib 400 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja 130-l imatiniibi rühmas) puuduva/mittehinnatava PCR määramise (n=9), algtasemel ebatüüpiliste transkriptide (n=8) või enne 60. kuud katkestamise tõttu (n=305).

⁵ Ainult need patsiendid, kellel oli määratud ajahetkeks tekkinud MMR, on loetud sellel ajahetkel ravivastusega patsientideks. 72. kuul kokku 395-l (38,1%) kõigist patsientidest ei olnud MMR hinnatav (130-l nilotiniib 300 mg kaks korda ööpäevas rühmas, 110-l nilotiniib 400 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja 155-l imatiniibi rühmas) puuduva/mittehinnatava PCR määramise (n=25), algtasemel ebatüüpiliste transkriptide (n=8) või enne 72. kuud katkestamise tõttu (n=362).

MMR määrad erinevatel ajahetkedel (sealhulgas patsiendid, kellel oli MMR samadel või varasematel ajahetkedel kui vastusega patsientidel) on esitatud MMR kumulatiivse esinemisena (vt joonis 1).

Joonis 1 MMR kumulatiivne esinemine



Kõigis Sokali riskirühmades püsisid MMR määrad kõigil ajahetkedel kõrgemad kahes nilotiniibi rühmas kui imatiniibi rühmas.

Retrospektiivses analüüsis saavutasid BCR-ABL ≤ 10% taseme 91% (234/258) patsientidest nilotiniibi 300 mg kaks korda ööpäevas rühmast võrreldes 67%-ga (176/264) patsientidega imatiniibi 400 mg üks kord ööpäevas rühmas. Patsiendid ≤ 10% BCR-ABL tasemega 3. ravikuul näitavad paremat üldist

elulemust 72 kuu möödudes võrreldes nendega, kes ei saavutanud sellisel tasemel molekulaarset vastust (vastavalt 94,5% vs 77,1% [$p=0,0005$]).

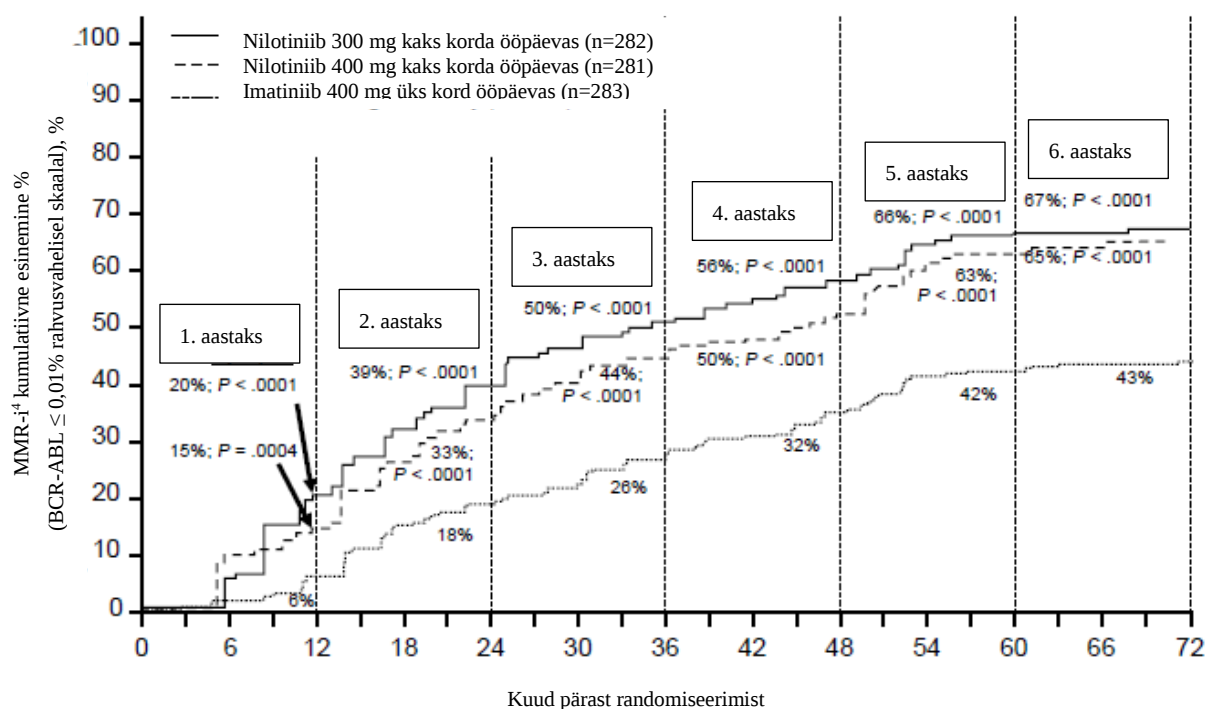
Tuginedes Kaplan-Meieri analüüsi hinnangule esimese MMR-ni kulunud aja kohta oli MMR saavutamise tõenäosus erinevatel ajahetkedel suurem mõlemas nilotiniibi ravirühmas - nii 300 mg kui 400 mg kaks korda ööpäevas võrreldes imatiniibi ravirühmaga 400 mg üks kord ööpäevas (riskitiheduste suhe = 2,17 ja stratifitseeritud log-rank $p < 0,0001$ - 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas ja 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas vahel; riskitiheduste suhe=1,88 ja stratifitseeritud log-rank $p < 0,0001$ - 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas ja 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas vahel).

Patsientide osakaal, kellel tekkis IS järgi $\leq 0,01\%$ ja $\leq 0,0032\%$ molekulaarne vastus erinevatel ajahetkedel, on esitatud tabelis 6 ja patsientide osakaal, kellel tekkis IS järgi $\leq 0,01\%$ ja $\leq 0,0032\%$ molekulaarne ravivastus, on esitatud erinevate ajahetkede kaupa joonistel 2 ja 3. Molekulaarne vastus $\leq 0,01\%$ ja $\leq 0,0032\%$ IS järgi vastab BCR-ABL transkriptide vastavalt ≥ 4 log vähenemisele ja $\geq 4,5$ log vähenemisele standardiseeritud algtasemest.

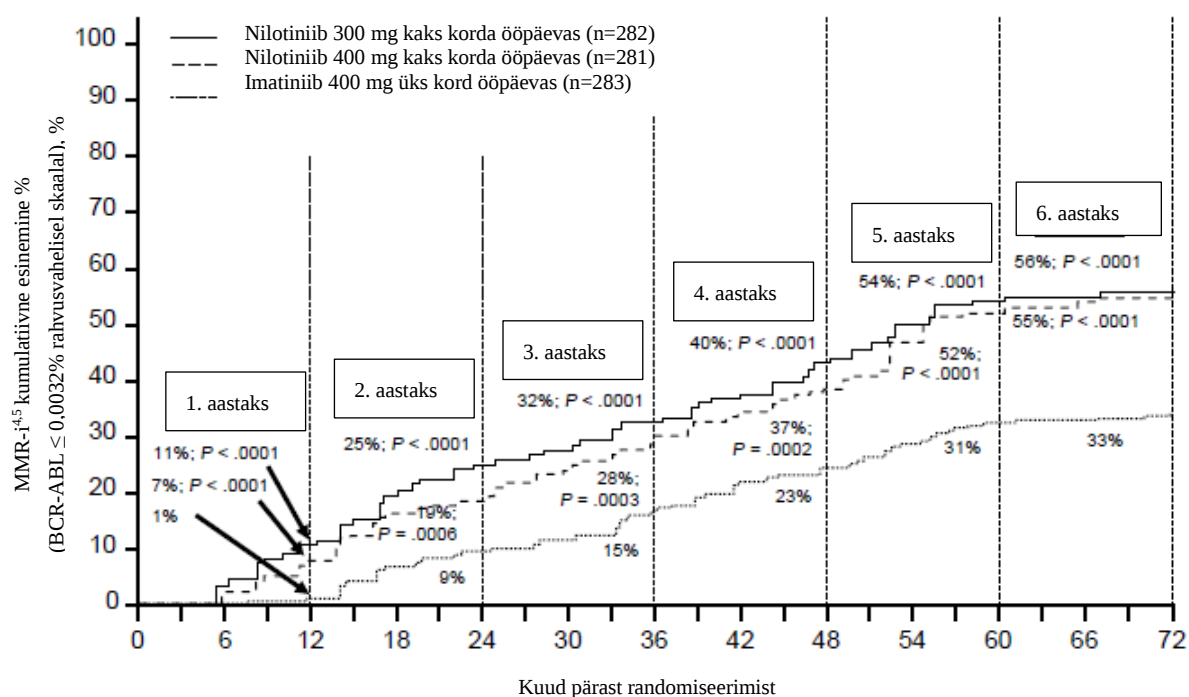
Tabel 6 Patsientide osakaal, kellel oli $\leq 0,01\%$ (4 log vähenemine) ja $\leq 0,0032\%$ (4,5 log vähenemine) molekulaarne vastus

	Nilotiniib 300 mg kaks korda ööpäevas n=282 (%)		Nilotiniib 400 mg kaks korda ööpäevas n=281 (%)		Imatiniib 400 mg üks kord ööpäevas n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
12. kuul	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
24. kuul	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
36. kuul	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
48. kuul	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
60. kuul	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
72. kuul	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Joonis 2 Molekulaarse ravivastuse (MR) $\leq 0,01\%$ (4-log vähenemine) kumulatiivne esinemine



Joonis 3 Molekulaarse ravivastuse (MR) $\leq 0,0032\%$ (4,5-log vähenemine) kumulatiivne esinemine



Kaplan-Meieri analüüsi hinnangute põhjal MMR-i esmasele kestusele, oli MMR-i saavutanud patsientide hulgas pärast 72 kuud vastuse säilitanud patsientide osakaal 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas manustanute rühmas 92,5% (95% usaldusvahemik: 88,6...96,4%), 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas manustanute rühmas 92,2% (95% usaldusvahemik: 88,5...95,9%) ja 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas manustanute rühmas 88,0% (95% usaldusvahemik: 83,0...93,1%).

Täieliku tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumiks oli 0% Ph+ metafaasi luuüdis, hinnangu miinimumiks oli 20 metafaasi. Parim täielik tsütogeneetiline ravivastus 12 ravikuuks (k.a ravivastusega patsiendid, kes saavutasid täieliku tsütogeneetilise ravivastuse enne 12 ravikuud või täpselt hindamishetkel) oli statistiliselt kõrgem mõlemas nilotiniibi ravirühmas (nii 300 mg kui 400 mg kaks korda ööpäevas) võrreldes imatiniibi ravirühmaga, kellele manustati 400 mg üks kord ööpäevas (vt tabel 7).

Täieliku tsütogeneetilise ravivastuse määr 24. kuuks (hõlmab patsiente, kellel oli täielik tsütogeneetiline ravivastus 24. kuul ja kes olid selle mingil ajal varem saavutanud) oli statistiliselt kõrgem nii 300 mg kui ka 400 mg kaks korda ööpäevas manustanute rühmades võrreldes 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas manustanute rühmaga.

Tabel 7 Parim täielik tsütogeneetilise ravivastuse määr

	Nilotiniib 300 mg kaks korda ööpäevas n=282 (%)	Nilotiniib 400 mg kaks korda ööpäevas n=281 (%)	Imatiniib 400 mg üks kord ööpäevas n=283 (%)
12. kuuks			
Ravivastus (95% usaldusvahemik)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Ravivastus puudub	19,9	22,1	35,0
CMH* test p-väärtus ravivastuse määra hindamiseks (võrreldes imatiniibiga 400 mg üks kord ööpäevas)	< 0,0001	0,0005	
24. kuuks			

Ravivastus (95% usaldusvahemik)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Ravivastus puudub	13,1	15,3	23,0
CMH testi p-väärtus ravivastuse määra hindamiseks (võrreldes imatiniibi 400 mg üks kord ööpäevas)	0,0018	0,0160	

Kaplan-Meieri analüüsi hinnangute põhjal oli täieliku tsütogeneetilise ravivastuse saavutanud patsientide hulgas pärast 72 kuud tsütogeneetilise ravivastuse säilitanud patsientide osakaal 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas manustanute rühmas 99,1% (95% usaldusvahemik: 97,9...100%), 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas manustanute rühmas 98,7% (95% usaldusvahemik: 97,1...100%) ja 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas manustanute rühmas 97,0% (95% usaldusvahemik: 94,7...99,4%).

Haiguse progresseerumist aktseleratsioonifaasi (*accelerated phase*, AP) või blastsesse kriisi (*blast crisis*, BC) ravi ajal defineeriti kui aega, mis kulus randomiseerimise kuupäevast kuni haiguse esimese dokumenteeritud progresseerumiseni aktseleratsioonifaasi või blastsesse kriisi või KMList põhjustatud surmani. Haiguse progresseerumist aktseleratsioonifaasi või blastsesse kriisi ravi ajal esines kokku 17 patsiendil: 2 patsiendil, kes said raviks 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas, 3 patsiendil, kes sai raviks 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas ja 12 patsiendil, kes said raviks 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas. Patsientide hinnangulised osakaalud, kelle haigus ei progresseerunud 72. kuuks aktseleratsioonifaasi või blastsesse kriisi, olid vastavalt 99,3%, 98,7% ja 95,2% (riskitiheduste suhe = 0,1599 ja stratifitseeritud log-rank $p = 0,0059$ 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühma ja imatiniibi ravirühma vahel, riskitiheduste suhe = 0,2457 ja stratifitseeritud log-rank $p = 0,0185$ 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühma ja imatiniibi ravirühma vahel). Pärast 2-aastast analüüsi ei teatatud uutest AC/BC progresseerumise juhtudest.

Kui progresseerumise kriteeriumina kaasati klonaalne evolutsioon, progresseerus analüüsi tegemise hetkeks aktseleratsioonifaasi või blastsesse kriisi ravi ajal kokku 25 patsienti (3 patsienti 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas manustanud rühmas, 5 patsienti 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas manustanud rühmas ja 17 patsienti 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas manustanud rühmas). Patsientide hinnangulised osakaalud, kelle haigus ei progresseerunud klonaalset evolutsiooni arvesse võttes 72. kuuks aktseleratsioonifaasi või blastsesse kriisi, olid vastavalt 98,7%, 97,9% ja 93,2% (riskitiheduste suhe = 0,1626 ja stratifitseeritud log-rank $p = 0,0009$ 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühma ja imatiniibi ravirühma vahel, riskitiheduste suhe = 0,2848 ja stratifitseeritud log-rank $p = 0,0085$ 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühma ja imatiniibi ravirühma vahel).

Ravi ajal või pärast ravi katkestamist toimunud jälgimise ajal suri kokku 55 patsienti (21 patsienti 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas manustanud rühmas, 11 patsienti 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas manustanud rühmas ja 23 patsienti 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas manustanud rühmas). Kakskümmend kuus (26) surma 55-st oli põhjustatud KMList (6 surma 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas manustanud rühmas, 4 surma 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas manustanud rühmas ja 16 surma 400 mg imatiniibi üks kord ööpäevas manustanud rühmas). 72. kuul elus olnud patsientide hinnangulised määrad olid vastavalt 91,6%, 95,8% ja 91,4% (riskitiheduste suhe = 0,8934 ja stratifitseeritud log-rank $p = 0,7085$ 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühma ja imatiniibi ravirühma vahel, riskitiheduste suhe = 0,4632 ja stratifitseeritud log-rank $p = 0,0312$ 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühma ja imatiniibi ravirühma vahel). Võttes juhtudena arvesse ainult KMList põhjustatud surmasid, olid üldise elulemuse hinnangulised määrad 72. kuul vastavalt 97,7%, 98,5% ja 93,9% (riskitiheduste suhe = 0,3694 ja stratifitseeritud log-rank $p = 0,0302$ 300 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühma ja imatiniibi ravirühma vahel, riskitiheduste suhe = 0,2433 ja stratifitseeritud log-rank $p = 0,0061$ 400 mg nilotiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühma ja imatiniibi ravirühma vahel).

Kliinilised uuringud kroonilises ja aktseleratsioonifaasis imatiniibile resistentse või imatiniibi talumatusega KML kohta

Viidi läbi avatud, kontrollita, mitmekeskuseline II faasi uuring, et teha kindlaks nilotiniibi efektiivsus KML täiskasvanud patsientidel, kelle haigus oli imatiniibile resistentne või kes ei talunud seda ravi. Kroonilises ja aktseleratsioonifaasis haigusega patsiendid jagati eraldi ravirühmadesse. Efektiivsuse andmed saadi 321 uuringusse värvatud KF patsiendilt ja 137 AF patsiendilt. Mediaanne ravi kestus oli 561 päeva KF patsientidel ja 264 päeva AF patsientidel (vt tabel 8). Nilotiniibi manustati pidevalt (kaks korda ööpäevas 2 tundi pärast sööki ning söömata pidi olema vähemalt üks tund pärast manustamist), kuni puudusid tõendid ebapiisavast ravivastusest või haiguse progresseerumisest. Annus oli 400 mg kaks korda ööpäevas, lubatud oli annuse suurendamine 600 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Tabel 8 Nilotiniibiga ravi kestus

	Krooniline faas n=321	Aktseleratsioonifaas n=137
Ravi keskmine kestus päevades (25...75 protsentiili)	561 (196...852)	264 (115...595)

Resistentsus imatiniibi suhtes hõlmas täieliku hematoloogilise ravivastuse mittesaavutamist (3. kuuks), tsütogeneetilise ravivastuse mittesaavutamist (6. kuuks) või olulise tsütogeneetilise ravivastuse mittesaavutamist (12. kuuks) või haiguse progresseerumist pärast eelnevat tsütogeneetilist või hematoloogilist ravivastust. Imatiniibi talumatus hõlmas patsiente, kes lõpetasid imatiniibi võtmise toksilisuse tõttu ning kellel puudus uuringuga liitumise ajal oluline tsütogeneetiline ravivastus.

Üldiselt esines 73% patsientidest resistentsus imatiniibi suhtes, samal ajal kui 27% ei talunud imatiniibi. Enamikel patsientidel oli pikaajaline KML anamnees, mis hõlmas ulatuslikku eelnevat ravi teiste kasvajaavastaste ainetega (sh imatiniib, hüdroksüurea, interferoon) ning ebaõnnestunud luuüdi siirdamist (tabel 9). Mediaanne suurim eelnev imatiniibi annus oli olnud 600 mg ööpäevas. Suurim eelnev imatiniibi annus oli ≥ 600 mg ööpäevas 74%-l kõigist patsientidest, kellest 40% said imatiniibi annustes ≥ 800 mg ööpäevas.

Tabel 9 KML anamnees

	Krooniline faas (n=321)	Aktseleratsioonifaas (n=137)*
Mediaanne aeg diagnoosimisest kuudes (vahemik)	58 (5...275)	71 (2...298)
Imatiniib		
Resistentsus	226 (70%)	109 (80%)
Talumatus ilma MCyR-ta	95 (30%)	27 (20%)
Imatiniibiga ravi mediaanne kestus päevades (25...75 protsentiili)	975 (519...1488)	857 (424...1497)
Eelnev hüdroksüurea	83%	91%
Eelnev interferoon	58%	50%
Eelnev luuüdi siirdamine	7%	8%
* Ühe patsiendi puhul puudub informatsioon resistentsuse/intolerantsuse staatuse kohta imatiniibi suhtes.		

Esmane tulemusnäitaja KF patsientidel oli oluline tsütogeneetiline ravivastus (MCyR), mida defineeriti kui Ph⁺ hematopoeetiliste rakkude kadumist (CCyR, täielik tsütogeneetiline ravivastus) või Ph⁺ metafaaside olulist vähenemist tasemeni $< 35\%$ (osaline tsütogeneetiline ravivastus). Teisele tulemusnäitajana hinnati KF patsientidel täielikku hematoloogilist ravivastust (CHR). Esmane tulemusnäitaja AF patsientidel oli üldine kinnitatud hematoloogiline ravivastus (HR), mida defineeriti kui täielikku hematoloogilist ravivastust, leukeemia tunnuste puudumist või kroonilisse faasi tagasipöördumist.

Krooniline faas

MCyR esinemissagedus 321 KF patsiendi seas oli 51%. Enamik ravile reageerinuid saavutasid MCyR kiiresti 3 kuu jooksul (mediaan 2,8 kuud) pärast nilotiniibiga ravi alustamist ning see jäi püsima. CCyR'i (olulise tsütogeneetilise ravivastuse) saavutamise mediaanne aeg oli veidi rohkem kui 3 kuud (mediaan 3,4 kuud). MCyR'i saavutanud patsientidest 77% (95% CI: 70...84%) säilis ravivastus 24 kuu möödudes. MCyR'i keskmist kestust ei ole kindlaks tehtud. CCyR'i (täieliku tsütogeneetilise ravivastuse) saavutanud patsientidest 85% (95% CI: 78...93%) säilis ravivastus 24 kuu möödudes. CCyR keskmist kestust ei ole kindlaks tehtud. Ravieelse täieliku hematoloogilise ravivastusega patsiendid saavutasid MCyR kiiremini (1,9 *versus* 2,8 kuud). Ilma ravieelse täieliku hematoloogilise ravivastusega KF patsientidest 70% saavutas CHR, mediaanne aeg CHR saavutamiseni oli 1 kuu ja MCyR mediaanne kestus oli 32,8 kuud. Hinnanguline 24 kuu üldine elulemus KML kroonilise faasi patsientide seas oli 87%.

Aktseleratsioonifaas

Üldine kinnitatud HR esinemissagedus 137 AF patsiendi seas oli 50%. Enamik ravile reageerinuid saavutas nilotiniibiga ravi puhul HR varakult (mediaan 1,0 kuud) ning see on olnud kestev (mediaanne kinnitatud HR kestus oli 24,2 kuud). HR'i saavutanud patsientidest 53% (95% CI: 39...67%) säilis ravivastus 24 kuu möödudes. MCyR esinemissagedus oli 30% ja mediaanne aeg ravivastuse saavutamiseni 2,8 kuud. MCyR'i saavutanud patsientidest 63% (95% CI: 45...80%) säilis ravivastus 24 kuu möödudes. MCyR mediaanne kestus oli 32,7 kuud. Hinnanguline 24 kuu üldine elulemus KML aktseleratsioonifaasi patsientide seas oli 70%.

Tabelis 10 on toodud ravivastuse sagedused kahes ravirühmas.

Tabel 10 Ravivastus KML puhul

(Parim ravivastuse sagedus)	Krooniline faas			Aktseleratsioonifaas		
	Talumatus (n=95)	Resistentsus (n=226)	Kokku (n=321)	Talumatus (n=27)	Resistentsus (n=109)	Kokku* (n=137)
Hematoloogiline ravivastus (%)						
Üldine (95% CI)	-	-	-	48 (29...68)	51 (42...61)	50 (42...59)
Täielik	87 (74...94)	65 (56...72)	70 ¹ (63...76)	37	28	30
Tagasipöördumine kroonilisse faasi	-	-	-	7	10	9
	-	-		4	13	11
Tsütogeneetiline ravivastus (%)						
Oluline (95% CI)	57 (46...67)	49 (42...56)	51 (46...57)	33 (17...54)	29 (21...39)	30 (22...38)
Täielik	41	35	37	22	19	20
Osaline	16	14	15	11	10	10

NEL = puuduvad leukeemia/luuüdi reaktsiooni tunnused

¹ 114 KF patsiendil esines ravieelselt CHR, mistõttu neid ei hinnatud täieliku hematoloogilise ravivastuse suhtes

* Ühe patsiendi puhul puudub informatsioon resistentsuse/intolerantsuse staatuse kohta imatiniibi suhtes.

Efektiivsuse kohta blastse kriisiga KML patsientidel andmed puuduvad. Eraldi ravirühmasid kasutati ka II faasi uuringus, kus hinnati nilotiniibi kasutamist KF ja AF patsientidel, keda oli eelnevalt ulatuslikult ravitud paljude ravivõimalustega, sealhulgas türosiinkinaasi inhibiitoriga lisaks imatiniibile. Nendest patsientidest 30/36 (83%) olid ravile resistentsed, kuid talumatust ei esinenud. 22 KF patsiendil, kellel hinnati ravimi efektiivsust, saavutati nilotiniibiga MCyR sagedus 32% ja CHR sagedus 50%. 11 AF patsiendil, kellel hinnati ravimi efektiivsust, kutsus ravi esile 36% üldise HR sageduse.

Pärast imatiniibiga ravi ebaõnnestumist täheldati 42% kroonilises faasis ja 54% aktseleratsioonifaasis KML patsientidest 24 erinevat BCR-ABL mutatsiooni. Nilotiniib oli efektiivne patsientidel, kellel

esinesid mitmed BCR-ABL mutatsioonid, mis on seotud resistentsusega imatiniibi suhtes, välja arvatud T315I.

Ravi katkestamine Ph+ KML kroonilise faasi täiskasvanud patsientidel, kes said esimese rea ravimina nilotiniibi ja saavutasid püsiva sügava molekulaarse ravivastuse

Avatud ühe uuringuharuga kliinilises uuringus, kuhu kaasati 215 Ph+ KML kroonilise faasi täiskasvanud patsienti, keda raviti esmavalikuna nilotiniibiga ≥ 2 aastat ja kes saavutasid MR4,5 mõõdetuna MolecularMD MRDx BCR-ABL testiga, suunati jätkama nilotiniibiga ravi täiendavalt 52 nädalaks (nilotiniibi konsolideeriva ravi faas). 190 patsienti 215-st (88,4%) liikusid ravivaba remissiooni (*Treatment-free Remission*, TFR) etappi pärast püsiva sügava molekulaarse ravivastuse saavutamist konsolideeriva ravi faasis, mida defineeriti järgmiste kriteeriumite alusel:

- 4 viimasel kvartaalsel hindamisel (iga 12 nädala järel) saavutati vähemalt MR4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) ning ravivastus püsis ühe aasta;
- viimasel hindamisel saavutati MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS);
- mitte rohkem kui kahel hindamisel jäi ravivastus vahemikku MR4,0 kuni MR4,5 (0,0032% IS $<$ BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS).

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel säilis oluline molekulaarne ravivastus (MMR) 48. nädalal pärast ravivaba etapi alustamisest (lugedes ravivastuse puudumiseks kõiki patsiente, kellel oli vaja ravi uuesti alustada).

Tabel 11 Ravivaba remissioon pärast esmavaliku ravi nilotiniibiga

Ravivaba remissiooni etappi liikunud patsiendid	190	
nädalad pärast ravivaba etapi alustamisest	48 nädalat	264 nädalat
patsiendid, kellel säilis või paranes MMR	98 (51,6% [95% CI: 44,2; 58,9])	79 ^[2] (41,6% [95% CI: 34,5; 48,9])
Ravivaba etapi katkestanud patsiendid	93 ^[1]	109
MMR kaotuse tõttu	88 (46,3%)	94 (49,5%)
teistel põhjustel	5	15
Pärast MMR kaotust ravi taasalustanud patsiendid	86	91
MMR uuesti saavutanud	85 (98,8%)	90 (98,9%)
MR4,5 uuesti saavutanud	76 (88,4%)	84 (92,3%)

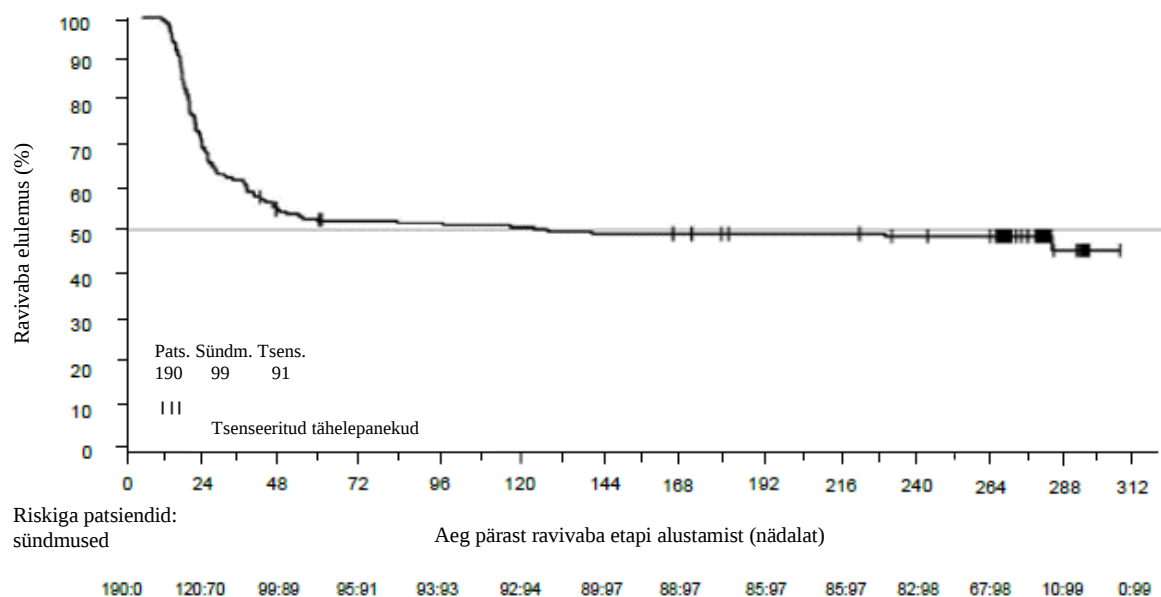
[1] Ühel patsiendil säilis molekulaarne ravivastus 48. nädalal, kuid katkestas ravivaba etapi.

[2] Kahe patsiendi PCR analüüs ei olnud 264. nädalal kättesaadav, mistõttu nende ravivastust ei võetud 264. nädala andmete lõppanalüüsil arvesse.

Aeg, mil 50% kõigist raviga taasalustanud patsientidest saavutasid uuesti olulise molekulaarse ravivastuse ja MR4,5, oli vastavalt 7 ja 12,9 nädalat. Uuesti saavutatud olulise molekulaarse ravivastuse koondmäär pärast ravi taasalustamist 24. nädalal oli 97,8% (89/91 patsienti) ja MR4,5 määr 48. nädalal 91,2% (83/91 patsienti).

Kaplan-Meieri hinnanguline ravivaba elulemuse mediaan oli 120,1 nädalat (95% CI: 36,9; ei hinnatud) (joonis 4); 91-l patsiendil 190-st (47,9%) ei esinenud ühtegi ravivaba elulemuse sündmust.

Joonis 4 Kaplan-Meieri hinnanguline ravivaba elulemus pärast ravivaba etapi alustamist (täisanalüüsiandmestik)



Ravi katkestamine KML kroonilise faasi täiskasvanud patsientidel, kes on saavutanud püsiva sügava molekulaarse ravivastuse nilotiniibi raviga, millele eelnes ravi imatiniibiga

Avatud ühe uuringuharuga kliinilises uuringus, kuhu kaasati 163 Ph+ KML kroonilise faasi täiskasvanud patsienti, keda raviti türosiini kinaasi inhibiitoritega (TKI) ≥ 3 aastat (alguses kasutati vähemalt 4 nädalat türosiini kinaasi inhibiitorina imatiniibi, kui imatiniibiga ei registreeritud MR4,5 ravivastust, siis mindi üle nilotiniibile vähemalt kaheks aastaks) ja kes saavutasid MR4,5 mõõdetuna MolecularMD MRDx BCR-ABL testiga, suunati jätkama nilotiniibiga ravi täiendavalt 52 nädalaks (nilotiniibi konsolideeriva ravi faas). 126 patsienti 163-st (77,3%) liikusid ravivaba remissiooni etappi pärast püsiva sügava molekulaarse ravivastuse saavutamist konsolideeriva ravi faasis, mida defineeriti järgmise kriteeriumi alusel:

- 4 viimasel kvartaalsel hindamisel (iga 12 nädala järel) ei kinnitatud MR4,5 ravivastuse kadumist (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS) ühe aasta vältel.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel säilis MR4,0 või oluline molekulaarne ravivastus 48 nädala jooksul pärast ravi katkestamist.

Tabel 12 Ravivaba remissioon pärast ravi nilotiniibiga, millele eelnes ravi imatiniibiga

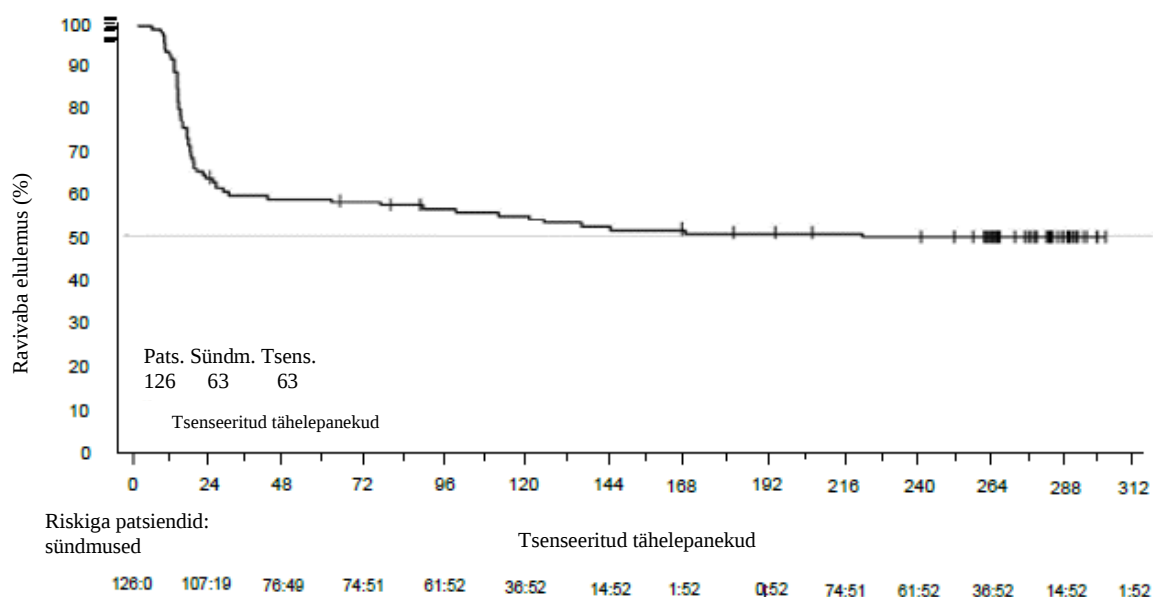
Ravivaba remissiooni etappi liikunud patsiendid	126	
nädalad pärast ravivaba etapi algust	48 nädalat	264 nädalat
patsiendid, kellel püsis MMR, säilis MR4,0 ega alustatud uuesti nilotiniibiga ravi	73 (57,9% [95% CI: 48,8; 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% CI: 34,1; 52,0])
Ravivaba etapi katkestanud patsiendid	53	74 ^[1]
kinnitatud MR4,0 kaotuse või MMR kaotuse tõttu	53 (42,1%)	61 (82,4%)
teistel põhjustel	0	13
Pärast MMR kaotust või MR4,0 kinnitatud kaotust ravi taasalustanud patsiendid	51	59
MR4,0 uuesti saavutanud	48 (94,1%)	56 (94,9%)
MR4,5 uuesti saavutanud	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] Kahel patsiendil püsis molekulaarne ravivastus (PCR analüüs) 264. nädalal, kuid ravi hilisema katkestamise tõttu edasist PCR analüüsi ei teostatud.

Kaplan-Meieri hinnanguline nilotiniibiga ravi kestuse mediaan saavutamaks uuesti MR4,0 ja MR4,5 oli vastavalt 11,1 nädalat (95% CI: 8,1; 12,1) ja 13,1 nädalat (95% CI: 12,0; 15,9). Uuesti saavutatud MR4,0 ja MR4,5 koondmäärad pärast ravi taasalustamist 48. nädalal olid vastavalt 94,9% (56/59 patsienti) ja 91,5% (54/59 patsienti).

Kaplan-Meieri hinnanguline ravivaba elulemuse mediaan on 224 nädalat (95% CI: 39,9; ei hinnatud) (joonis 5); 63-l patsiendil 126-st (50,0%) ei esinenud ühtegi ravivaba elulemuse sündmust.

Joonis 5 Kaplan-Meieri hinnanguline ravivaba elulemus pärast ravivaba etapi alustamist (täisanalüüsi andmestik)



Lapsed

Peamises nilotiniibiga läbiviidud laste uuringus said kokku 58 patsienti vanusevahemikus 2...< 18 aastat (25 patsienti, kellel oli kroonilises faasis Ph+ KML esmasjuht ja 33 patsienti, kes olid imatiniibi/dasatiniibi suhtes resistentsed või imatiniibi talumatusega kroonilises faasis Ph+ KML) ravi nilotiniibiga annuses 230 mg/m² kaks korda ööpäevas, ümardatuna lähima 50 mg annuseni (kuni maksimaalse üksikannuseni 400 mg). Tabelis 13 on esitatud peamised uuringuandmed.

Tabel 13 Andmed nilotiniibiga läbiviidud peamisest laste uuringust

	Kroonilises faasis Ph+ KML esmasjuhud (n=25)	Resistentsed või ravitalumatusega kroonilises faasis Ph+ KML (n=33)
Ravilviibimise mediaanaeg, kuudes, (vahemik)	51,9 (1,4 ... 61,2)	60,5 (0,7 ... 63,5)
Saadud annuse intensiivsuse mediaan (vahemik), (mg/m ² /ööpäev)	377,0 (149 ... 468)	436,9 (196 ... 493)
Suhteline annuse intensiivsus (%) võrreldes planeeritud annusega 230 mg/m ² kaks korda ööpäevas Mediaan (vahemik) Patsientide arv, kellel > 90%	82,0 (32 ... 102) 12 (48,0%)	95,0 (43 ... 107) 19 (57,6%)

MMR (BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) 12. tsükli, (95% CI)	60%, (38,7; 78,9)	48,5%, (30,8; 66,5)
MMR 12 tsükli järel, (95% CI)	64,0%, (42,5; 82,0)	57,6%, (39,2; 74,5)
MMR 66. tsükli järel, (95% CI)	76,0%, (54,9; 90,6)	60,6%, (42,1; 77,1)
Mediaanaeg MMR tekkeni (95% CI)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
MR4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) 66. tsükli järel saavutanud patsientide arv (%)	14 (56,0%)	9 (27,3%)
MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS) 66. tsükli järel saavutanud patsientide arv (%)	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Kinnitatud MMR kaotus MMR saavutanud patsientide hulgas	3 19-st	Mitte ühtegi 20-st
Ravilviibimise ajal ilmnunud mutatsioonid	Mitte ühtegi	Mitte ühtegi
Haiguse progresseerumine ravi jooksul	1 patsiendi seisund ajutiselt kvalifitseerunud kui progresseerumine AP/BC-ni tehnilise definitsiooni tõttu *	1 patsiendil tekkis AP/BC pärast 10,1 ravikuud
Üldine elulemus Sündmuste arv Surm ravi jooksul Surm elulemuse jälgimise jooksul	0 3 (12%) Mitte mõõdetav	0 1 (3%) Mitte mõõdetav

* 1 patsiendi seisund ajutiselt kvalifitseerunud kui progresseerumine AP/BC-ni tehnilise definitsiooni tõttu (basofiilide arvu suurenemine) kuu aega pärast ravi alustamist nilotiniibiga (ravi ajutine katkestus 13 päevaks esimese tsükli jooksul). Patsient püsis uuringus, läks tagasi KF-i ja saavutas CHR-i ja CCyR-i nilotiniibi 6. ravitsükliks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nilotiniibi maksimaalne kontsentratsioon saabub 3 tundi pärast suukaudset manustamist. Nilotiniibi imendumine pärast suukaudset manustamist oli ligikaudu 30%. Nilotiniibi absoluutne biosaadavus ei ole kindlaks tehtud. Nilotiniibi kapslite suhteline biosaadavus võrreldes suukaudse lahusega (pH 1,2 kuni 1,3) on ligikaudu 50%. Tervetel vabatahtlikel suurenesid nilotiniibi C_{max} ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) vastavalt 112% ja 82%, kui nilotiniibi võeti koos toiduga (võrreldes tühja kõhuga manustamisega). Nilotiniibi manustamisel 30 minutit või 2 tundi pärast sööki suurenes nilotiniibi biosaadavus vastavalt 29% või 15% (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

Täieliku ja osalise gastrektoomia läbi teinud patsientidel võib nilotiniibi imendumine (suhteline biosaadavus) väheneda vastavalt ligikaudu 48% ja 22%.

Jaotumine

Nilotiniibi vere/plasma suhe on 0,71. *In vitro* katsete põhjal on seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 98%.

Biotransformatsioon

Tervetel isikutel kindlaks tehtud põhilised metaboolsed rajad on oksüdatsioon ja hüdroksüülimine. Nilotiniib on põhiline seerumis ringlev komponent. Ükski metaboliitidest ei aita oluliselt kaasa nilotiniibi farmakoloogilisele toimele. Nilotiniib metaboliseerub põhiliselt CYP3A4 vahendusel, võimalik vähene roll on CYP2C8-l.

Eritumine

Pärast radioloogiliselt märgistatud nilotiniibi ühekordse annuse manustamist tervetele isikutele eritus üle 90% annusest 7 päeva jooksul, peamiselt väljaheitega (94% annusest). Muutumatul kujul eritus 69% nilotiniibi annusest.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg korduvate annuste igapäevase manustamise farmakokineetika hindamisel oli ligikaudu 17 tundi. Nilotiniibi farmakokineetika individuaalne varieeruvus oli mõõdukas kuni kõrge.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tasakaalukontsentratsiooni faasi nilotiniibi ekspositsioon oli sõltuv annusest, suuremate kui 400 mg üks kord ööpäevas annuste puhul oli süsteemse ekspositsiooni suurenemine väiksem kui proportsionaalne annusega. Nilotiniibi ekspositsioon seerumis oli 400 mg kaks korda ööpäevas manustamisel tasakaalukontsentratsiooni faasis 35% suurem kui 800 mg üks kord ööpäevas manustamisel. Nilotiniibi süsteemne omastatavus (AUC - alusel) tasakaalukontsentratsioonifaasis annusega 400 mg kaks korda ööpäevas oli ligikaudu 13,4% suurem, kui 300 mg kaks korda ööpäevas manustatava annuse puhul. Nilotiniibi keskmised minimaalsed ja maksimaalsed kontsentratsioonid 12 ravikuu jooksul olid ligikaudu 15,7% ja 14,8% suuremad annuste puhul 400 mg kaks korda ööpäevas võrreldes annustega 300 mg kaks korda ööpäevas. Kui annust suurendati 400 mg-lt kaks korda ööpäevas 600 mg-ni kaks korda ööpäevas, ei täheldatud nilotiniibi ekspositsiooni olulist suurenemist.

Tasakaalukontsentratsioon saavutati enamasti 8. päevaks. Nilotiniibi ekspositsiooni suurenemine seerumis oli esimese annuse ja tasakaalukontsentratsiooni vahel ligikaudu 2-kordne ravimi üks kord ööpäevas ja 3,8-kordne kaks korda ööpäevas manustamisel.

Biosaadavuse/bioekvivalentsuse uuringud

400 mg nilotiniibi üksikannusena manustamine kasutades kahte 200 mg kõvakapslit, kusjuures mõlema kõvakapsli sisu segati ühe teelusikatäie õunapüreega, tõestati bioekvivalentseks üksikannusega, mille korral manustati kaks intaktset 200 mg kõvakapslit.

Lapsed

Pärast nilotiniibi manustamist lastele annuses 230 mg/m² kaks korda ööpäevas, ümardatuna lähima 50 mg annuseni (kuni maksimaalse üksikannuseni 400 mg), leiti nilotiniibi tasakaalukontsentratsiooni seisundi ekspositsioon ja kliirens olevat sarnased (erinevus vähem kui 2-kordne) 400 mg kaks korda ööpäevas saanud täiskasvanud patsientidel täheldatuga. Nilotiniibi farmakokineetiline ekspositsioon pärast üksik- või korduvannuste manustamist oli võrreldav 2...< 10-aastastel ja ≥ 10...< 18-aastastel lastel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Nilotiniibi on hinnatud farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse, fototoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutes (rottidel ja hiirtel).

Farmakoloogilise ohutuse uuringud

Nilotiniib ei mõjutanud kesknärvisüsteemi või hingamisfunktsiooni. *In vitro* kardiaalse ohutuse prekliinilistes uuringutes ilmnas QT-intervalli pikenemine, mis baseerus hERG voolu blokeerimisel ja aktsioonipotentsiaali kestuse pikenemisel isoleeritud küüliku südames nilotiniibi toimet. EKG muutusi ei leitud koertel ega ahvidel, kes said ravi kuni 39 nädala vältel või spetsiaalses koertel läbiviidud telemeetria uuringus.

Korduvtoksisuse uuringud

Kuni 4-nädalase kestusega korduvtoksilisuse uuringud koertel ja kuni 9-kuulise kestusega uuringud makaakidel näitasid, et maks on nilotiniibi toksilisuse esmane sihtorgan. Muutused hõlmasidalaniinaminotransferaasi ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemist ning patohistoloogilisi leide (põhiliselt maksa tähtrakkude ehk Kupfferi rakkude hüperplaasia/hüpertroofia, sapijuha hüperplaasia ja periportaalne fibroos). Üldiselt olid kliinilis-keemilised muutused täielikult pöörduvad pärast neljanädalast taastumisperioodi ja histoloogilised muutused osaliselt pöörduvad. Ekspositsioon, mille puhul täheldati maksamuutusi, oli väiksem 800 mg ööpäevas manustamisel saavutatavast ekspositsioonist inimestel. Kuni 26 nädala vältel ravitud hiirtel või rottidel täheldati vaid väheseid maksamuutusi. Rottidel, koertel ja ahvidel täheldati peamiselt pöörduvat kolesteroolisisalduse suurenemist.

Genotoksilisuse uuringud

Genotoksilisuse uuringud bakteriaalsetes *in vitro* süsteemides ning imetajate *in vitro* ja *in vivo* süsteemides metaboolse aktivatsiooniga või ilma ei näidanud nilotiniibi mutageense toime ilminguid.

Kartsinogeensuse uuringud

2-aastases rottide kartsinogeensuse uuringus oli mitteneoplastiliste leioonide peamine sihtorgan emakas (laienemine, veresoonte ektaasia, endoteelirakkude hüperplaasia, põletik ja/või epiteeli hüperplaasia). Ei leitud tõendeid kartsinogeensuse kohta kui nilotiniibi manustati 5, 15 ja 40 mg/kg/ööpäevas. Suurima annuse manustamine (AUC tingimustel) ületas 2 kuni 3 x inimesele manustatavat kõrgeimat ööpäevast püsiannust (AUC-l põhinev) 800 mg/ööpäevas.

Tg.rasH2 hiirte 26-nädalases kartsinogeensuse uuringus, kus manustati nilotiniibi 30, 100 ja 300 mg/kg/ööpäevas, märgati naha papilloomide/kartsinoomide teket annusega 300 mg/kg, mis vastab ligikaudu 30- kuni 40-kordsele (põhinedes AUC-le) plasmakontsentratsioonile, mis saavutatakse inimesel maksimaalse ööpäevase annuse, 800 mg/ööpäevas manustamisel (manustatuna 400 mg kaks korda ööpäevas). Annus, mille korral puudus täheldatav toime neoplastiliste kollete tekkeks, oli 100 mg/kg/ööpäevas, mis vastab ligikaudu 10- kuni 20-kordsele (põhinedes AUC-le) plasmakontsentratsioonile, mis saavutatakse inimesel maksimaalse ööpäevase annuse, 800 mg/ööpäevas manustamisel (manustatuna 400 mg kaks korda ööpäevas). Põhilised sihtmärkelundid mitteneoplastiliste kollete tekkeks olid nahk (epidermise hüperplaasia), arenevad hambad (ülemiste lõikehammaste emailielundi taandareng/atroofia ja lõikehammaste igemete/odontogeenepiteeli põletik) ning harkelund (lümfootsüütide arvu vähenemise suurem esinemissagedus ja/või raskusaste).

Reproduktsioonitoksilisuse ja fertiilsuse uuringud

Nilotiniibil ei olnud teratogeenset toimet, kuid embrüo- ja fetotoksiline toime ilmnes annuste puhul, mis olid toksilised ka emasloomale. Suurenenud implantatsioonijärgset kadu täheldati nii viljakuse uuringus, kus ravi said nii isased kui emased loomad, kui embrüotoksilisuse uuringus, kus raviti emaseid loomi. Embrüotoksilisuse uuringutes täheldati embrüoletaalsust ja lootekahjustust (peamiselt loote kaalulangust, varane näoluude kokkukasvamise (kokkukasvanud ülalõualuu ja sarnaluu) vistseraalseid ja skeleti arenguhäireid) rottidel ning suurenenud loote resorptsiooni ja skeletiväärarenguid küülikutel. Rottidel läbi viidud pre- ja postnataalse arengu uuringus põhjustas nilotiniibi ekspositsioon emasloomadel poegade kehakaalu langust koos muutustega füüsilise arengu parameetrites, samuti olid järglastel langenud paaritumise ja viljakuse näitajad. Nilotiniibi ekspositsioon emastel loomadel, mis ei põhjustanud nende kõrvaltoimete teket, oli üldiselt väiksem või võrdne annuse 800 mg ööpäevas kasutamisel saavutatava ekspositsiooniga inimestel.

Isastel ja emastel rottidel ei täheldatud toimet spermatooside arvule/liikuvusele ega fertiilsusele kuni suurima uuritud annuse kasutamisel, milleks oli inimestele soovitatavast annusest ligikaudu 5 korda suurem annus.

Noorloomade uuringud

Noortel rottidel läbiviidud arengu uuringus, manustati rottidele alates esimesest nädalast pärast sündi kuni noore täiskasvanud roti vanuseni (70 päeva pärast sündi) toitmissondi abil nilotiniibi annustes 2,6 ja 20 mg/kg/ööpäevas. Standardsete uuringuparameetrite kõrval hinnati arengustaadiumeid, KNS toimeid, paaritumist ja fertiilsust. Mõlemas soorühmas täheldati kehakaalu langust ja isasloomade hilinenud suguküpsuse saabumist (mis võib olla seotud kaalulangusega), 6 mg/kg/ööpäevas otsustati noorte rottide mittejälgitava toime tasemeks. Noortel rottidel ei arenenud nilotiniibi suhtes suurenenud tundlikkust võrreldes täiskasvanud loomadega. Lisaks, toksilisuse profiil noortel rottidel oli võrreldav täiskasvanud rottide vastava näitajaga.

Fototoksilisuse uuringud

Nilotiniib neelas valgust UV-B ja UV-A vahemikus, mis jaotus nahas ja põhjustas fototoksilist toimet *in vitro*, kuid *in vivo* ei ole neid toimeid täheldatud. Seetõttu loetakse nilotiniibi fotosensibiliseeriva toime potentsiaali väga väikeseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat

Krospovidoon

Polüsorbaat 80

Magneesiumaluminometasilikaat

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Nilotinib Accord 50 mg ja 150 mg kõvakapslid

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Nilotinib Accord 200 mg kõvakapslid

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Nilotinib Accord 50 mg ja 150 mg kõvakapslid

Trükitint

Šellak

Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool

Kaaliumhüdroksiid

Nilotinib Accord 200 mg kõvakapslid

Trükitint

Šellak

Propüleenglükool

Naatriumhüdroksiid
Titaandioksiid (E171)
Povidoon
Võlupunane AC

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nilotinib Accord on saadaval järgmistes pakendi suurustes:

Nilotinib Accord 50 mg kõvakapslid

PVC/PVDC/Alu blistrid või PVC/PVDC/Alu üheannuselised perforeeritud blistrid.

- Üksikpakend sisaldab 40 kõvakapslit (5 blistrit, milles on 8 kõvakapslit) või 40 × 1 kõvakapslit üheannuselises perforeeritud blistris (5 blistrit, milles on 8 kõvakapslit).
- Mitmikpakend sisaldab 120 (3 pakendit, milles on 40) kõvakapslit või 120 × 1 (3 pakendit, milles on 40 × 1) kõvakapslit.

Nilotinib Accord 150 mg ja 200 mg kõvakapslid

PVC/PVDC/Alu blistrid või PVC/PVDC/Alu üheannuselised perforeeritud blistrid

- Üksikpakend sisaldab 28 kõvakapslit (4 blistrit, igas blistris on 7 kõvakapslit või 2 blistrit, igas blistris on 14 kõvakapslit või 7 päevablistrit, igas blistris on 4 kõvakapslit) või 40 kõvakapslit (5 blistrit, igas blistris on 8 kõvakapslit) või 28 × 1 kõvakapslit üheannuselises perforeeritud blistris (4 blistrit, milles on 7 kõvakapslit või 2 blistrit, milles on 14 kõvakapslit või 7 päevablistrit, milles on 4 kõvakapslit) või 40 × 1 kõvakapslit (5 blistrit, milles on 8 kõvakapslit).
- Mitmikpakend sisaldab 112 (4 pakendit, milles on 28) kõvakapslit, 120 (3 pakendit, milles on 40) kõvakapslit või 392 (14 pakendit, milles on 28) kõvakapslit või 112 × 1 kõvakapslit üheannuselises perforeeritud blistris (4 pakendit, milles on 28 × 1) kõvakapslit, 120 × 1 (3 pakendit, milles on 40 × 1) kõvakapslit või 392 × 1 (14 pakendit, milles on 28 × 1) kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

50 mg kõvakapsel

EU/1/24/1845/001 40 kapslit
EU/1/24/1845/002 40 x 1 kapslit (üksikannus)
EU/1/24/1845/003 120 (3 x 40) kapslit (mitmikpakend)
EU/1/24/1845/004 120 (3 x 40 x 1) kapslit (üksikannus) (mitmikpakend)

150 mg kõvakapsel

EU/1/24/1845/005 28 kapslit
EU/1/24/1845/006 28 x 1 kapslit (üksikannus)
EU/1/24/1845/007 40 kapslit
EU/1/24/1845/008 40 x 1 kapslit (üksikannus)
EU/1/24/1845/009 112 (4 x 28) kapslit (mitmikpakend)
EU/1/24/1845/010 120 (3 x 40) kapslit (mitmikpakend)
EU/1/24/1845/011 392 (14 x 28) kapslit (mitmikpakend)
EU/1/24/1845/012 112 (4 x 28 x 1) kapslit (üksikannus) (mitmikpakend)
EU/1/24/1845/013 120 (3 x 40 x 1) kapslit (üksikannus) (mitmikpakend)
EU/1/24/1845/014 392 (14 x 28 x 1) kapslit (üksikannus) (mitmikpakend)

200 mg kõvakapsel

EU/1/24/1845/015 28 kapslit
EU/1/24/1845/016 28 x 1 kapslit (üksikannus)
EU/1/24/1845/017 40 kapslit
EU/1/24/1845/018 40 x 1 kapslit (üksikannus)
EU/1/24/1845/019 112 (4 x 28) kapslit (mitmikpakend)
EU/1/24/1845/020 120 (3 x 40) kapslit (mitmikpakend)
EU/1/24/1845/021 392 (14 x 28) kapslit (mitmikpakend)
EU/1/24/1845/022 112 (4 x 28 x 1) kapslit (üksikannus) (mitmikpakend)
EU/1/24/1845/023 120 (3 x 40 x 1) kapslit (üksikannus) (mitmikpakend)
EU/1/24/1845/024 392 (14 x 28 x 1) kapslit (üksikannus) (mitmikpakend)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22 august 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten
Austria

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nilotinib Accord 50 mg kõvakapslid
nilotinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg nilotiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi – lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

40 kõvakapslit
40 × 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Nilotinib Accord 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (MITMIKPAKEND, MIS SISALDAB 120 KÕVAKAPSLIT, KOOS SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nilotinib Accord 50 mg kõvakapslid
nilotinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg nilotiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi – lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

Mitmikpakend: 120 (3 pakendit, milles on 40) kõvakapslit.
120 × 1 (3 pakendit, milles on 40 × 1) kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Nilotinib Accord 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI SISEKARP, ILMA SINISE RAAMITA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nilotinib Accord 50 mg kõvakapslid
nilotinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg nilotiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi – lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

40 kõvakapslit. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.
40 × 1 kõvakapslit. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Nilotinib Accord 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nilotinib Accord 50 mg kapslid
nilotinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nilotinib Accord 150 mg kõvakapslid
nilotinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg nilotiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi – lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

28 kõvakapslit
40 kõvakapslit
28 × 1 kõvakapslit
40 × 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Nilotinib Accord 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI KARP (KOOS SINISE RAAMIGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nilotinib Accord 150 mg kõvakapslid
nilotinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg nilotiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi – lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Kõvakapsel**

Mitmikpakend: 112 (4 pakendit, milles on 28) kõvakapslit.
120 (3 pakendit, milles on 40) kõvakapslit.
392 (14 pakendit, milles on 28) kõvakapslit.
112 × 1 (4 pakendit, milles on 28 × 1) kõvakapslit.
120 × 1 (3 pakendit, milles on 40 × 1) kõvakapslit.
392 × 1 (14 pakendit, milles on 28 × 1) kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Nilotinib Accord 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI SISEKARP (ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nilotinib Accord 150 mg kõvakapslid
nilotinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg nilotiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi – lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Kõvakapsel**

28 kõvakapslit. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.
40 kõvakapslit. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.
28 × 1 kõvakapslit. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.
40 × 1 kõvakapslit. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Nilotinib Accord 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nilotinib Accord 150 mg kapslid
nilotinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nilotinib Accord 200 mg kõvakapslid
nilotinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg nilotiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja võlupunast AC – lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

28 kõvakapslit
40 kõvakapslit
28 × 1 kõvakapslit
40 × 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Nilotinib Accord 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nilotinib Accord 200 mg kõvakapslid
nilotinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg nilotiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja võlupunast AC – lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

Mitmikpakend: 112 (4 pakendit, milles on 28) kõvakapslit.
120 (3 pakendit, milles on 40) kõvakapslit.
392 (14 pakendit, milles on 28) kõvakapslit.
112 × 1 (4 pakendit, milles on 28 × 1) kõvakapslit.
120 × 1 (3 pakendit, milles on 40 × 1) kõvakapslit.
392 × 1 (14 pakendit, milles on 28 × 1) kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Nilotinib Accord 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI SISEKARP (ILMA SINISE RAAMITA BOX'ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nilotinib Accord 200 mg kõvakapslid
nilotinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg nilotiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja võlupunast AC – lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Kõvakapsel**

28 kõvakapslit. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.
40 kõvakapslit. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.
28 × 1 kõvakapslit. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.
40 × 1 kõvakapslit. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Nilotinib Accord 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nilotinib Accord 200 mg kapslid
nilotinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Nilotinib Accord 50 mg kõvakapslid
Nilotinib Accord 150 mg kõvakapslid
Nilotinib Accord 200 mg kõvakapslid
nilotiniib (nilotinibum)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nilotinib Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nilotinib Accord'i võtmist
3. Kuidas Nilotinib Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nilotinib Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Nilotinib Accord ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Nilotinib Accord

Nilotinib Accord on ravim, mis sisaldab toimeainet nimetusega nilotiniib.

Milleks Nilotinib Accord'i kasutatakse

Nilotinib Accord'i kasutatakse leukeemia raviks, mida nimetatakse Philadelphia kromosoompositiivseks krooniliseks müeloidseks leukeemiaks (Ph-positiivne KML). KML on verevähk, mille puhul organism toodab liiga palju ebanormaalseid valgevereliblesid.

Nilotinib Accord'i kasutatakse täiskasvanutel ja lastel, kellel esineb esmakordselt diagnoositud KML või patsientidel, kellel esineb KML ja kes ei saa enam kasu eelnevast ravist, sealhulgas imatiniibist. Seda kasutatakse ka täiskasvanutel ja lastel, kellel tekkisid eelneva ravi ajal tõsised kõrvaltoimed ja kes ei saa jätkata selle kasutamist.

Kuidas Nilotinib Accord toimib

KML patsientidel vallandab DNA (geneetiline materjal) muutus signaali, mis juhendab organismi tootma ebanormaalseid valgevereliblesid. Nilotinib Accord blokeerib selle signaali ja peatab seeläbi nende rakkude tootmise.

Jälgimine ravi ajal Nilotinib Accord'iga

Ravi ajal tehakse regulaarselt analüüse, sealhulgas vereanalüüse. Nende analüüside abil jälgitakse:

- vererakkude (vere valgelibled, vere punalibled ja vereliistakud) arvu organismis, et näha, kui hästi talutav on Nilotinib Accord;
- kõhunäärme- ja maksatalitlust, et näha, kui hästi talutav on Nilotinib Accord;
- elektrolüütide taset veres (kaalium ja magneesium). Need on olulised südametöö jaoks;
- suhkru ja rasvade sisaldust veres.

Südametööd kontrollitakse, kasutades aparati, mis mõõdab südame elektrilist aktiivsust (mõõtmist kutsutakse EKG-ks).

Teie arst hindab regulaarselt ravi käiku ja otsustab, kas Nilotinib Accord'i võtmist tuleb jätkata. Kui teile öeldakse, et teie ravi selle ravimiga lõpetatakse, jätkab arst KML-i jälgimist ning vastavalt teie seisundile võib arst paluda teil uuesti alustada Nilotinib Accord'i võtmist.

Kui teil on küsimusi Nilotinib Accord'i toime või selle kohta, miks see ravim on teile või teie lapsele määratud, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Nilotinib Accord'i võtmist

Järgige tähelepanelikult kõiki arstilt saadud juhiseid. Need võivad erineda selles infolehes sisalduvast üldisest informatsioonist.

Nilotinib Accord'i ei tohi võtta

- kui olete nilotiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline, rääkige sellest arstile **enne Nilotinib Accord'i võtmist**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Nilotinib Accord'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on eelnevalt olnud südame-veresoonkonnahaigusi, nagu südamerabandus, rindkere valu (rinnaangiin), probleemid ajuverevarustusega (insult) või probleemid jala verevarustusega (lonkamine) või kui teil on südame-veresoonkonnahaiguste riskifaktorid, nagu kõrge vererõhk (hüpertensioon), suhkurtõbi või probleemid vere rasvade sisaldusega (lipiidide häired);
- kui teil on **südametegevuse häire**, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks.
- kui te saate **ravimeid**, mis langetavad teie kolesteroolisisaldust veres või mõjutavad südametegevust (rütmihäirete ravimid) või maksa (vt **Muud ravimid ja Nilotinib Accord**);
- kui te kannatate kaaliumi- või magneesiumipuuduse all;
- kui teil on maksa- või kõhunäärmehaigus;
- kui teil esinevad sümptomid, nagu kergesti tekkivad verevalumid, väsimustunne või hingamisraskus, või kui teil on esinenud korduvaid infektsioone;
- kui teil on olnud operatsioone, sealhulgas terve mao eemaldamine (täielik gastrektoomia);
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon. Nilotinib Accord võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.

Kui midagi eelnevast kehtib teie või teie lapse kohta, rääkige sellest oma arstile.

Nilotinib Accord'iga ravi ajal

- Kui te selle ravimi võtmise ajal minestate (kaotate teadvuse) või teil tekivad südame rütmihäired, **rääkige sellest otsekohe oma arstile**, sest see võib olla tõsise südamehaiguse ilminguks. QT-intervalli pikenemise või südame rütmihäirete tagajärjeks võib olla äkksurm. Nilotinib Accord'i saanud patsientidel on aeg-ajalt kirjeldatud äkksurma juhtusid.
- Kui teil tekivad äkki südame rütmihäired, tõsine lihasnõrkus või halvatus, epileptilised hood või äkilised teadvuse- või tähelepanumuutused, **rääkige sellest otsekohe oma arstile**, sest need võivad olla kasvajakude kiire lagunemise (nimetatakse ka tuumori lüüsi sündroom) ilminguks. Nilotinib Accord'iga ravitud patsientidel on harva teatatud tuumori lüüsi sündroomi esinemisest.
- Kui teil tekib rindkeres valu või ebamugavustunne, tuimus või nõrkus, probleemid kõndimisel või rääkimisel, valu, värvuse muutus või külmatunne jäsemes, **rääkige sellest otsekohe oma arstile**, sest need võivad olla südame-veresoonkonna kõrvaltoime nähud. Nilotinib Accord'i saavatel patsientidel on teatatud südame-veresoonkonna tõsistest kõrvaltoimetest, mille hulka kuuluvad jala verevarustuse häirumine (perifeerne arteriaalne oklusiivne haigus), isheemiline südamehaigus ja ajuverevarustuse häired (isheemiline tserebrovaskulaarne haigus). Enne Nilotinib Accord'iga ravi alustamist ja ravi ajal peab teie arst teil hindama rasvade (lipiidide) ja suhkruasisaldust verest.
- Kui teil tekib jalgade või käte paistetus, üldine turse või kiire kehakaalutõus, rääkige sellest oma arstile, sest need võivad olla vedelikupeetuse tõsised nähud. Nilotinib Accord'iga ravil olevatel patsientidel on aeg-ajalt teatatud vedelikupeetuse tõsistest juhtudest.

Kui olete Nilotinib Accord'iga ravi saava lapse vanem, teavitage arsti sellest, kui mõni eespool loetletud seisunditest kehtib teie lapse kohta.

Lapsed ja noorukid

Nilotinib Accord on ravim lastele ja noorukitele, kellel on KML. Puudub selle ravimi kasutamise kogemus alla 2 aasta vanustel lastel. Alla 10-aastastel esmakordselt diagnoositud lastel Nilotinib Accord'i kasutamiskogemus puudub ning alla 6-aastaste patsientidega, kes ei saa enam kasu varasemast KML ravist, on kogemus piiratud.

Mõned Nilotinib Accord'i kasutavad lapsed ja noorukid võivad kasvada normaalsest aeglasemalt. Arst kontrollib vastuvõttudel regulaarselt kasvu.

Muud ravimid ja Nilotinib Accord

Nilotinib Accord võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Nendeks on eeskätt:

- antiarütmikumid - kasutatakse südame rütmihäirete raviks;
- klorokviin, halofantriin, klaritromütsiin, haloperidool, metadoon, moksifloksatsiin – ravimid, mis võivad avaldada soovimatut toimet südame elektrilisele aktiivsusele;
- ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin – kasutatakse infektsioonide raviks;
- ritonaviir – HIV-raviks kasutatav ravim, mis kuulub „proteaasi inhibiitorite” ravimrühma;
- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin – kasutatakse epilepsia raviks;
- rifampitsiin – kasutatakse tuberkuloosi raviks;
- liht-naistepuna (nimetatakse ka *Hypericum perforatum*) – taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja muude haigusseisundite raviks;
- midasolaam – kasutatakse operatsioonieelse ärevuse leevendamiseks;
- alfentaniil ja fentanüül – kasutatakse valuravis ja rahustina enne kirurgilisi või meditsiinilisi protseduure või nende ajal;
- tsüklosporiin, siroliimus ja takroliimus – ravimid, mis vähendavad organismi „kaitsereaktsiooni“ ja infektsioonide vastu võitlemist ning kasutatakse tavaliselt siiratud organite, nagu maks, süda ja neerud, äratõukereaktsiooni ärahoidmiseks;
- dihidroergotamiin ja ergotamiin – kasutatakse dementsuse raviks;
- lovastatiin ja simvastatiin – kasutatakse vereraskvete kõrge sisalduse ravimiseks;
- varfariin – kasutatakse vere hüübimishäirete raviks (nt verehüübed ehk tromboos);
- astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosidiin, kinidiin, bepridiil või tungaltera alkaloidid (ergotamiin, dihidroergotamiin).

Nendest ravimitest tuleb Nilotinib Accord'iga ravi ajal hoiduda. Kui te võtate mõnda neist ravimitest, võib arst määrata teile muud alternatiivsed ravimid.

Kui te võtate statiini (ravim, mis langetab teie vere kolesteroolisisaldust), teatage sellest oma arstile või apteekrile. Teatud statiinidega koos kasutamisel võib Nilotinib Accord suurendada statiinidega seotud lihasprobleemide tekkeriski, mis harvadel juhtudel võib viia tõsise lihaste lagunemiseni (rabdomüolüüs), mis põhjustab neerukahjustust.

Lisaks rääkige oma arsti või apteekriga enne Nilotinib Accord'i võtmist, kui te kasutate mõnda antatsiidi (kõrvetiste puhul kasutatavad ravimid). Järgmisi ravimeid tuleb võtta Nilotinib Accord'ist eraldi:

- H₂-blokaatorid, mis vähendavad happe tootmist maos. H₂-blokaatoreid tuleb võtta ligikaudu 10 tundi enne või ligikaudu 2 tundi pärast Nilotinib Accord'i;
- alumiiniumhüdroksiidi, magneesiumhüdroksiidi ja simetikooni sisaldavad antatsiidid, mis neutraliseerivad maohapet. Neid antatsiide tuleb võtta ligikaudu 2 tundi enne või pärast Nilotinib Accord'i.

Samuti peate te oma arsti teavitama sellest, **kui te juba võtate Nilotinib Accord'i** ja teile määratakse uus ravim, mida te ei ole varem Nilotinib Accord'iga ravi ajal võtnud.

Nilotinib Accord koos toidu ja joogiga

Ärge võtke Nilotinib Accord'i koos toiduga. Toit võib parandada Nilotinib Accord'i imendumist ja seega suurendada Nilotinib Accord'i taset veres potentsiaalselt ohtlikule tasemele. Ärge jooge greibimahla ega sööge greipi. Selle tagajärjel võib suurened Nilotinib Accord'i sisaldus veres, ka ohtliku tasemeni.

Rasedus ja imetamine

- **Nilotinib Accord'i ei soovitata kasutada raseduse ajal**, kui see ei ole hädavajalik. Kui te olete rase või kahtlustate rasedust, rääkige sellest arstile, kes arutab teiega, kas te tohite raseduse ajal seda ravimit kasutada.
- **Naistel, kes võivad jääda rasedaks** on soovitatav ravi ajal ja kuni kaks nädalat pärast ravi lõppu kasutada ülitõhusat rasestumisvastast kaitset.
- Nilotinib Accord'iga ravi ajal ja kaks nädalat pärast viimast annust **ei soovitata last rinnaga toita**. Teavitage oma arsti sellest, kui te toidate last rinnaga.
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekivad selle ravimi võtmise järgselt kõrvaltoimed (nagu pearinglus või nägemishäired), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate või mehhanismidega töötamise võimet, peate nendest tegevustest hoiduma kuni kõrvaltoimete taandumiseni.

Nilotinib Accord sisaldab laktoosi (monohüdraadina)

Ravim sisaldab laktoosi (nimetatakse ka piimasuhkruks). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Nilotinib Accord sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Nilotinib Accord sisaldab kaaliumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

Nilotinib Accord sisaldab võlupunast AC

Ravim sisaldab allurapunast AC, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Nilotinib Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Nilotinib Accord'i võtta

Kasutamine täiskasvanutel

- **Esmakordselt diagnoositud KML patsiendid:** soovitatav annus on 600 mg ööpäevas. Selleks tuleb võtta kaks 150 mg kõvakapslit kaks korda ööpäevas.
- **Patsiendid, kes ei saa enam kasu varasemast KML ravist:** soovitatav annus on 800 mg ööpäevas. Selleks tuleb võtta kaks 200 mg kõvakapslit kaks korda ööpäevas.

Kasutamine lastel ja noorukitel

- Teie lapsele manustatav annus sõltub lapse kehakaalust ja pikkusest. Arst arvutab välja õige annuse ja ütleb, milliseid ja kui palju Nilotinib Accord'i kapsleid lapsele anda. Lapsele manustatav ööpäevane koguanus ei tohi ületada 800 mg.

Teie raviarst võib teile määrata väiksema annuse, sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Nilotinib Accord'i võib 65-aastastel ja vanematel inimestel kasutada samas annuses nagu teistel täiskasvanutel.

Millal Nilotinib Accord'i võtta

Võtke kõvakapsleid:

- kaks korda ööpäevas (ligikaudu iga 12 tunni järel);
- vähemalt 2 tundi pärast sööki;
- seejärel oodake vähemalt tund enne uuesti söömist.

Kui teil on küsimusi selle kohta, millal seda ravimit võtta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Nilotinib Accord'i võtmine iga päev samal ajal aitab meeles pidada, millal kõvakapsleid võtta.

Kuidas Nilotinib Accord'i võtta

- Neelake kõvakapslid tervelt koos veega.
- Ärge võtke kõvakapsleid koos toiduga.
- Ärge avage kõvakapsleid, välja arvatud juhul, kui te ei ole võimeline neid alla neelama. Kui te ei ole suuteline kõvakapsleid tervelt alla neelama, võite kõvakapsli sisu raputada **ühe** teelusikatäie õunapüree peale, mis tuleb viivitamatult alla neelata. Ärge võtke ühe kõvakapsli sisu segamiseks rohkem kui ühte teelusikatäit õunapüreed ning kasutada ei tohi mitte ühtegi teist toiduainet peale õunapüree.

Kui kaua Nilotinib Accord'i võtta

Jätkake Nilotinib Accord'i võtmist iga päev senikaua, kui arst seda soovib. Tegemist on pikaajalise raviga. Arst jälgib regulaarselt teie seisundit, et kontrollida, kas ravi avaldab soovitud toimet.

Teie arst võib kaaluda teil Nilotinib Accord'iga ravi lõpetamist, tuginedes kindlatele kriteeriumitele.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua Nilotinib Accord'i võtta, pidage nõu oma arstiga.

Kui te võtate Nilotinib Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud Nilotinib Accord'i rohkem, kui ette nähtud või kui keegi teine võtab kogemata teie kõvakapsleid, võtke otsekohe ühendust arsti või haiglaga. Näidake neile kõvakapslite pakendit ja pakendi infolehte. Te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Nilotinib Accord'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui kõvakapsel jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Nilotinib Accord'i võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui arst ei ole soovitanud teil seda teha. Nilotinib Accord'iga ravi lõpetamine ilma arsti soovituseta suurendab teie haiguse ägenemise riski, millel võivad olla eluohtlikud tagajärjed. Arutage kindlasti oma arsti, meditsiiniõe ja/või apteekriga, kui te kaalute Nilotinib Accord'iga ravi lõpetamist.

Kui teie arst soovib teil lõpetada Nilotinib Accord'i võtmise

Teie arst hindab regulaarselt ravi käiku, kasutades kindlaid diagnostilisi analüüse, ning otsustab, kas teil tuleb selle ravimi võtmist jätkata. Kui teile öeldakse, et teie ravi Nilotinib Accord'iga lõpetatakse, jälgib arst hoolikalt KML-i enne Nilotinib Accord'iga ravi lõpetamist, selle ajal ja ka pärast ning vastavalt teie seisundile võib arst paluda teil uuesti alustada Nilotinib Accord'i võtmist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged kuni mõõdukad ning kaovad üldjuhul pärast mõned päevad või nädalad kestnud ravi.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised:

- Lihaste ja luustiku valu nähud: liigese- ja lihasevalu;
- südamehäirete nähud: valu või ebamugavustunne rinnus, kõrge või madal vererõhk, ebaregulaarne (kiire või aeglane) südamerütm, südamepekslemine, minestamine, huulte, keele või naha sinakas toon;
- arterite ummistuste nähud: valu, ebamugavustunne, jalalihaste nõrkus või krambid, mis võivad olla põhjustatud vähenenud verevoolust, halvasti või mitte üldse paranevad haavandid jalgadel või kätel ja märgatavad jalgade või käte värvuse (sinakus või kahvatus) või temperatuuri (jahedus) muutused;
- kilpnäärme alatalitluse nähud: kehakaalu suurenemine, väsimus, juuksekadu, lihasnõrkus, külmatus;
- kilpnäärme liigtalitluse nähud: kiire südamerütm, eksoftalmia (punnsilmsus), kehakaalu langus, kaela eesmise osa turse;
- neeru- ja kuseteede häirete nähud: janu, naha kuivus, ärritus, tume uriin, vähenenud uriinieritus, raskendatud ja valulik urineerimine, uriinipakitsus, veri uriinis, normist erinev uriini värv;
- kõrge veresuhkru sisalduse nähud: liigne janu, suur uriinieritus, söögiisu suurenemine koos kehakaalu langusega, väsimus;
- vertiigonähud: pearinglus või pöörlemistunne;
- kõhunäärmepõletiku nähud: tugev valu ülakõhus (keskel või vasakul pool);
- nahakahjustuse nähud: valulikud punetavad muhud, naha valulikkus, naha punetus, ketendus või villid;
- vee kogunemise nähud: kiire kehakaalu suurenemine, käte, pahklude, labajalgade või näo turse;
- migreeninähud: tugev peavalu, millega sageli kaasneb iiveldus, oksendamine ja valgustundlikkus;
- verehäirete nähud: palavik, kerge verevalumite teke või seletamatu veritsus, rasked või sagedased infektsioonid, seletamatu nõrkus;
- veenitromboosi nähud: turse ja valu ühes kehaosas;
- närvisüsteemi häirete nähud: jäsemete või näo nõrkus või halvatus, raskendatud rääkimine, tugev peavalu, asjade nägemine, tundmine või kuulmine, mida ei ole olemas, nägemishäired, teadvuskadu, segasus, desorientatsioon, värisemine, surisemisetunne, valu või tuimus sõrmedes ja varvastes;
- kopsuhäirete nähud: hingamisraskus või valulik hingamine, köha, vilisev hingamine palavikuga või ilma, labajalgade või jalgade turse;
- seedetrakti häirete nähud: kõhuvalu, iiveldus, veriokse, must või verine väljaheide, kõhukinnisus, kõrvetised, maohappe tagasivool, kõhupuhitus;
- maksahäirete nähud: naha ja silmavalgete kollasus, iiveldus, isutus, tume uriin;
- maksanakkuse nähud: reaktiveerumine (B-hepatiidi infektsiooni taastekkimine);
- silmakahjustuse nähud: nägemishäired, sealhulgas ähmane nägemine, topeltnägemine või tajutavad valgusvihud, vähenenud nägemisteravus või nägemise kaotus, verejooks silmavalges, silmade suurenenud valgustundlikkus, silmavalu, punetus, sügelus või ärritus, silma kuivus, silmalaugude paistetus või sügelus;
- elektrolüütide sisalduse häirete nähud: iiveldus, hingeldus, ebaregulaarne südame töö, uriini hägusus, väsimus ja/või ebamugavustunne liigestes koos normist kõrvalekalduv vereanalüüside tulemustega (nt kõrge kaaliumi-, kusi- ja fosforisisaldus ning madal kaltsiumisisaldus).

Võtke kohe oma arstiga ühendust, kui märkate mõnda ülaltoodud kõrvaltoimetest.

Mõned kõrvaltoimed esinevad väga sageli (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus;
- peavalu;
- energiapuudus;
- lihasevalu;
- sügelus, lööve;
- iiveldus;
- kõhuvalu;
- kõhukinnisus;
- oksendamine;
- juuste väljalangemine;
- pärast ravi lõpetamist Nilotinib Accord'iga valu jäsemetes, luuvalu ja lülisamba valu;
- kasvu pidurdumine lastel ja noorukitel;
- ülemiste hingamisteede infektsioonid, sealhulgas kurguvalu ja vesine või turses nina, aevastamine;
- madal vereliblede (punalibled, vereliistakud) või hemoglobiini sisaldus;
- lipaasi suurenenud sisaldus veres (kõhunäärmetalitlus);
- bilirubiini suurenenud sisaldus veres (maksatalitlus);
- alaniinaminotransferaaside (maksaensüümid) suurenenud sisaldus veres.

Mõned kõrvaltoimed esinevad sageli (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kopsupõletik;
- kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus pärast sööki, kõhupuhitus, paisunud kõht;
- luuvalu, lihasspasmid;
- valu (sealhulgas kaelavalu);
- naha kuivus, akne, vähenenud nahatundlikkus;
- kehakaalu vähenemine või suurenemine;
- unetus, depressioon, ärevus;
- öine higistamine, liighigistamine;
- üldine halb enesetunne;
- ninaverejooks;
- podagra nähud: valusad ja paistes liigesed;
- võimetus saavutada või säilitada erektsiooni;
- gripitaolised sümptomid;
- kurguvalu;
- bronhiit;
- kõrvavalu, helid (nt vile, ümin) kõrvades, millel pole välist allikat;
- hemorroidid;
- rasked menstruaaltsükliid;
- juuksefollikulite sügelus;
- suuõõne või tupe kandidoos (soor);
- konjunktiviidi nähud: eritis silmast koos sügeluse, punetuse ja paistetusega;
- silmaärritus, punased silmad;
- hüpertensiooni nähud: kõrge vererõhk, peavalu, pearinglus;
- õhetus;
- perifeerse arteriaalse oklusiivse haiguse nähud: valu, ebamugavustunne, jalalihaste nõrkus või krambid, mis võivad olla põhjustatud vähenenud verevoolust, halvasti või mitte üldse paranevad haavandid jalgadel või kätel ja märgatavad jalgade või käte värvuse (sinakus või kahvatus) või temperatuuri (jahedus) muutused (võimalikud arterite ummistuste nähud kahjustatud jalgas, käes, varvastes või sõrmedes);
- õhupuudus (nimetatakse ka düspnoeks);
- suuhaavandid igemepõletikuga (nimetatakse ka stomatiidiks);
- amülaasi suurenenud sisaldus veres (kõhunäärmetalitlus);
- kreatiniini suurenenud sisaldus veres (neerutalitlus);
- aluselise fosfataasi või kreatiniinfosfokinaasi suurenenud sisaldus veres;
- aspartaadi aminotransferaaside (maksaensüümid) suurenenud sisaldus veres;
- gamma-glutamüültransferaaside (maksaensüümid) suurenenud sisaldus veres;

- leukopeenia või neutropeenია nāhud: väike vere valgeliblede sisaldus;
- vereliistakute või vere valgeliblede arvu suurenemine;
- madal magneesiumi-, kaaliumi-, naatriumi-, kaltsiumi- või fosforisisaldus veres;
- kõrge kaaliumi-, kaltsiumi- või fosforisisaldus veres;
- kõrge rasvade (sealhulgas kolesterooli) sisaldus veres;
- kõrge kusi happesisaldus veres.

Mõned kõrvaltoimed esinevad aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- allergia (ülitundlikkus Nilotinib Accord'i suhtes);
- suukuivus;
- rindade valu;
- valu või ebamugavustunne keha küljel;
- söögiisu suurenemine;
- rindade suurenemine meestel;
- herpesviiruse infektsioon;
- lihas- ja liigesjäikus, liigese paistetus;
- kehatemperatuuri muutuste tundmine (sealhulgas kuuma- ja külmatunne);
- maitsetundlikkuse häired;
- sage urineerimine;
- maolimaskesta põletiku nāhud: kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhupuhitus;
- mälukaotus;
- nahatsüst, naha õhenemine või paksenemine, naha pindmise kihi paksenemine, naha värvi muutus;
- psoriaasi nāhud: punase/hõbedase paksenenud naha laigud;
- naha suurenenud valgustundlikkus;
- kuulmislangus;
- liigese põletik;
- uriinipidamatus;
- soolepõletik (nimetatakse ka enterokoliidiks);
- anaalabstsess;
- nibude paistetus;
- rahutute jalgade sündroomi tunnused (vastupandamatu tahtmine ühte kehaosa, tavaliselt jalga, liigutada, millega kaasneb ebamugav tunne);
- sepsise nāhud: palavik, valu rinnus, kõrgeenenud/suurenenud südamerütm, õhupuudus või hingeldus;
- nahainfektsioon (subkutaanne abstsess);
- soolatüükad;
- kindlat tüüpi vere valgeliblede arvu suurenemine (nimetatakse eosinofiilideks);
- lümfopeenია nāhud: madal vere valgeliblede sisaldus;
- kõrge paratüreoidhormooni (kaltsiumi- ja fosforitaset reguleeriv hormoon) sisaldus veres;
- kõrge laktaatdehüdrogenaasi (ensüüm) sisaldus veres;
- madala veresuhkru sisalduse nāhud: iiveldus, higistamine, nõrkus, pearinglus, värisemine, peavalu;
- dehüdratatsioon;
- rasvade häirunud sisaldus veres;
- tahtmatud tõmbused (nimetatakse ka treemoriks);
- keskendumishäired;
- ebameeldiv ja häirunud nahatundlikkus (nimetatakse ka düsesteesiaks);
- väsimus;
- tuimus või surisemisetunne sõrmedes ja varvastes (nimetatakse ka perifeerseks neuropaatiaks);
- ükskõik millise näolihase halvatus;
- punane laik silmavalges, mis on põhjustatud purunenud veresoontest (nimetatakse ka konjunktii verejooksuks);
- veri silmades (nimetatakse ka silma verejooksuks);
- silmaärritus;
- südamerabanduse nāhud (nimetatakse ka müokardiinfardiks): äkiline ja tugev valu rinnus, väsimus, ebaregulaarne südamerütm;

- südamekahina nähud: väsimus, hingamisraskused lamavas asendis, jalalabade või jalgade turse;
- valu rindluu taga (nimetatakse ka perikardiidiks);
- hüpertensiivse kriisi nähud: raske peavalu, pearinglus, iiveldus;
- kõndimisest tingitud jalavalu ja nõrkus (nimetatakse ka vahelduvaks lonkamiseks);
- jäsemete arterite ahenemise nähud: võimalik kõrge vererõhk, valusad krampid ühes või mõlemas puusas, reites või säärelihastes pärast teatud tegevusi nagu kõndimine või trepist käimine, jalgade tuimus või nõrkus;
- verevalumid (kui te ei ole ennast vigastanud);
- rasvladestused arterites, mis võivad ummistusi põhjustada (nimetatakse ka ateroskleroos);
- madala vererõhu nähud (nimetatakse ka hüpotensiooniks): peapööritus, pearinglus või minestus;
- kopsuödeemi nähud: õhupuudus;
- pleuraefusiooni nähud: vedeliku kogunemine kopsu ja rindkere vooderdavate koekihtide vahele (mis raskel juhul võib vähendada südame võimet verd pumbata), valu rinnus, köha, luksumine, hingeldamine;
- interstitsiaalse kopsuhaiguse nähud: köha, hingamisraskused, valulik hingamine;
- rinnakelmevalu nähud: valu rinnus;
- rinnakelmepõletiku nähud: köha, valulik hingamine;
- häälekähedus;
- pulmonaalhüpertensiooni nähud: kõrge vererõhk kopsuarterites;
- aevastamine;
- tundlikud hambad;
- põletikunähud (nimetatakse ka gingiviidiks): veritsus, hellad või suurenenud igemed;
- kõrge ureasisaldus veres (neerutalitlus);
- verevalkude häired (madal globuliinide tase või paraproteiini esinemine);
- kõrge mittekongugeeritud bilirubiini sisaldus veres;
- kõrge troponiini sisaldus veres.

Mõned kõrvaltoimed esinevad harva (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- peopesade ning jalataldade punetus ja/või turse ning võimalik ketendus (nn käe-jala sündroom);
- sõlmekeste esinemine suus;
- tunne, nagu rinnad muutuksid kõvaks;
- kilpnäärmepõletik (nimetatakse ka türeoidiidiks);
- häiritud või langenud meeleolu;
- sekundaarse hüperparatüreoidismi nähud: luu- ja liigesevalu, liigne urineerimine, kõhuvalu, nõrkus, väsimus;
- ajuarterite ahenemise nähud: osaline või täielik nägemise kaotus mõlema silmas, topelnägemine, vertiigo (peapöörituse tunne), tuimus või surisemisestunne, koordinatsiooni kadu, pearinglus või segasus;
- ajuturse (võimalik peavalu ja/või vaimse seisundi muutused);
- nägemisnärvipõletiku nähud: ähmane nägemine, nägemise kaotus;
- südameatalitluse häirete nähud (vähenenud väljutusfraktsioon): väsimus, ebamugavustunne rinnus, peapööritus, valu, südamepekslemine;
- vähenenud või suurenenud insuliinisaldus veres (veresuhkru sisaldust reguleeriv hormoon);
- madal insuliini C-peptiidi sisaldus veres (kõhunäärmetalitlus);
- äkksurm.

Järgnevaid muid kõrvaltoimeid on kirjeldatud teadmata esinemissagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- südameatalitluse häirete nähud (ventrikulaarne düsfunktsioon): õhupuudus, pingutus rahuolekus, ebaregulaarne südamerütm, ebamugavustunne rinnus, peapööritus, valu, südamepekslemine, liigne urineerimine, jalgade, pahklude ja kõhuturse.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nilotinib Accord'i säilitada

- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et pakend on rikutud või avamise jälgedega.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nilotinib Accord sisaldab

- Toimeaine on nilotiniib.
- Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg, 150 mg või 200 mg nilotiniibi.
Teised koostisosad on:
Kapsli sisu: laktoosmonohüdraat, krospovidoon, polüsorbaat 80, magneesiumaluminometasilikaat, veevaba kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat
Kapsli kest (50 mg ja 150 mg): želatiin, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172)
Kapsli kest (200 mg): želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172)
Trükitint (50 mg ja 150 mg): šellak, must raudoksiid (E172), propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid
Trükitint (200 mg): šellak, propüleenglükool, naatriumhüdroksiid, titaandioksiid (E171), providoon, võlupunane AC (E129).

Võt lõik 2 „Nilotinib Accord sisaldab laktoosi, kaaliumi ja võlupunast AC“.

Kuidas Nilotinib Accord välja näeb ja pakendi sisu

Nilotinib Accord 50 mg on saadaval kõvakapslitena. Želatiinist kõvakapsel (suurus 4 (ligikaudu 14 mm pikkune), millel on punane läbipaistmatu kapslikaas ja helekollane läbipaistmatu kapslikorpus, mille kaanele on musta tindiga trükitud „SML” ja valkjat kuni halli granuleeritud pulbrit sisaldavale kapslikorpusele „39”).

Nilotinib Accord 150 mg on saadaval kõvakapslitena. Želatiinist kõvakapsel (suurus 1, ligikaudu 19 mm pikkune), millel on punane läbipaistmatu kapslikaas ja punane läbipaistmatu kapslikorpus, mille kaanele on musta tindiga trükitud „SML” ja valkjat kuni halli granuleeritud pulbrit sisaldavale kapslikorpusele „26”).

Nilotinib Accord 200 mg on saadaval kõvakapslitena. Želatiinist kõvakapsel (suurus 0, ligikaudu 21 mm pikkune), millel on helekollane läbipaistmatu kapslikaas ja helekollane läbipaistmatu kapslikorpus, mille kaanele on punase tindiga trükitud „SML” ja valkjat kuni halli granuleeritud pulbrit sisaldavale kapslikorpusele „27”).

Nilotinib Accord 50 mg kõvakapslid on saadaval pakendis, mis sisaldab 40 kõvakapslit ja mitmik, mis sisaldab 120 kõvakapslit (3 pakendit, milles on 40 kõvakapslit) või üheannuselises perforeeritud blistris, mis sisaldab 40 × 1 kõvakapslit ja hulgipakendis, mis sisaldab 120 × 1 kõvakapslit (3 pakendit, milles on 40 × 1 kõvakapslit).

Nilotinib Accord 150 mg ja 200 kõvakapslid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 28 või 40 kõvakapslit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 112 kõvakapslit (4 pakendit, milles 28 kõvakapslit), 120 kõvakapslit (3 pakendit, milles 40 kõvakapslit) või 392 kõvakapslit (14 pakendit, milles 28 kõvakapslit) või üheannuselises perforeeritud blistris, mis sisaldab 28 × 1 või 40 × 1 kõvakapslit ja mitmikpakendis, mis sisaldab 112 × 1 kõvakapslit (4 pakendit, milles on 28 × 1

kõvakapslit), 120 × 1 kõvakapslit (3 pakendit, milles on 40 × 1 kõvakapslit) või 392 × 1 kõvakapslit (14 pakendit, milles on 28 × 1 kõvakapslit).

Kõik pakendid ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomska 50, 95-200
Pabianice
Poola

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten
Austria

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.