

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nilotinib Accord 50 mg capsule rigide
Nilotinib Accord 150 mg capsule rigide
Nilotinib Accord 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nilotinib Accord 50 mg capsule rigide

Una capsula rigida contiene 50 mg di nilotinib.

Eccipiente con effetti noti

Una capsula rigida contiene circa 40 mg di lattosio (come monoidrato).

Nilotinib Accord 150 mg capsule rigide

Una capsula rigida contiene 150 mg di nilotinib.

Eccipiente con effetti noti

Una capsula rigida contiene circa 120 mg di lattosio (come monoidrato).

Nilotinib Accord 200 mg capsule rigide

Una capsula rigida contiene 200 mg di nilotinib.

Eccipiente con effetti noti

Una capsula rigida contiene circa 160 mg di lattosio (come monoidrato) e rosso allura AC.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Nilotinib Accord 50 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina, dimensione "4" (lunghezza 14 mm circa), con cappuccio opaco rosso e corpo opaco giallo chiaro, con scritta con inchiostro nero "SML" sul cappuccio e "39" sul corpo contenente polvere granulare di colore da biancastro a grigio.

Nilotinib Accord 150 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina, dimensione "1" (lunghezza 19 mm circa), con cappuccio opaco rosso e corpo opaco rosso, con scritta con inchiostro nero "SML" sul cappuccio e "26" sul corpo contenente polvere granulare di colore da biancastro a grigio.

Nilotinib Accord 200 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina, dimensione "0" (lunghezza 21 mm circa), con cappuccio opaco giallo chiaro e corpo opaco giallo chiaro, con scritta con inchiostro rosso "SML" sul cappuccio e "27" sul corpo contenente polvere granulare di colore da biancastro a grigio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nilotinib Accord è indicato per il trattamento di:

- pazienti adulti e pediatrici con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica,
- pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib. Non sono disponibili dati di efficacia in pazienti con LMC in crisi blastica.
- pazienti pediatrici con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con LMC.

Posologia

Il trattamento deve essere continuato fino a quando si osserva beneficio clinico o fino al verificarsi di tossicità inaccettabile.

Se una dose viene omessa, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma assumere la successiva dose abituale prescritta.

Pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo

La dose raccomandata è:

- 300 mg due volte al giorno nei pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica,
- 400 mg due volte al giorno nei pazienti con LMC in fase cronica o accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia.

Pazienti pediatrici con LMC con cromosoma Philadelphia positivo

Il dosaggio nei pazienti pediatrici è personalizzato e si basa sulla superficie corporea (mg/m²). La dose raccomandata di nilotinib è 230 mg/m² due volte al giorno, arrotondata alla dose da 50 mg più vicina (fino a una dose singola massima di 400 mg) (vedere tabella 1). Diversi dosaggi di nilotinib possono essere combinati per ottenere la dose desiderata.

Non vi è esperienza nel trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ai 2 anni. Non vi sono dati nei pazienti pediatrici di nuova diagnosi di età inferiore ai 10 anni e vi sono dati limitati nei pazienti pediatrici resistenti o intolleranti a imatinib di età inferiore ai 6 anni.

Tabella 1 Schema del dosaggio pediatrico di nilotinib 230 mg/m² due volte al giorno

Superficie corporea (Body Surface Area, BSA)	Dose in mg (due volte al giorno)
Fino a 0,32 m ²	50 mg
0,33 - 0,54 m ²	100 mg
0,55 - 0,76 m ²	150 mg
0,77 - 0,97 m ²	200 mg
0,98 - 1,19 m ²	250 mg
1,20 - 1,41 m ²	300 mg
1,42 - 1,63 m ²	350 mg
≥1,64 m ²	400 mg

Pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che sono stati trattati con nilotinib come terapia di prima linea e che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile (MR4.5)

L'interruzione del trattamento può essere valutata in pazienti adulti eleggibili con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che sono stati trattati con nilotinib 300 mg due volte al giorno per un minimo di 3 anni nel caso in cui sia confermata una risposta molecolare profonda che si sia mantenuta stabile per un minimo di un anno immediatamente prima dell'interruzione della terapia. L'interruzione della terapia con nilotinib deve essere valutata da un medico esperto nel trattamento di pazienti con LMC (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

I pazienti eleggibili che interrompono la terapia con nilotinib devono essere monitorati tramite valutazione dei livelli del trascritto di BCR-ABL ed esame emocromocitometrico completo con formula con cadenza mensile per un anno, poi ogni 6 settimane per il secondo anno, e successivamente ogni 12 settimane. Il monitoraggio dei livelli del trascritto di BCR-ABL deve essere eseguito con un test diagnostico quantitativo validato per misurare i livelli di risposta molecolare secondo la Scala Internazionale (IS) con una sensibilità minima pari a MR4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\% \text{ IS}$).

Per i pazienti che, durante la fase libera da trattamento, perdono la MR4 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$) ma non la MMR ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\% \text{ IS}$), i livelli del trascritto di BCR-ABL devono essere monitorati ogni 2 settimane fino a quando i livelli di BCR-ABL tornino a valori compresi tra MR4 e MR4.5. I pazienti che mantengono i livelli di BCR-ABL tra MMR e MR4 per un minimo di 4 misurazioni consecutive possono tornare allo schema di monitoraggio originale.

I pazienti che perdono la MMR devono riprendere il trattamento entro 4 settimane da quando si è verificata la perdita della remissione. La terapia con nilotinib deve essere ripresa alla dose di 300 mg due volte al giorno, o al livello di dose ridotto di 400 mg una volta al giorno nel caso in cui il paziente abbia avuto una riduzione della dose prima dell'interruzione della terapia. I pazienti che riprendono la terapia con nilotinib devono essere monitorati tramite valutazione dei livelli del trascritto di BCR-ABL con cadenza mensile fino a quando la MMR viene riconfermata e successivamente ogni 12 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile (MR4.5) con nilotinib dopo precedente terapia con imatinib

L'interruzione del trattamento può essere valutata in pazienti adulti eleggibili con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che sono stati trattati con nilotinib per un minimo di 3 anni nel caso in cui sia confermata una risposta molecolare profonda che si sia mantenuta stabile per un minimo di un anno immediatamente prima dell'interruzione della terapia. L'interruzione della terapia con nilotinib deve essere valutata da un medico esperto nel trattamento di pazienti con LMC (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

I pazienti eleggibili che interrompono la terapia con nilotinib devono essere monitorati tramite valutazione dei livelli del trascritto di BCR-ABL ed esame emocromocitometrico completo con formula a cadenza mensile per un anno, poi ogni 6 settimane per il secondo anno, e successivamente ogni 12 settimane. Il monitoraggio dei livelli del trascritto di BCR-ABL deve essere eseguito con un test diagnostico quantitativo validato per misurare i livelli di risposta molecolare secondo la Scala Internazionale (IS) con una sensibilità minima pari a MR4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\% \text{ IS}$).

I pazienti con perdita confermata della MR4 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$) durante la fase libera da trattamento (due misurazioni consecutive separate da almeno 4 settimane che mostrano perdita della MR4) o perdita della risposta molecolare maggiore ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\% \text{ IS}$) devono riprendere il trattamento entro 4 settimane da quando si è verificata la perdita della remissione. La terapia con nilotinib deve essere ripresa alla dose di 300 mg o 400 mg due volte al giorno. I pazienti che riprendono la terapia con nilotinib devono essere monitorati tramite valutazione dei livelli del trascritto di BCR-ABL con cadenza mensile fino a quando non si sia ristabilito il precedente livello di

risposta molecolare maggiore o un livello pari a MR4, e successivamente ogni 12 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Aggiustamenti o modifiche della dose

Il trattamento con nilotinib può essere temporaneamente interrotto e/o la dose può essere ridotta per tossicità ematologiche (neutropenia, trombocitopenia) che non sono correlate alla leucemia di base (vedere Tabella 2).

Tabella 2 Aggiustamenti della dose per neutropenia e per trombocitopenia

Pazienti adulti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica alla dose di 300 mg due volte al giorno e LMC in fase cronica con resistenza o intolleranza a imatinib alla dose di 400 mg due volte al giorno	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ e/o conta piastrinica $<50 \times 10^9/l$	1. Il trattamento con nilotinib deve essere interrotto e la conta ematica monitorata. 2. Il trattamento deve essere ripreso entro 2 settimane alla dose precedente se la ANC $>1,0 \times 10^9/l$ e/o la conta piastrinica $>50 \times 10^9/L$. 3. Se i valori della conta ematica rimangono bassi, può essere necessaria una riduzione della dose a 400 mg una volta al giorno.
Pazienti adulti con LMC in fase accelerata con resistenza o intolleranza a imatinib alla dose di 400 mg due volte al giorno	ANC* $<0,5 \times 10^9/l$ e/o conta piastrinica $<10 \times 10^9/l$	1. Il trattamento con nilotinib deve essere interrotto e la conta ematica monitorata. 2. Il trattamento deve essere ripreso entro 2 settimane alla dose precedente se la ANC $>1,0 \times 10^9/l$ e/o la conta piastrinica $>20 \times 10^9/l$. 3. Se i valori della conta ematica rimangono bassi, può essere necessaria una riduzione della dose a 400 mg una volta al giorno.
Pazienti pediatrici con LMC di nuova diagnosi in fase cronica alla dose di 230 mg/m ² due volte al giorno e LMC in fase cronica con resistenza o intolleranza a imatinib alla dose di 230 mg/m ² due volte al giorno	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ e/o conta piastrinica $<50 \times 10^9/l$	1. Il trattamento con nilotinib deve essere interrotto e la conta ematica monitorata. 2. Il trattamento deve essere ripreso entro 2 settimane alla dose precedente se la ANC $>1,5 \times 10^9/l$ e/o la conta piastrinica $>75 \times 10^9/l$. 3. Se i valori della conta ematica rimangono bassi, può essere necessaria una riduzione della dose a 230 mg/m² una volta al giorno. 4. Se si verifica un evento dopo la riduzione della dose, considerare l'interruzione del trattamento

*ANC = conta assoluta dei neutrofili

Se si sviluppa una tossicità non ematologica moderata o grave clinicamente significativa, la terapia deve essere interrotta, e i pazienti devono essere monitorati e trattati di conseguenza. Se la dose precedente era 300 mg due volte al giorno nei pazienti adulti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica, o 400 mg due volte al giorno nei pazienti adulti con LMC in fase cronica o accelerata resistenti o intolleranti a imatinib, o 230 mg/m² due volte al giorno nei pazienti pediatrici, la terapia può essere ripresa, una volta che la tossicità sia stata risolta, alla dose di 400 mg una volta al giorno nei pazienti adulti e a 230 mg/m² una volta al giorno nei pazienti pediatrici. Se la dose precedente era 400 mg una volta al giorno nei pazienti adulti o 230 mg/m² una volta al giorno nei pazienti pediatrici, il trattamento deve essere interrotto. Se clinicamente appropriato, si deve considerare l'aumento della dose fino alla dose iniziale di 300 mg due volte al giorno nei pazienti adulti con LMC di nuova

diagnosi in fase cronica o di 400 mg due volte al giorno nei pazienti adulti con LMC in fase cronica o accelerata resistenti o intolleranti a imatinib o di 230 mg/m² due volte al giorno nei pazienti pediatrici.

Aumento della lipasi sierica: Per aumenti della lipasi sierica di grado 3-4, nei pazienti adulti le dosi devono essere ridotte a 400 mg una volta al giorno o si deve interrompere la terapia. Nei pazienti pediatrici, il trattamento deve essere interrotto fino a quando l'evento non ritorna di grado ≤ 1 . Successivamente, se la dose precedente era 230 mg/m² due volte al giorno, il trattamento può essere ripreso a 230 mg/m² una volta al giorno. Se la dose precedente era 230 mg/m² una volta al giorno, il trattamento deve essere interrotto. I livelli della lipasi sierica devono essere controllati mensilmente o come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Aumento della bilirubina e delle transaminasi epatiche: Per aumenti della bilirubina e delle transaminasi epatiche di grado 3-4 nei pazienti adulti, le dosi devono essere ridotte a 400 mg una volta al giorno o si deve interrompere la terapia. Per aumenti della bilirubina di grado ≥ 2 o aumenti delle transaminasi epatiche di grado ≥ 3 nei pazienti pediatrici, il trattamento deve essere interrotto fino a quando i livelli non ritornano di grado ≤ 1 . Successivamente, se la dose precedente era 230 mg/m² due volte al giorno, il trattamento può essere ripreso a 230 mg/m² una volta al giorno. Se la dose precedente era 230 mg/m² una volta al giorno, e il recupero a grado ≤ 1 richiede più di 28 giorni, il trattamento deve essere interrotto. I livelli di bilirubina e delle transaminasi epatiche devono essere controllati mensilmente o come clinicamente indicato.

Popolazioni speciali

Anziani

Approssimativamente il 12% dei soggetti nello studio di fase III in pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica e il 30% dei soggetti nello studio di fase II in pazienti con LMC in fase cronica o accelerata resistenti o intolleranti a imatinib avevano 65 anni od oltre. Non è stata osservata nessuna importante differenza per ciò che riguarda la sicurezza e l'efficacia in pazienti di età ≥ 65 anni rispetto agli adulti di età compresa tra 18 e 65 anni.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con funzione renale compromessa.

Poiché nilotinib ed i suoi metaboliti non sono escreti per via renale, non è attesa una diminuzione della clearance corporea totale in pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

La compromissione epatica ha un modesto effetto sulla farmacocinetica di nilotinib. L'aggiustamento della dose non è considerato necessario in pazienti con compromissione epatica. Tuttavia, i pazienti con compromissione epatica devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Patologie cardiache

Negli studi clinici sono stati esclusi i pazienti con malattia cardiaca non controllata o significativa (ad esempio, infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o bradicardia clinicamente significativa). Si deve prestare cautela in pazienti con patologie cardiache significative (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti dei livelli totali di colesterolo sierico sono stati segnalati durante il trattamento con nilotinib (vedere paragrafo 4.4). I profili lipidici devono essere determinati prima di iniziare la terapia con nilotinib, valutati al terzo e al sesto mese dopo l'inizio della terapia e almeno annualmente durante la terapia cronica.

Aumenti dei livelli di glucosio nel sangue sono stati segnalati durante il trattamento con nilotinib (vedere paragrafo 4.4). I livelli di glucosio nel sangue devono essere valutati prima di iniziare la terapia con nilotinib e monitorati durante il trattamento.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nilotinib nei pazienti pediatrici con LMC con cromosoma Philadelphia

positivo in fase cronica da 2 a meno di 18 anni di età sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2). Non vi è esperienza nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 2 anni o nei pazienti pediatrici con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase accelerata o in crisi blastica. Non vi sono dati nei pazienti pediatrici di nuova diagnosi di età inferiore ai 10 anni e vi sono dati limitati nei pazienti pediatrici resistenti o intolleranti a imatinib di età inferiore ai 6 anni.

Modo di somministrazione

Nilotinib Accord deve essere assunto due volte al giorno a distanza di circa 12 ore e non deve essere assunto con il cibo. Le capsule rigide devono essere inghiottite intere con acqua. Non si deve assumere cibo nelle 2 ore precedenti l'assunzione della dose e non deve essere assunto cibo per almeno un'ora dopo l'assunzione della dose.

Per i pazienti che non riescono a deglutire le capsule rigide, il contenuto di ogni capsula rigida può essere disperso in un cucchiaino di passata di mela (purea di mela) e deve essere assunto immediatamente. Non deve essere utilizzato più di un cucchiaino di passata di mela e nessun altro cibo oltre alla passata di mela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mielosoppressione

Il trattamento con nilotinib è associato a trombocitopenia, neutropenia e anemia (di grado 3 e 4 secondo i Criteri Comuni di Tossicità del National Cancer Institute). L'insorgenza è più frequente in pazienti con LMC resistenti o intolleranti a imatinib, in particolare in pazienti con LMC in fase accelerata. La conta ematica completa deve essere effettuata ogni due settimane per i primi 2 mesi e successivamente mensilmente, o come indicato clinicamente. La mielosoppressione è risultata generalmente reversibile e di solito gestibile sospendendo temporaneamente nilotinib o riducendo la dose (vedere paragrafo 4.2).

Prolungamento del QT

Nilotinib ha mostrato di prolungare in modo concentrazione-dipendente la ripolarizzazione ventricolare cardiaca misurata dall'intervallo QT all'ECG di superficie in pazienti adulti e pediatrici.

Nello studio di fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica trattati con 300 mg di nilotinib due volte al giorno, la variazione rispetto al basale dell'intervallo QTcF medio tempo-mediato allo steady state era di 6 msec. Nessun paziente ha avuto un QTcF >480 msec. Non sono stati osservati episodi di torsione di punta.

Nello studio di fase II condotto in pazienti con LMC in fase cronica e accelerata resistenti e intolleranti ad imatinib trattati con 400 mg di nilotinib due volte al giorno, la variazione rispetto al basale dell'intervallo QTcF medio tempo-mediato allo steady state era rispettivamente di 5 e 8 msec. Un QTcF >500 msec è stato osservato nel <1% di questi pazienti. Non sono stati osservati episodi di torsione di punta negli studi clinici.

In uno studio su volontari sani con esposizioni paragonabili a quelle osservate nei pazienti, la variazione media del QTcF tempo-mediato dopo sottrazione del placebo era di 7 msec (CI $\pm$ 4 msec). Nessun soggetto ha avuto un QTcF >450 msec. Inoltre, nessuna aritmia clinicamente significativa è stata osservata durante lo svolgimento dello studio. In particolare non sono stati osservati episodi di torsione di punta (transitoria o sostenuta).

Può verificarsi un prolungamento significativo dell'intervallo QT quando nilotinib è assunto in modo

non appropriato con forti inibitori del CYP3A4 e/o con medicinali in grado di prolungare l'intervallo QT, e/o con il cibo (vedere paragrafo 4.5). La presenza di ipokaliemia ed ipomagnesemia può potenziare ulteriormente questo effetto. Il prolungamento dell'intervallo QT può esporre i pazienti al rischio di un esito fatale.

Nilotinib deve essere utilizzato con cautela in pazienti che hanno o che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento del QTc, come quelli:

- con sindrome congenita del QT lungo
- con malattia cardiaca non controllata o significativa incluso infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o bradicardia clinicamente significativa.
- in trattamento con farmaci antiaritmici o altre sostanze che possono provocare un prolungamento del QT.

È consigliabile uno stretto monitoraggio dell'effetto sull'intervallo QTc e si raccomanda di effettuare un ECG basale prima di iniziare la terapia con nilotinib e come indicato clinicamente. L'ipokaliemia o l'ipomagnesemia devono essere corrette prima della somministrazione di nilotinib e controllate periodicamente durante la terapia.

Morte improvvisa

In pazienti con LMC in fase cronica e accelerata resistenti e intolleranti ad imatinib con storia precedente di malattia cardiaca o significativi fattori di rischio cardiaco sono stati segnalati casi non comuni (0,1-1%) di morti improvvise. In aggiunta al tumore di base erano anche frequentemente presenti co-morbidità e trattamenti concomitanti. Anomalie della ripolarizzazione ventricolare possono essere state dei fattori contribuenti. Non sono stati segnalati casi di morte improvvisa nello studio di fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica.

Ritenzione di liquidi e edema

In uno studio di fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi sono state osservate con frequenza non comune (0,1-1%) gravi forme di ritenzione di liquidi correlate al medicinale come versamento pleurico, edema polmonare, e versamento pericardico. Eventi simili sono stati osservati in segnalazioni post-marketing. Un aumento di peso rapido e inatteso deve essere attentamente indagato. Se durante il trattamento con nilotinib appaiono segni di grave ritenzione di liquidi, l'eziologia deve essere valutata e i pazienti devono essere trattati di conseguenza (vedere il paragrafo 4.2 per le istruzioni sulla gestione delle tossicità non ematologiche).

Eventi cardiovascolari

Eventi cardiovascolari sono stati segnalati in uno studio randomizzato di fase III in pazienti con LMC di nuova diagnosi e in segnalazioni post-marketing. In questo studio clinico, con un tempo mediano di trattamento di 60,5 mesi, gli eventi cardiovascolari di grado 3-4 includevano arteriopatia periferica ostruttiva (1,4% e 1,1% rispettivamente con nilotinib 300 mg e 400 mg due volte al giorno), cardiopatia ischemica (2,2% e 6,1% rispettivamente con nilotinib 300 mg e 400 mg due volte al giorno), ed eventi ischemici cerebrovascolari (1,1% e 2,2% rispettivamente con nilotinib 300 mg e 400 mg due volte al giorno). I pazienti devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico se avvertono segni acuti o sintomi di eventi cardiovascolari. In accordo con le linee guida standard, durante la terapia con nilotinib deve essere valutata la condizione cardiovascolare dei pazienti e devono essere monitorati e attivamente gestiti i fattori di rischio cardiovascolare. Una appropriata terapia deve essere prescritta per la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare (vedere il paragrafo 4.2 per le istruzioni sulla gestione delle tossicità non ematologiche).

Riattivazione della epatite B

La riattivazione della epatite B nei pazienti che sono portatori cronici di questo virus si è verificata dopo che questi pazienti hanno ricevuto gli inibitori della tirosina-chinasi BCR-ABL. Alcuni casi hanno portato a insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un

esito fatale.

I pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV prima di cominciare il trattamento con nilotinib. Gli esperti delle malattie epatiche e del trattamento dell'epatite B devono essere consultati prima che il trattamento venga iniziato in pazienti con sierologia positiva all'epatite B (inclusi quelli con malattia attiva) e per pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV durante il trattamento. I portatori di HBV che richiedono il trattamento con nilotinib devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi dell'infezione attiva da HBV per tutto il corso della terapia e per alcuni mesi dopo la fine della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio speciale dei pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile

Eleggibilità per l'interruzione del trattamento

I pazienti eleggibili per i quali è confermata l'espressione dei trascritti tipici di BCR-ABL, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, possono essere considerati per l'interruzione del trattamento. I pazienti devono avere i trascritti tipici di BCR-ABL per permettere la quantificazione di BCR-ABL, la valutazione della profondità della risposta molecolare, e la determinazione di una possibile perdita della remissione molecolare dopo interruzione del trattamento con nilotinib.

Monitoraggio dei pazienti che hanno interrotto la terapia

Nei pazienti eleggibili per l'interruzione del trattamento deve essere effettuato un monitoraggio frequente dei livelli del trascritto di BCR-ABL tramite un test diagnostico quantitativo validato per misurare livelli di risposta molecolare con una sensibilità minima pari a MR4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\% \text{ IS}$). I livelli di trascritto di BCR-ABL devono essere valutati prima e durante l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

La perdita della risposta molecolare maggiore ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\% \text{ IS}$) nei pazienti con LMC che hanno ricevuto nilotinib come terapia di prima o seconda linea o la perdita confermata della MR4 (due misurazioni consecutive separate da almeno 4 settimane che mostrino perdita della MR4 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$)) nei pazienti con LMC che hanno ricevuto nilotinib come terapia di seconda linea determineranno la ripresa del trattamento entro 4 settimane da quando si è verificata la perdita della remissione. Una recidiva molecolare può verificarsi durante la fase libera da trattamento, e non sono ancora disponibili dati sugli esiti a lungo termine. Pertanto è cruciale eseguire un monitoraggio frequente dei livelli di trascritto di BCR-ABL e dell'emocromo completo con formula in modo da rilevare una possibile perdita della remissione (vedere paragrafo 4.2). Per i pazienti che non riescono a raggiungere la MMR dopo tre mesi dalla ripresa del trattamento, deve essere eseguito un test mutazionale del dominio della chinasi BCR-ABL.

Esami di laboratorio e monitoraggio

Lipidi nel sangue

In uno studio di fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi, l'1,1% dei pazienti trattati con nilotinib 400 mg due volte al giorno ha mostrato un aumento del colesterolo totale di grado 3-4; nessun aumento di grado 3-4 è stato tuttavia osservato nel gruppo trattato con nilotinib 300 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di determinare i profili lipidici prima di iniziare il trattamento con nilotinib, valutarli al terzo e sesto mese dopo l'inizio della terapia e almeno annualmente durante la terapia cronica (vedere paragrafo 4.2). Se è necessario un inibitore dell'HMG-CoA reduttasi (un agente ipolipemizzante), prima di iniziare il trattamento, fare riferimento al paragrafo 4.5 poiché alcuni inibitori dell'HMG-CoA reduttasi sono anche metabolizzati dal CYP3A4.

Glucosio nel sangue

In uno studio di fase III condotto in pazienti con LMC di nuova diagnosi, il 6,9% e il 7,2% dei pazienti trattati rispettivamente con nilotinib 400 mg due volte al giorno e nilotinib 300 mg due volte al giorno ha mostrato un aumento del glucosio nel sangue di grado 3-4. Si raccomanda di valutare i livelli di glucosio prima di iniziare il trattamento con nilotinib e di monitorarli durante il trattamento, come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2). Se i risultati delle analisi giustificano una terapia, i medici devono seguire le loro pratiche standard locali e le linee guida di trattamento.

Interazioni con altri medicinali

La somministrazione di nilotinib con farmaci che sono forti inibitori del CYP3A4 (inclusi, ma non solo, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, ritonavir) deve essere evitata. Nel caso il trattamento con qualsiasi di questi farmaci sia necessario, si raccomanda, se possibile, di interrompere la terapia con nilotinib (vedere paragrafo 4.5). Nel caso non sia possibile una transitoria interruzione del trattamento, è indicato uno stretto monitoraggio dell'individuo per il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2).

È probabile che l'uso concomitante di nilotinib con medicinali che sono potenti induttori del CYP3A4 (ad esempio, fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) riduca l'esposizione a nilotinib in maniera clinicamente rilevante. Pertanto, in pazienti in trattamento con nilotinib, deve essere scelta la somministrazione concomitante di agenti terapeutici alternativi con minor potenziale di induzione del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Effetto del cibo

La biodisponibilità di nilotinib è aumentata dal cibo. Nilotinib non deve essere somministrato insieme al cibo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5) e deve essere assunto 2 ore dopo un pasto. Nessun cibo deve essere assunto per almeno un'ora dopo l'assunzione della dose. Devono essere evitati succo di pompelmo e altri cibi che notoriamente inibiscono il CYP3A4.

Per i pazienti che non riescono a deglutire le capsule rigide, il contenuto di ogni capsula rigida può essere disperso in un cucchiaino di passata di mela e deve essere assunto immediatamente. Non deve essere utilizzato più di un cucchiaino di passata di mela e nessun altro cibo oltre alla passata di mela (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

La compromissione epatica ha un modesto effetto sulla farmacocinetica di nilotinib. In pazienti con compromissione epatica di natura lieve, moderata o grave, la somministrazione di una dose singola di 200 mg di nilotinib ha determinato un aumento dell'AUC rispettivamente del 35%, 35%, e 19%, in confronto al gruppo di controllo di soggetti con funzione epatica normale. Il C_{max} di nilotinib allo steady-state è previsto aumentare rispettivamente del 29%, 18% e 22%. Negli studi clinici sono stati esclusi pazienti con valori di alanina transaminasi (ALT) e/o aspartato transaminasi (AST) $>2,5$ (o >5 , se correlati alla malattia) volte oltre il limite superiore dell'intervallo di normalità e/o valori di bilirubina totale $>1,5$ volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. Il nilotinib è prevalentemente epatico. Pertanto i pazienti con compromissione epatica possono avere una maggior esposizione a nilotinib e debbono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Lipasi sierica

È stato osservato un aumento dei valori di lipasi sierica. Si raccomanda cautela nei pazienti con storia pregressa di pancreatite. Nel caso che gli aumenti della lipasi siano accompagnati da sintomi addominali, si deve interrompere il trattamento con nilotinib e prendere in considerazione misure diagnostiche appropriate per escludere la pancreatite.

Gastrectomia totale

Nei pazienti con gastrectomia totale la biodisponibilità di nilotinib può essere ridotta (vedere paragrafo 5.2). Controlli più frequenti di questi pazienti devono essere presi in considerazione.

Sindrome da lisi tumorale

A causa del possibile verificarsi della sindrome da lisi tumorale (TLS) prima di iniziare la terapia con nilotinib si raccomanda la correzione di una disidratazione clinicamente significativa e il trattamento di alti livelli di acido urico (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti con effetti noti

Lattosio (come monoidrato) (per 50 mg, 150 mg e 200 mg)

Nilotinib Accord capsule rigide contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Potassio (per 50 mg, 150 mg e 200 mg)

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per capsula, cioè essenzialmente “senza potassio”.

Sodio (per 200 mg)

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Rosso allura AC (per 200 mg)

Questo medicinale contiene rosso allura AC, che può causare reazioni allergiche.

Popolazione pediatrica

Nei bambini sono state osservate anomalie di laboratorio di aumenti transitori, da lievi a moderati, delle transaminasi e della bilirubina totale ad una frequenza più elevata che negli adulti, indicando un rischio più elevato di epatotossicità nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.8). La funzionalità epatica (livelli di bilirubina e transaminasi epatiche) deve essere monitorata mensilmente o come clinicamente indicato. Aumenti della bilirubina e delle transaminasi epatiche devono essere gestiti mediante sospensione temporanea di nilotinib, riduzione della dose e/o interruzione di nilotinib (vedere paragrafo 4.2). In uno studio sulla popolazione pediatrica con LMC, in pazienti trattati con nilotinib, è stato documentato un ritardo della crescita (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda uno stretto monitoraggio della crescita nei pazienti pediatrici sottoposti a trattamento con nilotinib.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nilotinib può essere somministrato in combinazione, se clinicamente indicato, con fattori di crescita ematopoietica come l'eritropoietina o il fattore di crescita granulocitario (G-CSF). Esso può essere somministrato, se clinicamente indicato, con idrossiurea o anagrelide.

Nilotinib è metabolizzato prevalentemente nel fegato con il CYP3A4 ritenuto essere il fattore principale che contribuisce al metabolismo ossidativo. Nilotinib è anche un substrato per la pompa di efflusso multifarmaco, P-glicoproteina (P-gp). Pertanto l'assorbimento e la successiva eliminazione di nilotinib assorbito per via sistemica possono essere influenzati da sostanze che interferiscono con il CYP3A4 e/o la P-gp.

Sostanze che possono aumentare le concentrazioni sieriche di nilotinib

La somministrazione concomitante di nilotinib con imatinib (substrato e modulatore della P-gp e del CYP3A4), ha avuto un leggero effetto inibitore sul CYP3A4 e/o sulla P-gp. L'AUC di imatinib è aumentata del 18%-39%, e l'AUC di nilotinib è aumentata del 18%-40%. È improbabile che questi cambiamenti siano clinicamente importanti.

L'esposizione a nilotinib in soggetti sani era aumentata di 3 volte quando il farmaco veniva somministrato insieme a ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4. Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 inclusi ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, ritonavir, claritromicina e telitromicina, deve pertanto essere evitato (vedere paragrafo 4.4). Anche con moderati inibitori del CYP3A4 è possibile avere una maggiore esposizione a nilotinib. Devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi con nessuna o minima inibizione del CYP3A4.

Sostanze che possono diminuire le concentrazioni sieriche di nilotinib

Rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, diminuisce la C_{max} di nilotinib del 64% e riduce l'AUC di nilotinib dell'80%. Rifampicina e nilotinib non devono essere usati contemporaneamente.

È altrettanto probabile che la somministrazione contemporanea di altri medicinali che inducono il CYP3A4 (ad esempio, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e erba di San Giovanni) riduca l'esposizione a nilotinib in maniera clinicamente significativa. In pazienti in cui sono indicati farmaci induttori del CYP3A4, devono essere scelti agenti alternativi con minor potenziale di induzione enzimatica.

Nilotinib ha una solubilità pH dipendente, con una più bassa solubilità a un pH più alto. In soggetti sani trattati con esomeprazolo 40 mg una volta al giorno per 5 giorni, il pH gastrico era marcatamente aumentato, ma l'assorbimento di nilotinib era diminuito solo modestamente (diminuzione della C_{max} del 27% e diminuzione dell'AUC_{0-∞} del 34%). Quando necessario, nilotinib può essere usato in concomitanza con esomeprazolo o altri inibitori della pompa protonica.

In uno studio in soggetti sani, non è stata osservata alcuna variazione significativa nella farmacocinetica di nilotinib quando una dose singola di 400 mg di nilotinib è stata somministrata 10 ore dopo e 2 ore prima di famotidina. Pertanto, quando è necessario l'uso concomitante di un bloccante H₂, questo può essere somministrato circa 10 ore prima e circa 2 ore dopo la dose di nilotinib.

Nello stesso studio citato sopra, anche la somministrazione di un antiacido (alluminio idrossido, magnesio idrossido/simeticone) 2 ore prima o dopo una dose singola di 400 mg di nilotinib non ha alterato la farmacocinetica di nilotinib. Pertanto, se necessario, un antiacido può essere somministrato circa 2 ore prima o circa 2 ore dopo la dose di nilotinib.

Sostanze le cui concentrazioni sistemiche possono essere alterate da nilotinib

In vitro, nilotinib è un inibitore relativamente potente di CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e di UGT1A1, con un valore di K_i più basso per CYP2C9 ($K_i=0,13$ microM).

Uno studio di interazione farmacologica a dose singola in soggetti sani con warfarin 25 mg, un substrato sensibile del CYP2C9, e nilotinib 800 mg non ha dato luogo ad alcun cambiamento nei parametri farmacocinetici o farmacodinamici di warfarin misurati come tempo di protrombina (PT) e rapporto normalizzato internazionale (INR). Non ci sono dati allo steady-state. Questo studio suggerisce che una interazione farmacologica clinicamente significativa tra nilotinib e warfarin sia poco probabile fino alla dose di 25 mg di warfarin. A causa della mancanza di dati allo steady-state, si raccomanda un controllo dei marcatori farmacodinamici di warfarin (INR o PT) dopo l'inizio della terapia con nilotinib (almeno durante le prime 2 settimane).

In pazienti con LMC, nilotinib somministrato alla dose di 400 mg due volte al giorno per 12 giorni ha aumentato rispettivamente di 2,6 volte e 2,0 volte l'esposizione sistemica (AUC e C_{max}) di midazolam (un substrato del CYP3A4) somministrato per via orale. Nilotinib è un moderato inibitore del CYP3A4. Di conseguenza, l'esposizione sistemica di altri medicinali metabolizzati principalmente dal CYP3A4 (ad esempio alcuni inibitori dell'HMG-CoA reduttasi) può essere aumentata quando somministrati in concomitanza con nilotinib. Può essere necessario un appropriato monitoraggio e un aggiustamento della dose per i medicinali che sono substrati del CYP3A4 e che hanno una ristretta finestra terapeutica (compresi ma non limitati a alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, sirolimus e tacrolimus) quando somministrati in concomitanza con nilotinib.

L'associazione di nilotinib con le statine eliminate principalmente dal CYP3A4, può aumentare il rischio di miopatia indotta da statine, inclusa rabdomiolisi.

Medicinali antiaritmici e altre sostanze che possono prolungare l'intervallo QT

Nilotinib deve essere utilizzato con cautela in pazienti che hanno o possono sviluppare prolungamento dell'intervallo QT, inclusi quei pazienti che assumono medicinali antiaritmici come amiodarone, disopiramide, procainamide, chinidina e sotalolo o altri medicinali che possono portare ad un prolungamento del QT come cloroquina, alofantrina, claritromicina, aloperidolo, metadone e moxifloxacina (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni con il cibo

L'assorbimento e la biodisponibilità di nilotinib sono aumentate se viene assunto con cibo, dando luogo a concentrazioni sieriche più alte (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2). Il succo di pompelmo e altri cibi noti per inibire il CYP3A4 devono essere evitati.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive molto efficaci durante il trattamento con nilotinib e fino a due settimane dopo la fine del trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di nilotinib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Nilotinib non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni della donna rendano necessario il trattamento con nilotinib. Se viene utilizzato durante la gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Se una donna in trattamento con nilotinib dovesse prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza, l'interruzione del trattamento può essere valutata sulla base dei criteri di eleggibilità per l'interruzione del trattamento descritti nei paragrafi 4.2 e 4.4. I dati sulla gravidanza in pazienti durante il periodo di remissione libera da trattamento (TFR) sono limitati. Nel caso in cui sia pianificata una gravidanza durante la fase di TFR, la paziente deve essere informata della potenziale necessità di riprendere il trattamento con nilotinib durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Allattamento

Non è noto se nilotinib sia escreto nel latte materno. Dati tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di nilotinib nel latte (vedere paragrafo 5.3). Poiché un rischio per i

neonati/lattanti non può essere escluso, le donne non devono allattare con latte materno durante il trattamento con nilotinib e per 2 settimane dopo l'ultima dose.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato un effetto sulla fertilità nei ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nilotinib Accord non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, si raccomanda che i pazienti che accusano capogiri, astenia, alterazione della vista o altri effetti indesiderati con un potenziale impatto sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari in modo sicuro devono astenersi da queste attività fino a quando gli effetti indesiderati persistono (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza si basa sui dati aggregati di 3.422 pazienti trattati con nilotinib in 13 studi clinici nelle indicazioni approvate: pazienti adulti e pediatrici con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica (5 studi clinici con 2.414 pazienti), pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica e in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib (6 studi clinici con 939 pazienti) e pazienti pediatrici con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib (2 studi clinici con 69 pazienti). Questi dati aggregati rappresentano 9.039,34 anni-paziente di esposizione. Il profilo di sicurezza di nilotinib è coerente tra le indicazioni.

Le reazioni avverse più comuni (incidenza $\geq 15\%$) dai dati di sicurezza aggregati sono state: eruzione cutanea (26,4%), infezione delle vie respiratorie superiori (incluse faringite, nasofaringite, rinite) (24,8%), cefalea (21,9%), iperbilirubinemia (inclusa bilirubina ematica aumentata) (18,6%), artralgia (15,8%), stanchezza (15,4%), nausea (16,8%), prurito (16,7%) e trombocitopenia (16,4%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse derivanti da studi clinici e segnalazioni post-marketing (tabella 3) sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3 Reazioni avverse al medicinale

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione delle vie respiratorie superiori (incluse faringite, nasofaringite, rinite)
Comune:	Follicolite, bronchite, candidiasi (inclusa candidiasi orale), polmonite, gastroenterite, infezione delle vie urinarie
Non comune:	Infezione da Herpes virus, ascesso anale, candidiasi (infezione da candida), foruncolo, sepsi, ascesso sottocutaneo, tinea pedis
Raro:	Riattivazione della epatite B

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non comune:	Papilloma della cute
Raro:	Papilloma orale, paraproteinemia
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, trombocitopenia
Comune:	Leucopenia, leucocitosi, neutropenia, trombocitemia
Non comune:	Eosinofilia, neutropenia febbrile, linfopenia, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Ipersensibilità
Patologie endocrine	
Molto comune:	Ritardo di crescita
Comune:	Ipotiroidismo
Non comune:	Iperitiroidismo
Raro:	Iperparatiroidismo secondario, tiroidite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune:	Squilibrio elettrolitico (incluso ipomagnesiemia, iperkaliemia, ipokaliemia, iponatremia, ipocalcemia, ipercalcemia, iperfosfatemia), diabete mellito, iperglicemia, ipercolesterolemia, iperlipidemia, ipertrigliceridemia, appetito ridotto, gotta, iperuricemia, ipofosfatemia (incluso fosforo ematico diminuito)
Non comune:	Disidratazione, appetito aumentato, dislipidemia, ipoglicemia
Raro:	Disturbo dell'appetito, sindrome da lisi tumorale
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione, insonnia, ansia
Non comune:	Amnesia, stato confusionale, disorientamento
Raro:	Disforia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea
Comune:	Capogiri, ipoestesia, parestesia, emicrania
Non comune:	Accidente cerebrovascolare, emorragia intracranica/cerebrale, ictus ischemico, attacco ischemico transitorio, infarto cerebrale, perdita di coscienza (inclusa sincope), tremori, alterazione dell'attenzione, iperestesia, disestesia, letargia, neuropatia periferica, sindrome delle gambe senza riposo, paralisi facciale
Raro:	Stenosi dell'arteria basilare, edema cerebrale, neurite ottica
Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntivite, occhio secco (inclusa xeroftalmia), irritazione oculare, iperemia (sclerale, congiuntivale, oculare), visione offuscata
Non comune:	Compromissione della visione, emorragia congiuntivale, acuità visiva ridotta, edema della palpebra, blefarite, fotopsia, congiuntivite allergica, diplopia, emorragia dell'occhio, dolore oculare, prurito oculare, gonfiore degli occhi, malattia della superficie oculare, edema periorbitale, fotofobia
Raro:	Corioretinopatia, papilledema
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, dolore all'orecchio, tinnito
Non comune:	Udito compromesso (ipoacusia)
Patologie cardiache	
Comune:	Angina pectoris, aritmia (incluso blocco atrio-ventricolare, flutter cardiaco, extrasistole ventricolari, tachicardia, fibrillazione atriale, bradicardia), palpitazioni, QT dell'elettrocardiogramma prolungato, malattia arteriosa coronarica
Non comune:	Infarto miocardico, soffio cardiaco, versamento pericardico, insufficienza cardiaca, disfunzione diastolica, blocco di branca sinistra, pericardite
Raro:	Cianosi, frazione di eiezione ridotta
Non nota:	Disfunzione ventricolare

Patologie vascolari	
Comune:	Iperensione, rossore, arteriopatia periferica occlusiva
Non comune:	Crisi ipertensiva, claudicatio intermittens, stenosi di arteria periferica, ematoma, arteriosclerosi, ipotensione, trombosi
Raro:	Shock emorragico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Tosse
Comune:	Dispnea, dispnea da sforzo, epistassi, dolore orofaringeo
Non comune:	Edema polmonare, versamento pleurico, malattia polmonare interstiziale, dolore pleuritico, pleurite, irritazione della gola, disfonia, ipertensione polmonare, respiro sibilante
Raro:	Dolore faringolaringeo
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Nausea, dolore addominale superiore, stipsi, diarrea, vomito
Comune:	Pancreatite, fastidio addominale, distensione addominale, flatulenza, dolore addominale, dispepsia, gastrite, reflusso gastroesofageo, emorroidi, stomatite
Non comune:	Emorragia gastrointestinale, melena, ulcerazione della bocca, dolore esofageo, bocca secca, ipersensibilità dei denti (iperestesia dei denti), disgeusia, enterocolite, ulcera gastrica, gengivite, ernia iatale, emorragia rettale
Raro:	Perforazione di ulcera gastrointestinale, ematemesi, ulcera esofagea, esofagite ulcerativa, emorragia retroperitoneale, subileo
Patologie epatobiliari	
Molto comune:	Iperbilirubinemia (inclusa bilirubina ematica aumentata)
Comune:	Funzione epatica anormale
Non comune:	Epatotossicità, epatite tossica, itterizia, colestasi, epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, prurito, alopecia
Comune:	Sudorazioni notturne, eczema, orticaria, iperidrosi, contusione, acne, dermatite (incluse allergica, esfoliativa e acneiforme), cute secca, eritema
Non comune:	Eruzione esfoliativa, eruzione da farmaci, dolore cutaneo, ecchimosi, tumefazione del viso, vescicole, cisti cutanea, eritema nodoso, ipercheratosi, petecchie, fotosensibilità, psoriasi, alterazione del colore della pelle, esfoliazione cutanea, iperpigmentazione cutanea, ipertrofia cutanea, ulcera cutanea
Raro:	Eritema multiforme, eritrodisestesia palmo-plantare, iperplasia sebacea, atrofia cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Mialgia, artralgia, dolore dorsale, dolore a un arto
Comune:	Dolore toracico muscolo-scheletrico, dolore muscoloscheletrico, dolore al collo, debolezza muscolare, spasmi muscolari, dolore osseo
Non comune:	Rigidità muscoloscheletrica, tumefazione articolare, artrite, dolore al fianco
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Pollachiuria, disuria
Non comune:	Urgenza della minzione, nicturia, cromaturia, ematuria, insufficienza renale, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Disfunzione erettile, menorragia
Non comune:	Dolore mammario, ginecomastia, gonfiore del capezzolo
Raro:	Indurimento mammario

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Stanchezza, piressia
Comune:	Dolore toracico (incluso dolore toracico non cardiaco), dolore, fastidio al torace, malessere, astenia ed edema periferico, brividi, malattia simil-influenzale
Non comune:	Edema facciale, edema gravitazionale, sensazione di variazione della temperatura corporea (incluse sensazione di caldo, sensazione di freddo), edema localizzato
Raro:	Morte improvvisa
Esami diagnostici	
Molto comune:	Alanina aminotransferasi aumentata, lipasi aumentata
Comune:	Emoglobina diminuita, amilasi ematica aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, creatinina fosfochinasi ematica aumentata, peso diminuito, peso aumentato, creatinina elevata, colesterolo totale aumentato
Non comune:	Latticodeidrogenasi ematica aumentata, urea ematica aumentata, bilirubina ematica non coniugata aumentata, ormone paratiroideo ematico aumentato, trigliceridi ematici aumentati, globuline ridotte, lipoproteine del colesterolo (incluse quelle a bassa densità e ad alta densità) aumentate, troponina aumentata
Raro:	Glucosio ematico diminuito, insulina ematica diminuita, insulina ematica aumentata, peptide C insulinico diminuito

Nota: non tutte le reazioni avverse al medicinale sono state osservate negli studi pediatrici.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Morte improvvisa

Casi non comuni (0,1-1%) di morti improvvise sono stati segnalati in studi clinici con nilotinib e/o in programmi di uso compassionevole in pazienti con LMC in fase cronica o fase accelerata resistenti o intolleranti ad imatinib con una storia precedente di malattia cardiaca o significativi fattori di rischio cardiaco (vedere paragrafo 4.4).

Riattivazione della epatite B

La riattivazione dell'epatite B è stata segnalata in associazione con BCR-ABL TKIs. Alcuni casi hanno avuto come conseguenza insufficienza epatica acuta o epatite fulminante portando al trapianto del fegato o a un esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza di nilotinib nei pazienti pediatrici (da 2 a <18 anni di età) con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (n=58) è stata valutata in uno studio principale della durata di 60 mesi (vedere paragrafo 5.1). Nei pazienti pediatrici, la frequenza, tipologia, gravità delle reazioni avverse osservate sono state generalmente coerenti con quelle osservate negli adulti, ad eccezione di iperbilirubinemia/aumento della bilirubina nel sangue (Grado 3/4: 10,3%) e aumento delle transaminasi (AST di Grado 3/4: 1,7%, ALT di Grado 3/4: 12,1%) che sono state segnalate con una frequenza più alta rispetto ai pazienti adulti. I livelli di bilirubina e delle transaminasi epatiche devono essere monitorati durante il trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Ritardo della crescita nella popolazione pediatrica

In uno studio condotto nella popolazione pediatrica con LMC, con un'esposizione mediana di 51,9 mesi in pazienti con LMC Ph+ di nuova diagnosi in fase cronica e di 59,9 mesi in pazienti con LMC Ph+ in fase cronica con resistenza a imatinib/dasatinib o intolleranza a imatinib, un rallentamento della crescita (incrocio di almeno due linee percentili principali rispetto al basale) è stato osservato in otto pazienti: cinque pazienti (8,6%) con incrocio di due linee percentili principali rispetto al basale e tre pazienti (5,2%) con incrocio di tre linee percentili principali rispetto al basale. In

3 pazienti (5,2%) sono stati riportati eventi correlati al ritardo della crescita. Nei pazienti pediatrici sottoposti a trattamento con nilotinib, si raccomanda uno stretto monitoraggio della crescita (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono state riportate segnalazioni isolate di sovradosaggio intenzionale con nilotinib, dove un numero non specificato di capsule rigide di nilotinib è stato ingerito in concomitanza con alcol e altri medicinali. Gli eventi includevano neutropenia, vomito e sonnolenza. Non sono state segnalate modificazioni dell'ECG o epatotossicità. Gli esiti sono stati riportati come risolti.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere osservato e deve essere fornito un appropriato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della tirosin chinasi BCR-ABL, codice ATC: L01EA03

Meccanismo d'azione

Nilotinib è un potente inibitore dell'attività della tirosin chinasi ABL dell'oncoproteina BCR-ABL sia nelle linee cellulari che nelle cellule leucemiche primarie positive al cromosoma Philadelphia. La sostanza si lega con alta affinità al sito di legame dell'ATP in modo tale da essere un potente inibitore della BCR-ABL wild-type e mantiene l'attività contro 32/33 forme mutanti di BCR-ABL resistenti ad imatinib. Come conseguenza di questa attività biochimica, nilotinib inibisce selettivamente la proliferazione e induce l'apoptosi nelle linee cellulari e nelle cellule leucemiche primarie positive al cromosoma Philadelphia nei pazienti con LMC. In modelli murini di LMC, nilotinib come agente singolo riduce il carico tumorale e prolunga la sopravvivenza dopo somministrazione orale.

Effetti farmacodinamici

Nilotinib ha scarso o nessun effetto contro la maggior parte delle altre protein chinasi esaminate, inclusa la Src, ad eccezione dei recettori delle chinasi PDGF, KIT ed Ephrin, che Nilotinib Accord inibisce a concentrazioni nell'ambito dell'intervallo raggiunto dopo somministrazione orale alle dosi terapeutiche raccomandate per il trattamento della LMC (vedere tabella 4).

Tabella 4 Profilo dell'attività chinasica di nilotinib (fosforilazione IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Efficacia clinica

Studi clinici nella LMC di nuova diagnosi in fase cronica

È stato condotto uno studio in aperto, randomizzato, multicentrico di fase III per determinare

L'efficacia di nilotinib verso imatinib in 846 pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica confermata citogeneticamente. I pazienti avevano ottenuto la diagnosi della malattia entro 6 mesi dall'entrata in studio e non erano stati precedentemente trattati, ad eccezione di idrossiurea e/o anagrelide. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 per ricevere sia nilotinib 300 mg due volte al giorno (n=282), nilotinib 400 mg due volte al giorno (n=281) o imatinib 400 mg/die (n=283). I pazienti randomizzati sono stati stratificati secondo la scala di rischio Sokal al momento della diagnosi.

Le caratteristiche al basale erano ben bilanciate tra i tre bracci di trattamento. L'età mediana era 47 anni in entrambi i bracci di nilotinib e 46 anni nel braccio di imatinib, con rispettivamente il 12,8%, il 10,0% e il 12,4% dei pazienti di età ≥ 65 anni nei bracci di trattamento con nilotinib 300 mg due volte al giorno, nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib 400 mg/die. Il numero dei pazienti maschi è leggermente superiore a quello delle femmine (56,0%, 62,3% e 55,8% rispettivamente nei bracci di nilotinib 300 mg due volte al giorno, nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib 400 mg/die). Più del 60% di tutti i pazienti è di razza caucasica e il 25% di tutti i pazienti è di razza asiatica.

L'analisi primaria dei dati era prevista quando tutti gli 846 pazienti avevano completato i 12 mesi di trattamento (o lo avevano interrotto precocemente). Le analisi successive corrispondono a quando i pazienti avevano completato i 24, 36, 48, 60 e 72 mesi di trattamento (o lo avevano interrotto prematuramente). Il tempo mediano di trattamento è stato circa di 70 mesi nei gruppi di trattamento con nilotinib e di 64 mesi nel gruppo con imatinib. La mediana dell'intensità della dose effettiva è stata di 593 mg/die per nilotinib 300 mg due volte al giorno, 772 mg/die per nilotinib 400 mg due volte al giorno e 400 mg/die per imatinib 400 mg/die. Questo studio è in corso.

L'endpoint primario di efficacia era la risposta molecolare maggiore (MMR) a 12 mesi. La MMR è stata definita come percentuale di BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ secondo la scala internazionale (IS) misurata mediante RQ-PCR, che corrisponde alla riduzione ≥ 3 logaritmi del trascritto di BCR-ABL rispetto al basale standardizzato. Il tasso di MMR a 12 mesi era superiore per nilotinib 300 mg due volte al giorno rispetto a imatinib 400 mg/die in maniera statisticamente significativa (44,3% verso 22,3%, $p < 0,0001$). Il tasso di MMR a 12 mesi era superiore anche per nilotinib 400 mg due volte al giorno rispetto a imatinib 400 mg/die in maniera statisticamente significativa (42,7% verso 22,3%, $p < 0,0001$).

I tassi di MMR a 3, 6, 9 e 12 mesi erano 8,9%, 33,0%, 43,3% e 44,3% per nilotinib 300 mg due volte al giorno, 5,0%, 29,5%, 38,1% e 42,7% per nilotinib 400 mg due volte al giorno e 0,7%, 12,0%, 18,0% e 22,3% per imatinib 400 mg/die.

Il tasso di MMR a 12, 24, 36, 48, 60 e 72 mesi è presentato in tabella 5

Tabella 5 Tasso di MMR

	Nilotinib 300 mg due volte al giorno n=282 (%)	Nilotinib 400 mg due volte al giorno n=281 (%)	Imatinib 400 mg /die n=283 (%)
MMR a 12 mesi			
Risposta (95% CI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42, 7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR a 24 mesi			
Risposta (95% CI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59, 1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR a 36 mesi²			
Risposta (95% CI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR a 48 mesi³			
Risposta (95% CI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR a 60 mesi⁴			
Risposta (95% CI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR a 72 mesi⁵			
Risposta (95% CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test p-value per il tasso di risposta (verso imatinib 400 mg) <0,0001

² Sono inclusi come pazienti rispondenti solo i pazienti che erano in MMR in quello specifico intervallo di tempo predefinito. In totale, di tutti i pazienti 199 (35,2%) non erano valutabili per MMR a 36 mesi (87 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno e 112 nel gruppo imatinib) a causa di campioni non disponibili o non valutabili all'analisi PCR (n=17), trascritti atipici al basale (n=7), o interruzione del trattamento prima del tempo predefinito di 36 mesi (n=175).

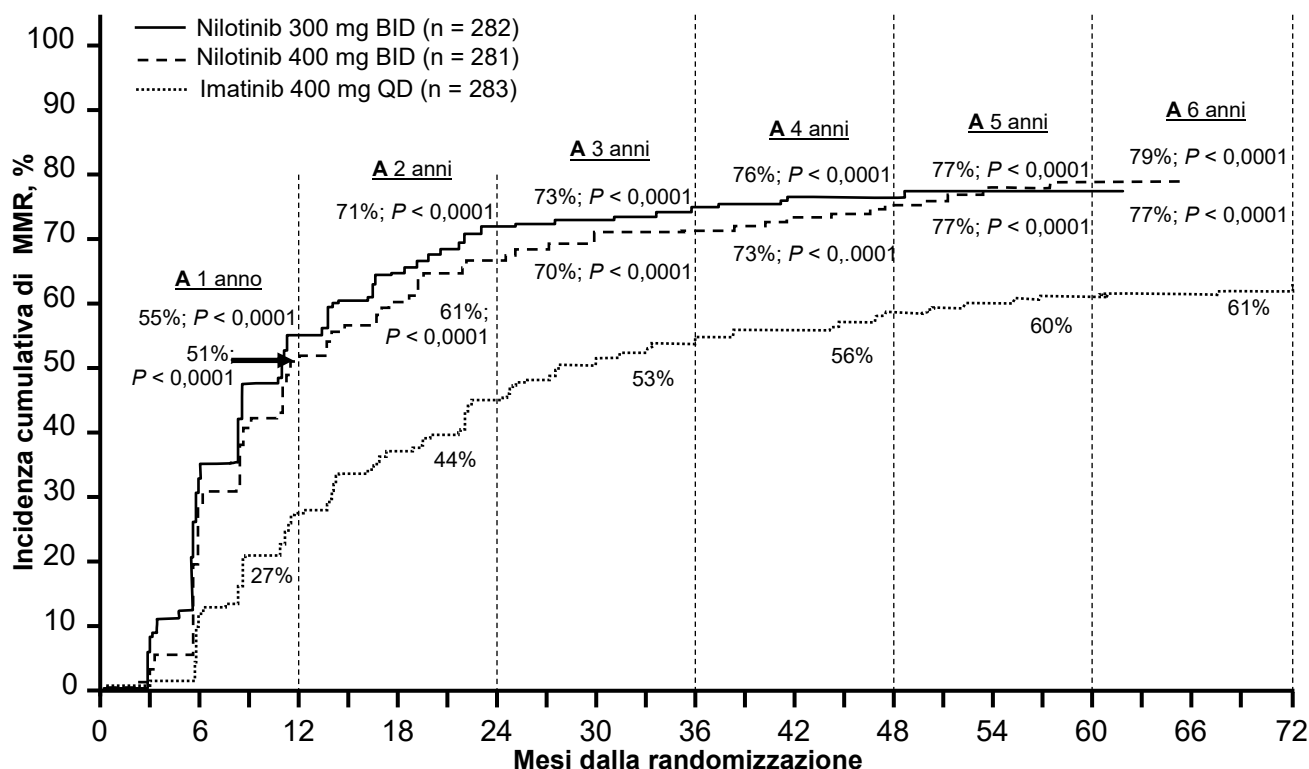
³ Sono inclusi come pazienti rispondenti solo i pazienti che erano in MMR in quello specifico intervallo di tempo predefinito. In totale, di tutti i pazienti 305 (36,1%) non erano valutabili per MMR a 48 mesi (98 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 88 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 119 nel gruppo imatinib) a causa di campioni non disponibili o non valutabili all'analisi PCR (n=18), trascritti atipici al basale (n=8), o interruzione del trattamento prima del tempo predefinito di 48 mesi (n=279).

⁴ Sono inclusi come pazienti rispondenti solo i pazienti che erano in MMR in quello specifico intervallo di tempo predefinito. In totale, di tutti i pazienti 322 (38,1%) non erano valutabili per MMR a 60 mesi (99 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 93 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 130 nel gruppo imatinib) a causa di campioni non disponibili o non valutabili all'analisi PCR (n=9), trascritti atipici al basale (n=8), o interruzione del trattamento prima del tempo predefinito di 60 mesi (n=305).

⁵ Sono inclusi come pazienti rispondenti solo i pazienti che erano in MMR in quello specifico intervallo di tempo predefinito. In totale, di tutti i pazienti 395 (46,7%) non erano valutabili per MMR a 72 mesi (130 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 110 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 155 nel gruppo imatinib) a causa di campioni non disponibili o non valutabili all'analisi PCR (n=25), trascritti atipici al basale (n=8), o interruzione del trattamento prima del tempo predefinito di 72 mesi (n=362).

I tassi di MMR dei differenti tempi predefiniti (inclusi i pazienti che avevano risposto e raggiunto una MMR al tempo predefinito o entro tale tempo) sono presentati come incidenza cumulativa di MMR (vedere Figura 1).

Figura 1 Incidenza cumulativa di MMR



Per tutti i gruppi di rischio Sokal, i tassi di MMR a tutti i tempi predefiniti sono rimasti costantemente più elevati nei due gruppi con nilotinib rispetto al gruppo con imatinib.

In una analisi retrospettiva, il 91% (234/258) dei pazienti trattati con nilotinib 300 mg due volte al giorno aveva raggiunto livelli di BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 mesi di trattamento rispetto al 67% (176/264) dei pazienti trattati con imatinib 400 mg/die. I pazienti con livelli di BCR-ABL $\leq 10\%$ a 3 mesi di trattamento mostrano una sopravvivenza globale a 72 mesi maggiore rispetto ai pazienti che non avevano raggiunto questo livello di risposta molecolare (rispettivamente 94,5% verso 77,1% [p=0,0005]).

Sulla base dell'analisi di Kaplan-Meier del tempo alla prima MMR, la probabilità di raggiungere la MMR a differenti tempi predefiniti era più elevata per entrambi i trattamenti con nilotinib a 300 mg e 400 mg due volte al giorno rispetto a imatinib 400 mg/die (HR=2,17 e log-rank stratificato p<0,0001 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib 400 mg/die, HR=1,88 e log-rank stratificato p<0,0001 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib 400 mg/die).

Le proporzioni dei pazienti che hanno avuto una risposta molecolare di $\leq 0,01\%$ e $\leq 0,0032\%$ secondo la IS ai differenti tempi predefiniti sono presentate nella tabella 6 e le proporzioni dei pazienti che hanno avuto una risposta molecolare di $\leq 0,01\%$ e $\leq 0,0032\%$ secondo la IS entro i differenti tempi predefiniti sono presentate nelle figure 2 e 3. Le risposte molecolari di $\leq 0,01$ e $\leq 0,0032\%$ secondo la IS corrispondono rispettivamente ad una riduzione di ≥ 4 log e ad una riduzione di $\geq 4,5$ log dei trascritti di BCR-ABL rispetto ad un basale standardizzato.

Tabella 6 Proporzioni dei pazienti che hanno avuto una risposta molecolare di $\leq 0,01\%$ (riduzione di 4 log) e $\leq 0,0032\%$ (riduzione di 4,5 log)

	Nilotinib 300 mg due volte al giorno n=282 (%)		Nilotinib 400 mg due volte al giorno n=281 (%)		Imatinib 400 mg/die n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
A 12 mesi	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
A 24 mesi	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
A 36 mesi	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
A 48 mesi	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
A 60 mesi	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
A 72 mesi	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Figura 2 Incidenza cumulativa della risposta molecolare di $\leq 0,01\%$ (riduzione di 4 log)

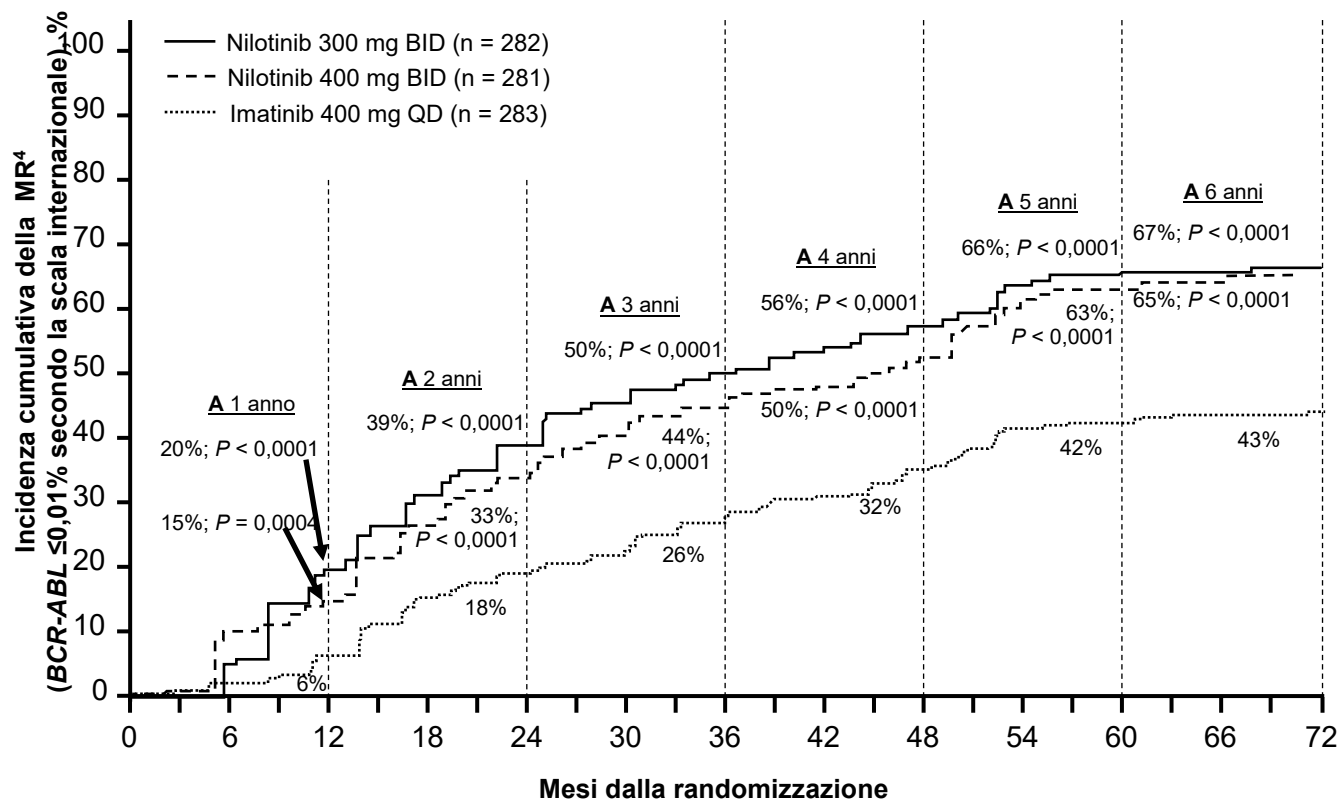
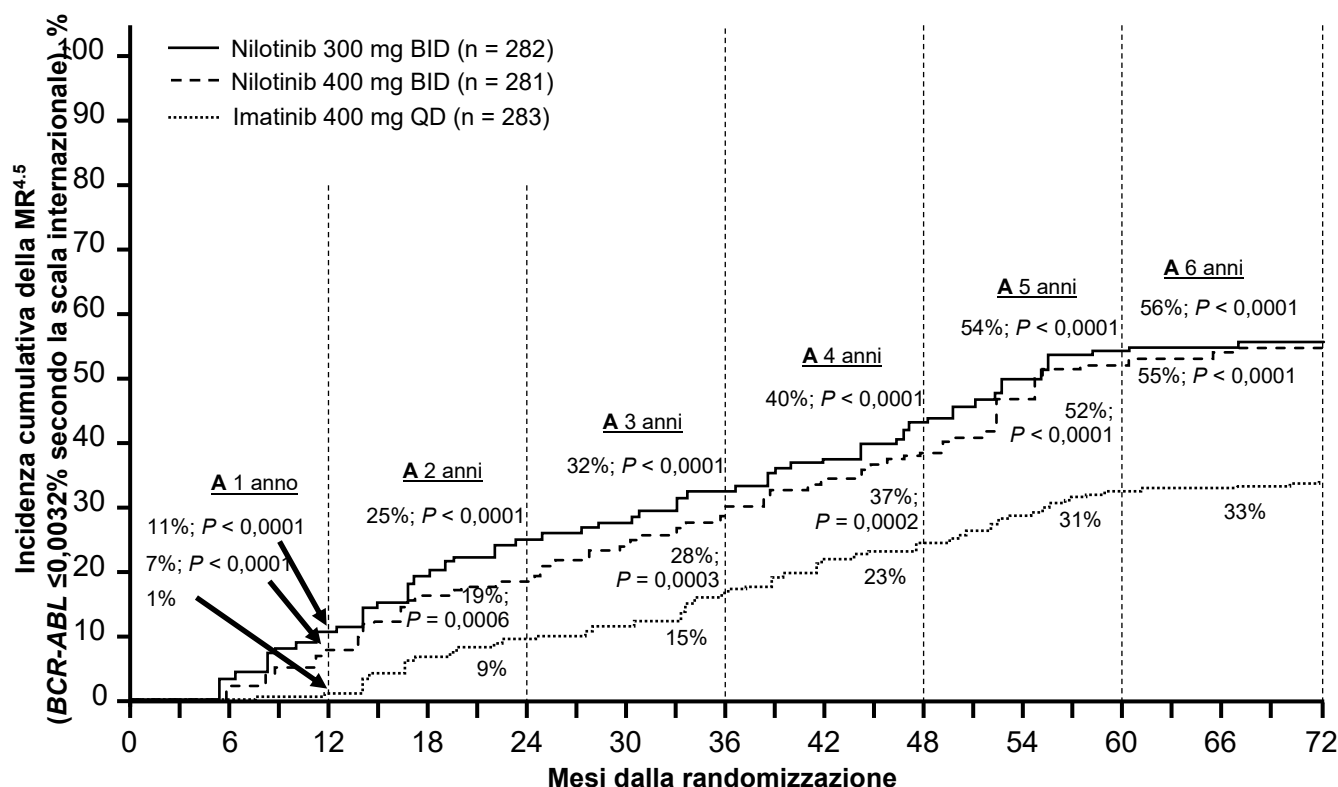


Figura 3 Incidenza cumulativa della risposta molecolare di $\leq 0,0032\%$ (riduzione di 4,5 log)



In base alle stime di Kaplan-Meier della durata della prima MMR, la proporzione di pazienti che manteneva la risposta per 72 mesi tra i pazienti che avevano raggiunto una MMR era 92,5% (95% CI: 88,6-96,4%) nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 92,2% (95% CI: 88,5-95,9%) nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 88,0% (95% CI: 83,0-93,1%) nel gruppo imatinib 400 mg/die.

La risposta citogenetica completa (CCyR) è stata definita come 0% di metafasi Ph+ a livello del midollo osseo sulla base di un minimo di 20 metafasi valutate. Il migliore tasso di CCyR entro 12 mesi (inclusi i pazienti che avevano risposto e raggiunto una CCyR al tempo definito di 12 mesi o entro i 12 mesi) era statisticamente superiore sia per nilotinib 300 mg sia per nilotinib 400 mg due volte al giorno rispetto a imatinib 400 mg/die, vedere tabella 7.

Il tasso di CCyR entro 24 mesi (inclusi i pazienti che avevano risposto e raggiunto una CCyR al tempo definito di 24 mesi o entro i 24 mesi) era statisticamente superiore per entrambi i gruppi nilotinib 300 mg e nilotinib 400 mg due volte al giorno rispetto al gruppo imatinib 400 mg/die.

Tabella 7 Migliore tasso di CCyR

	Nilotinib 300 mg due volte al giorno n=282 (%)	Nilotinib 400 mg due volte al giorno n=281 (%)	Imatinib 400 mg/die n=283 (%)
Entro 12 mesi			
Risposta (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Nessuna risposta	19,9	22,1	35,0
CMH test p-value per il tasso di risposta (verso imatinib 400 mg/die)	<0,0001	0,0005	
Entro 24 mesi			
Risposta (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Nessuna risposta	13,1	15,3	23,0
CMH test p-value per il tasso di risposta (verso imatinib 400 mg/die)	0,0018	0,0160	

In base alle stime di Kaplan-Meier, la proporzione di pazienti che mantenevano la risposta per 72 mesi tra i pazienti che avevano raggiunto una CCyR era 99,1% (95% CI: 97,9-100%) nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) nel gruppo imatinib 400 mg/die.

La progressione alla fase accelerata (AP) o alla crisi blastica (BC) è definita come il tempo intercorso dalla data di randomizzazione alla prima progressione documentata della malattia alla fase accelerata o alla crisi blastica o a morte correlata alla LMC. Durante il trattamento è stata osservata progressione alla fase accelerata o alla crisi blastica in un totale di 17 pazienti: 2 pazienti con nilotinib 300 mg due volte al giorno, 3 pazienti con nilotinib 400 mg due volte al giorno e 12 pazienti con imatinib 400 mg/die. I tassi stimati dei pazienti liberi da progressione alla fase accelerata o alla crisi blastica a 72 mesi erano rispettivamente 99,3%, 98,7% e 95,2% (HR=0,1599 e log-rank stratificato p=0,0059 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib una volta al giorno, HR=0,2457 e log-rank stratificato p=0,0185 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib una volta al giorno). Non sono stati segnalati nuovi eventi di progressione a AP/BC dall'analisi di due anni.

Includendo tra i criteri di progressione l'evoluzione clonale, durante il trattamento un totale di 25 pazienti è progredito alla fase accelerata o alla crisi blastica entro la data di cut-off (3 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 5 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 17 nel gruppo imatinib 400 mg/die). I tassi stimati dei pazienti liberi da progressione alla fase accelerata o alla crisi blastica compresa l'evoluzione clonale a 72 mesi erano rispettivamente 98,7%, 97,9% e 93,2% (HR=0,1626 e log-rank stratificato p=0,0009 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib una volta al giorno, HR=0,2848 e log-rank stratificato p=0,0085 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib una volta al giorno).

Complessivamente 55 pazienti sono morti durante il trattamento o durante il follow-up dopo l'interruzione del trattamento, (21 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 11 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 23 nel gruppo imatinib 400 mg/die). Ventisei (26) di queste 55 morti erano correlate a LMC (6 nel gruppo nilotinib 300 mg due volte al giorno, 4 nel gruppo nilotinib 400 mg due volte al giorno e 16 nel gruppo imatinib 400 mg/die). I tassi stimati di pazienti vivi a 72 mesi erano rispettivamente 91,6%, 95,8% e 91,4% (HR=0,8934 e log-rank stratificato p=0,7085 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib, HR=0,4632 e log-rank stratificato p=0,0314 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib). Considerando solo le morti correlate a LMC come eventi, i tassi stimati di sopravvivenza globale a 72 mesi erano rispettivamente 97,7%, 98,5% e 93,9% (HR=0,3694 e log-rank stratificato p=0,0302 tra nilotinib 300 mg due volte al giorno e imatinib, HR=0,2433 e log-rank stratificato p=0,0061 tra nilotinib 400 mg due volte al giorno e imatinib).

Studi clinici nella LMC in fase cronica e in fase accelerata resistente o intollerante a imatinib

È stato condotto uno studio in aperto, non controllato, multicentrico di fase II per determinare l'efficacia di nilotinib in pazienti adulti con LMC resistenti o intolleranti ad imatinib, con bracci di trattamento separati per la fase cronica e la fase accelerata della malattia. L'efficacia si basava su 321 pazienti in CP e 137 pazienti in AP arruolati nello studio. La durata mediana del trattamento è stata di 561 giorni per i pazienti in CP e 264 giorni per i pazienti in AP (vedere tabella 8). Nilotinib è stato somministrato su base continua (due volte al giorno 2 ore dopo un pasto e senza assumere cibo per almeno un'ora dopo la somministrazione) a meno di evidenza di una risposta inadeguata o una progressione della malattia. La dose era di 400 mg due volte al giorno ed era permesso l'incremento della dose a 600 mg due volte al giorno.

Tabella 8 Durata dell'esposizione a nilotinib

	Fase cronica n=321	Fase accelerata n=137
Durata mediana della terapia in giorni (25°-75° percentile)	561 (196-852)	264 (115-595)

La resistenza ad imatinib includeva l'insuccesso nel raggiungere una risposta ematologica completa (entro 3 mesi), una risposta citogenetica (entro 6 mesi) o una risposta citogenetica maggiore (entro 12 mesi) o progressione della malattia dopo una precedente risposta citogenetica o ematologica. L'intolleranza a imatinib includeva pazienti che avevano interrotto imatinib a causa della tossicità e non erano in risposta citogenetica maggiore al momento dell'ingresso nello studio.

Nel complesso, il 73% dei pazienti era resistente ad imatinib, mentre il 27% era intollerante ad imatinib. La maggioranza dei pazienti aveva avuto una lunga storia di LMC che comprendeva un estensivo trattamento precedente con altri agenti antineoplastici, incluso imatinib, idrossiurea, interferone, e alcuni avevano anche avuto un trapianto d'organo non riuscito (tabella 9). La dose mediana precedente più alta di imatinib è stata 600 mg/die. La dose precedente più alta di imatinib è stata ≥ 600 mg/die nel 74% di tutti i pazienti, con un 40% di pazienti che ricevevano dosi di imatinib ≥ 800 mg/die.

Tabella 9 Caratteristiche della storia della LMC

	Fase cronica (n=321)	Fase accelerata (n=137)*
Tempo mediano dalla diagnosi in mesi (intervallo)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Resistenti	226 (70%)	109 (80%)
Intolleranti senza MCyR	95 (30%)	27 (20%)
Tempo mediano di trattamento con imatinib in giorni (25°-75° percentile)	975 (519-1.488)	857 (424-1.497)
Precedente terapia con idrossiurea	83%	91%
Precedente terapia con interferone	58%	50%
Precedente trapianto di midollo osseo	7%	8%
* Per un paziente mancano le informazioni relative allo stato di resistenza/intolleranza ad imatinib.		

L'endpoint primario nei pazienti in CP era la risposta citogenetica maggiore (MCyR), definita come l'eliminazione (risposta citogenetica completa, CCyR) o significativa riduzione fino $<35\%$ delle metafasi Ph⁺ (risposta citogenetica parziale) delle cellule ematopoietiche Ph⁺. La risposta ematologica completa (CHR) nei pazienti in CP è stata valutata come endpoint secondario. L'endpoint primario nei pazienti in AP era, nell'insieme, la risposta ematologica (HR) confermata, definita sia come una

risposta ematologica completa, nessuna evidenza di leucemia o ritorno alla fase cronica.

Fase cronica

Il tasso di MCyR in 321 pazienti in CP era del 51%. La maggior parte dei pazienti che rispondevano alla terapia raggiungevano la MCyR rapidamente entro 3 mesi (mediana 2,8 mesi) dall'inizio del trattamento con nilotinib e in questi la risposta è stata mantenuta. Il tempo mediano per raggiungere la CCyR è stato di poco oltre i 3 mesi (mediana 3,4 mesi). Dei pazienti che avevano raggiunto la MCyR, il 77% (95% CI: 70% - 84%) stava mantenendo la risposta a 24 mesi. La durata mediana della MCyR non è stata raggiunta. Dei pazienti che avevano raggiunto la CCyR, l'85% (95% CI: 78% - 93%) stava mantenendo la risposta a 24 mesi. La durata mediana della CCyR non è stata raggiunta. I pazienti con una CHR al basale avevano raggiunto una MCyR più velocemente (1,9 verso 2,8 mesi). Dei pazienti in CP senza una CHR al basale, il 70% aveva ottenuto una CHR, il tempo mediano alla CHR è stato di 1 mese e la durata mediana della CHR è stata di 32,8 mesi. Il tasso stimato di sopravvivenza globale a 24 mesi nei pazienti con LMC-CP è stato dell'87%.

Fase accelerata

Il tasso complessivo di HR confermata in 137 pazienti in AP era del 50%. La maggior parte dei pazienti che rispondevano avevano raggiunto una HR più velocemente con il trattamento con nilotinib (mediana 1,0 mesi) ed un risultato durevole (la durata mediana della HR confermata è stata di 24,2 mesi). Dei pazienti che avevano raggiunto la HR, il 53% (95% CI: 39% - 67%) stava mantenendo la risposta a 24 mesi. La percentuale di MCyR è stata del 30% con un tempo mediano alla risposta di 2,8 mesi. Dei pazienti che avevano raggiunto la MCyR, il 63% (95% CI: 45% - 80%) stava mantenendo la risposta a 24 mesi. La durata mediana della MCyR è stata di 32,7 mesi. Il tasso stimato di sopravvivenza globale a 24 mesi nei pazienti con LMC-AP è stato del 70%.

Le percentuali di risposta per i due trattamenti sono riportate nella tabella 10.

Tabella 10 Risposta alla LMC

(Miglior percentuale di risposta)	Fase cronica			Fase accelerata		
	Intolleranti (n=95)	Resistenti (n=226)	Totale (n=321)	Intolleranti (n=27)	Resistenti (n=109)	Totale* (n=137)
Risposta ematologica (%)						
Complessiva (95%CI)	- 87 (74-94)	- 65 (56-72)	- 70 ¹ (63-76)	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Completa				37	28	30
NEL	-	-	-	7	10	9
Ritorno alla CP	-	-	-	4	13	11
Risposta citogenetica (%)						
Maggiore (95%CI)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Completa	41	35	15	22	19	20
Parziale	16	14		11	10	10

NEL = nessuna evidenza di leucemia/risposta midollare

¹ 114 pazienti in CP avevano avuto una CHR al basale e pertanto non erano valutabili per la risposta ematologica completa.

* Per un paziente mancano le informazioni relative allo stato di resistenza/intolleranza ad imatinib.

Non sono ancora disponibili dati di efficacia in pazienti con LMC-BC. Nello studio di fase II sono stati anche inclusi bracci di trattamento separati per studiare nilotinib in un gruppo di pazienti in CP e in AP, che erano stati ampiamente pre-trattati con terapie multiple, incluso un agente inibitore della tirosin chinasi in aggiunta ad imatinib. Di questi pazienti 30/36 (83%) erano resistenti ma non intolleranti. In 22 pazienti in CP valutati per l'efficacia, nilotinib ha indotto un 32% di MCyR e un 50% di CHR. In 11 pazienti in AP, valutati per l'efficacia, il trattamento ha indotto complessivamente un 36% di HR.

Dopo fallimento della terapia con imatinib, sono state notate 24 differenti mutazioni BCR-ABL nel 42% dei pazienti con LMC in fase cronica e nel 54% dei pazienti con LMC in fase accelerata che erano stati valutati per le mutazioni. Nilotinib ha dimostrato efficacia in pazienti portatori di una varietà di mutazioni BCR-ABL associate alla resistenza ad imatinib, ad eccezione della T315I.

Interruzione del trattamento in pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che sono stati trattati con nilotinib come terapia di prima linea e che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile

In uno studio in aperto, a braccio singolo, 215 pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica trattati in prima linea con nilotinib per ≥ 2 anni che avevano raggiunto la MR4.5 misurata tramite il test MolecularMD MRDx BCR-ABL sono stati arruolati per continuare il trattamento con nilotinib per ulteriori 52 settimane (fase di consolidamento con nilotinib). 190 dei 215 pazienti (88,4%) sono entrati nella fase di TFR in seguito al raggiungimento, durante la fase di consolidamento, di una risposta molecolare profonda stabile, definita dai seguenti criteri:

- le ultime 4 rilevazioni trimestrali (effettuate ogni 12 settimane) erano almeno pari a MR4.0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), e stabili per un anno
- l'ultima rilevazione era pari a MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- non erano intercorse più di due rilevazioni tra MR4.0 e MR4.5 ($0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$).

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti in MMR a 48 settimane dopo l'inizio della fase di TFR (considerando ogni paziente che necessitava di ripresa del trattamento come non rispondente).

Tabella 11 Remissione libera da trattamento dopo il trattamento di prima linea con nilotinib

Pazienti arruolati nella fase di TFR	190	
settimane dopo l'inizio della fase di TFR	48 settimane	264 settimane
pazienti che sono rimasti in MMR o meglio	98 (51,6% [95% CI: 44,2; 58,9])	79 ^[2] (41,6% [95% CI: 34,5; 48,9])
Pazienti che hanno interrotto la fase di TFR	93 ^[1]	109
a causa della perdita della MMR	88 (46,3%)	94 (49,5%)
per altri motivi	5	15
Pazienti che hanno ripreso il trattamento dopo la perdita della MMR	86	91
recupero della MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
recupero della MR4.5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

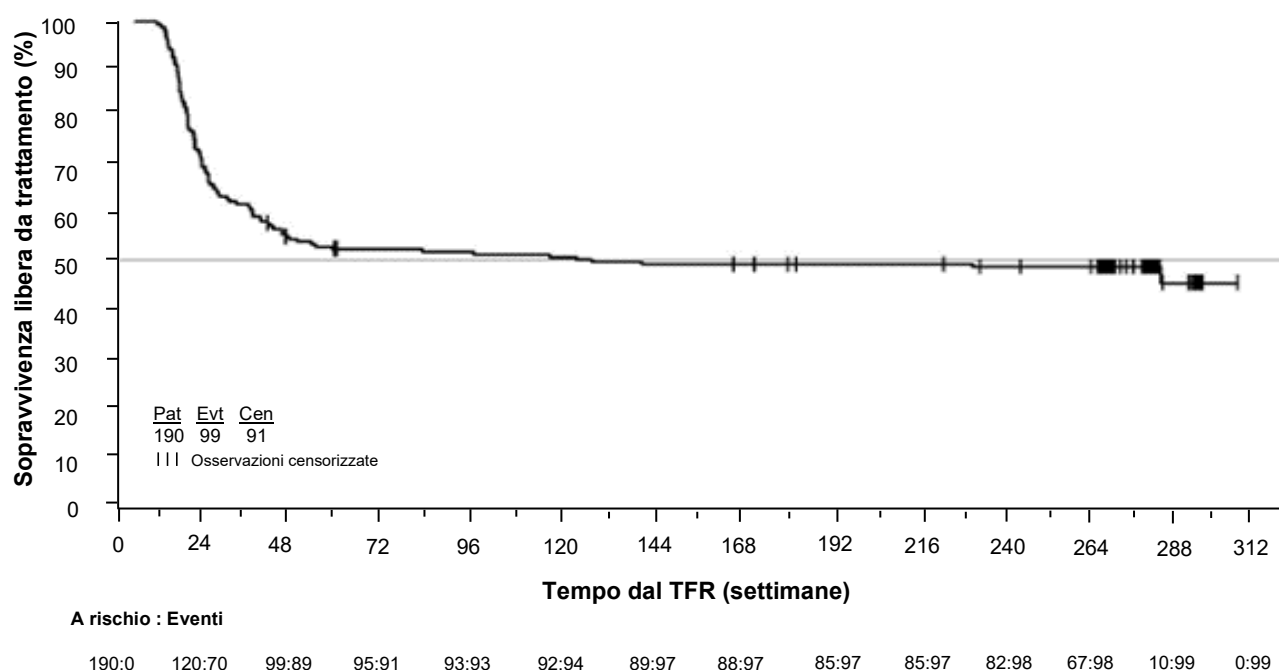
[1] Un paziente non aveva perso la MMR entro la settimana 48 ma ha interrotto la fase di TFR.

[2] Per 2 pazienti, la valutazione PCR non era disponibile alla settimana 264 pertanto la loro risposta non è stata considerata nell'analisi dei dati al cut-off della settimana 264.

Il tempo entro il quale il 50% di tutti i pazienti ritrattati ha recuperato la MMR e la MR4.5 è stato rispettivamente di 7 e 12,9 settimane. Il tasso cumulativo della MMR recuperata alla settimana 24 dopo la ripresa del trattamento è stato del 97,8% (89/91 pazienti) e quello della MR4.5 recuperata alla settimana 48 è stato del 91,2% (83/91 pazienti).

La stima della sopravvivenza libera da trattamento (TFS) mediana tramite Kaplan-Meier è stata di 120,1 settimane (95% CI: 36,9; non stimabile [NS]) (Figura 4); 91 dei 190 pazienti (47,9%) non hanno avuto un evento TFS.

Figura 4 Stima della sopravvivenza libera da trattamento tramite Kaplan-Meier dopo l'inizio del TFR (full analysis set)



Interruzione del trattamento in pazienti adulti con LMC in fase cronica che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile (MR4.5) con il trattamento con nilotinib dopo precedente terapia con imatinib

In uno studio in aperto, a braccio singolo, 163 pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica che avevano assunto inibitori della tirosin chinasi (TKIs) per ≥ 3 anni (imatinib come terapia iniziale per più di 4 settimane, senza MR4.5 documentata con imatinib al tempo del passaggio a nilotinib, poi passati a nilotinib per almeno due anni) e che avevano raggiunto la MR4.5 misurata con il test MolecularMD MRDx BCR-ABL in seguito a trattamento con nilotinib sono stati arruolati per continuare il trattamento con nilotinib per ulteriori 52 settimane (fase di consolidamento con nilotinib). 126 dei 163 pazienti (77,3%) sono entrati nella fase di TFR dopo raggiungimento di una risposta molecolare profonda stabile durante la fase di consolidamento, definita dal seguente criterio:

- Le ultime 4 rilevazioni trimestrali (effettuate ogni 12 settimane) non mostravano alcuna perdita confermata di MR4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\% \text{ IS}$) in un anno.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti senza perdita confermata della MR4.0 o perdita della MMR entro le 48 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Tabella 12 Remissione libera da trattamento dopo il trattamento con nilotinib dopo precedente terapia con imatinib

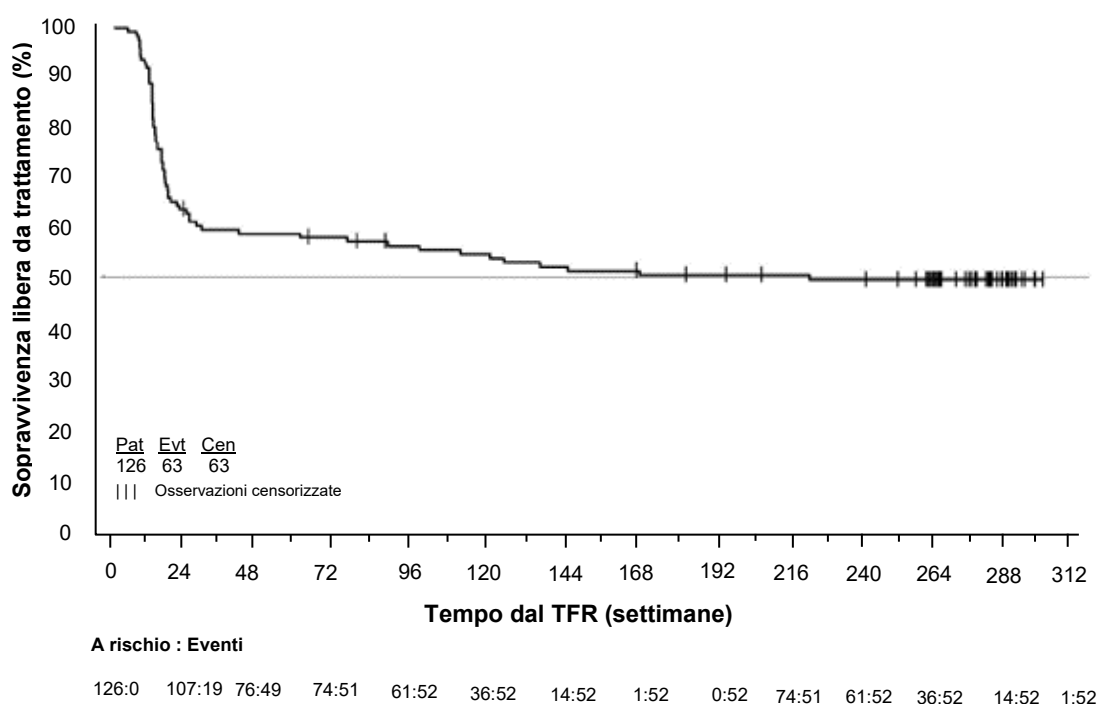
Pazienti arruolati nella fase di TFR	126	
settimane dopo l'inizio della fase di TFR	48 settimane	264 settimane
Pazienti che sono rimasti in MMR, nessuna perdita confermata della MR4.0, e nessuna ripresa del trattamento con nilotinib	73 (57,9% [95% CI: 48,8; 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% CI: 34,1; 52,0])
Pazienti che hanno interrotto la fase di TFR	53	74 ^[1]
a causa della perdita confermata della MR4.0 o della perdita della MMR	53 (42,1%)	61 (82,4%)
per altri motivi	0	13
Pazienti che hanno ripreso il trattamento dopo la perdita della MMR o la perdita confermata della MR4.0	51	59
recupero della MR4.0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
recupero della MR4.5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] due pazienti avevano la MMR (valutazione PCR) alla settimana 264 ma avendo in seguito interrotto lo studio non hanno avuto ulteriore valutazione PCR.

Il tempo mediano di trattamento con nilotinib per ottenere nuovamente la MR4.0 e la MR4.5, stimato tramite Kaplan-Meier, è stato rispettivamente di 11,1 settimane (95% CI: 8,1; 12,1) e di 13,1 settimane (95% CI: 12,0; 15,9). Il tasso cumulativo della MR4.0 e della MR4.5 recuperata entro 48 settimane dopo la ripresa del trattamento è stato rispettivamente del 94,9% (56/59 pazienti) e del 91,5% (54/59 pazienti).

La stima della TFS mediana tramite Kaplan-Meier è di 224 settimane (95% CI: 39,9; NS) (Figura 5); 63 dei 126 pazienti (50,0%) non hanno avuto un evento di TFS.

Figura 5 Stima della sopravvivenza libera da trattamento tramite Kaplan-Meier dopo l'inizio del TFR (full analysis set)



Popolazione pediatrica

Nel principale studio pediatrico condotto con nilotinib, un totale di 58 pazienti di età compresa tra 2 e <18 anni (25 pazienti con LMC Ph+ in fase cronica di nuova diagnosi e 33 pazienti con LMC Ph+ in fase cronica con resistenza a imatinib/dasatinib o intolleranza a imatinib) hanno ricevuto il trattamento con nilotinib alla dose di 230 mg/m² due volte al giorno, arrotondata alla dose da 50 mg più vicina (fino a una dose singola massima di 400 mg). I dati principali dello studio sono riassunti nella tabella 13.

Tabella 13 Riassunto dei dati del principale studio pediatrico condotto con nilotinib

	LMC Ph+ in fase cronica di nuova diagnosi (n=25)	LMC Ph+ in fase cronica resistente o intollerante (n=33)
Tempo mediano di trattamento in mesi (intervallo)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Mediana dell'intensità della dose effettiva (intervallo) (mg/m ² /die)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Intensità della dose relativa (%) rispetto alla dose pianificata di 230 mg/m ² due volte al giorno Mediana (intervallo) Numero di pazienti con >90%	82,0 (32-102) 12 (48,0%)	95,0 (43-107) 19 (57,6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) a 12 cicli, (95% CI)	60%, (38,7; 78,9)	48,5% (30,8; 66,5)
MMR al ciclo 12, (95% CI)	64,0%, (42,5; 82,0)	57,6%, (39,2; 74,5)
MMR al ciclo 66, (95% CI)	76,0%, (54,9; 90,6)	60,6%, (42,1; 77,1)
Tempo mediano alla MMR in mesi (95% CI)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
No. di pazienti (%) che hanno raggiunto la MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) al ciclo 66	14 (56,0%)	9 (27,3%)
No. di pazienti (%) che hanno raggiunto la MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) al ciclo 66	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Perdita confermata della MMR tra i pazienti che hanno raggiunto la MMR	3 su 19	Nessuno su 20
Mutazioni emerse durante il trattamento	Nessuna	Nessuna
Progressione della malattia durante il trattamento	1 paziente ha soddisfatto temporaneamente la definizione tecnica di progressione ad AP/BC *	1 paziente è progredito ad AP/BC dopo 10,1 mesi di trattamento
Sopravvivenza globale No. di eventi Decessi durante il trattamento Decessi durante il follow-up di sopravvivenza	0 3 (12%) Non stimabile	0 1 (3%) Non stimabile

* un paziente ha soddisfatto temporaneamente la definizione tecnica di progressione ad AP/BC (a causa di un aumento della conta dei basofili) un mese dopo l'inizio del trattamento con nilotinib (con interruzione temporanea del trattamento di 13 giorni durante il primo ciclo). Il paziente è rimasto nello studio, è tornato in CP ed era in CHR e CCyR dopo 6 cicli di trattamento con nilotinib.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni di picco di nilotinib vengono raggiunte 3 ore dopo la somministrazione orale. L'assorbimento di nilotinib dopo somministrazione orale era approssimativamente del 30%. La biodisponibilità assoluta di nilotinib non è stata determinata. Rispetto ad una soluzione orale (pH 1,2-1,3), la biodisponibilità relativa di nilotinib capsule è approssimativamente del 50%. Nei volontari sani, la C_{max} e l'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni sieriche nel tempo di nilotinib sono aumentate rispettivamente del 112% e del 82%, in confronto alle condizioni di digiuno quando nilotinib viene assunto con il cibo. La somministrazione di nilotinib 30 minuti o 2 ore dopo l'assunzione di cibo aumentava la biodisponibilità di nilotinib rispettivamente del 29% o del 15% (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Nei pazienti con gastrectomia totale e parziale, l'assorbimento di nilotinib (biodisponibilità relativa) può essere ridotto rispettivamente di circa il 48% e il 22%.

Distribuzione

Il rapporto sangue-plasma di nilotinib è 0,71. Sulla base di esperimenti *in vitro* il legame alle proteine plasmatiche è approssimativamente del 98%.

Biotrasformazione

Le vie metaboliche principali identificate nei soggetti sani sono l'ossidazione e l'idrossilazione. Nilotinib è il principale componente circolante nel siero. Nessuno dei metaboliti contribuisce in modo significativo all'attività farmacologica di nilotinib. Nilotinib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4, con un possibile contributo minore del CYP2C8.

Eliminazione

Dopo una dose singola di nilotinib radiomarcato nei soggetti sani, più del 90% della dose è stata eliminata entro 7 giorni, prevalentemente nelle feci (94% della dose). Nilotinib immodificato costituiva il 69% della dose.

L'emivita apparente di eliminazione stimata mediante farmacocinetica per dose multipla dopo somministrazione della dose giornaliera era di circa 17 ore. La variabilità tra pazienti della farmacocinetica di nilotinib era da moderata ad alta.

Linearità/Non linearità

Allo steady-state l'esposizione a nilotinib era dose-dipendente, con incrementi meno che dose-proporzionale nell'esposizione sistemica a livelli di dose più alti di 400 mg, somministrati come dose singola giornaliera. L'esposizione sistemica giornaliera a nilotinib dopo somministrazione di 400 mg due volte al giorno allo steady-state era del 35% superiore rispetto al dosaggio di 800 mg una volta al giorno. L'esposizione sistemica (AUC) di nilotinib allo steady-state al dosaggio di 400 mg due volte al giorno era più elevata approssimativamente del 13,4% rispetto al dosaggio di 300 mg due volte al giorno. Le medie delle concentrazioni plasmatiche minime e massime di nilotinib oltre i 12 mesi erano più elevate approssimativamente del 15,7% e del 14,8% con il dosaggio di 400 mg due volte al giorno rispetto a 300 mg due volte al giorno. Non c'è stato un aumento rilevante dell'esposizione a nilotinib quando la dose è stata aumentata da 400 mg due volte al giorno a 600 mg due volte al giorno.

Le condizioni allo steady-state sono state essenzialmente raggiunte entro l'8° giorno. Un aumento dell'esposizione sierica a nilotinib tra la prima dose e lo steady state era di circa 2 volte con la dose somministrata una volta al giorno e di 3,8 volte con la somministrazione due volte al giorno.

Studi di biodisponibilità/bioequivalenza

La somministrazione di una dose singola da 400 mg di nilotinib, utilizzando 2 capsule rigide da 200 mg di cui il contenuto di ogni capsula rigida era disperso in un cucchiaino di passata di mela, ha mostrato di essere bioequivalente alla somministrazione di una singola dose di 2 capsule rigide intatte da 200 mg.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici a seguito della somministrazione di 230 mg/m² di nilotinib due volte al giorno, arrotondati alla dose da 50 mg più vicina (fino a una dose singola massima di 400 mg), l'esposizione allo steady-state e la clearance di nilotinib sono risultate essere simili (entro 2 volte) ai pazienti adulti trattati con 400 mg due volte al giorno. L'esposizione farmacocinetica di nilotinib a seguito di dosi singole o multiple è apparsa essere comparabile tra i pazienti pediatrici da 2 anni a <10 anni e da ≥10 anni a <18 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nilotinib è stato valutato in studi farmacologici di sicurezza, di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva, fototossicità e carcinogenicità (nei ratti e nei topi).

Studi di sicurezza farmacologica

Nilotinib non ha mostrato effetti sul SNC o sulle funzioni respiratorie. Gli studi sulla sicurezza cardiaca *in vitro* hanno dimostrato un segnale preclinico per quanto riguarda il prolungamento del QT, sulla base del blocco delle correnti hERG e il prolungamento della durata del potenziale d'azione nei cuori isolati di coniglio da parte di nilotinib. Non sono stati osservati effetti sulle misurazioni dell'ECG nei cani o nelle scimmie trattate fino a 39 settimane o in uno speciale studio di telemetria nei cani.

Studi di tossicità a dosi ripetute

Gli studi di tossicità a dose ripetuta nei cani di durata fino a 4 settimane e nelle scimmie cynomolgus di durata fino a 9 mesi hanno messo in luce il fegato come principale organo bersaglio per la tossicità di nilotinib. Le alterazioni comprendevano aumento dell'attività dell'alanina aminotransferasi e della fosfatasi alcalina e rilievi istopatologici (principalmente iperplasia/ipertrofia delle cellule sinusoidali o delle cellule di Kupffer, iperplasia del dotto biliare e fibrosi periportale). In generale le variazioni dei parametri chimico clinici erano completamente reversibili dopo un periodo di recupero di quattro settimane e le alterazioni istologiche mostravano una reversibilità parziale. L'esposizione ai più bassi livelli di dose ai quali sono stati osservati effetti epatici era più bassa dell'esposizione nell'uomo ad una dose di 800 mg/die. Nei topi o nei ratti trattati fino a 26 settimane sono state osservate solo alterazioni epatiche minori. Aumenti principalmente reversibili dei livelli di colesterolo sono stati osservati nei ratti, cani e scimmie.

Studi di genotossicità

Gli studi di genotossicità in sistemi batterici *in vitro* ed in sistemi di mammiferi *in vitro* ed *in vivo* con o senza attivazione metabolica non hanno rivelato alcuna evidenza di potenziale mutageno di nilotinib.

Studi di carcinogenicità

Nello studio di carcinogenicità nei ratti della durata di 2 anni, il principale organo bersaglio per lesioni non neoplastiche è stato l'utero (dilatazione, ectasia vascolare, iperplasia delle cellule endoteliali,

infiammazione e/o iperplasia epiteliale). Non c'è stata evidenza di carcinogenicità a seguito della somministrazione di nilotinib a 5, 15 e 40 mg/kg/die. Alla dose più elevata le esposizioni (in termini di AUC) rappresentavano approssimativamente 2-3 volte l'esposizione giornaliera allo steady-state nell'uomo (sulla base dell'AUC) alla dose di nilotinib di 800 mg/die.

Nello studio di carcinogenicità, della durata di 26 settimane nei topi Tg.rasH2 trattati con nilotinib a 30, 100 e 300 mg/kg/die, sono stati rilevati papillomi/carcinomi della pelle alla dose di 300 mg/kg, che rappresenta approssimativamente 30-40 volte (sulla base dell'AUC) l'esposizione nell'uomo alla massima dose approvata di 800 mg/die (somministrata come 400 mg due volte al giorno). Il livello senza nessun effetto osservato per le lesioni tumorali della pelle è stato 100 mg/kg/die, che rappresenta approssimativamente 10-20 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima approvata di 800 mg/die (somministrata come 400 mg due volte al giorno). I principali organi bersaglio per le lesioni non-tumorali sono stati la pelle (iperplasia dell'epidermide), i denti in crescita (degenerazione/atrofia dello smalto degli incisivi superiori e infiammazione dell'epitelio gengivale/odontogenico degli incisivi) e il timo (aumento dell'incidenza e/o della severità della diminuzione dei linfociti).

Studi di tossicità riproduttiva e di fertilità

Nilotinib non ha indotto teratogenicità, ma ha mostrato embrio- e fetotossicità a dosi alle quali già si osservava tossicità nelle madri. Un aumento della perdita post-impianto è stata osservata sia nello studio sulla fertilità, che riguardava il trattamento sia di maschi che di femmine, sia nello studio di embriotossicità, che coinvolgeva il trattamento di femmine. Negli studi di embriotossicità è stata dimostrata embrio-letalità ed effetti sul feto (principalmente diminuzione del peso del feto, fusione prematura delle ossa facciali (fusione maxillo/zigomatica) variazioni viscerali e scheletriche) nei ratti e aumentato riassorbimento di feti e variazioni scheletriche nei conigli. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale condotto nei ratti, l'esposizione materna a nilotinib ha causato una diminuzione del peso corporeo dei neonati con associati cambiamenti dei parametri di sviluppo fisico e ridotti indici di accoppiamento e fertilità nella prole. L'esposizione a nilotinib nelle femmine a livelli NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect-Levels, livelli a cui non sono stati osservati effetti avversi) era generalmente minore o uguale a quella umana a 800 mg/die.

Non è stato notato alcun effetto sulla conta/mobilità degli spermatozoi o sulla fertilità in ratti maschi e femmine fino alla dose più alta testata, circa 5 volte la dose raccomandata nell'uomo.

Studi su animali giovani

In uno studio sullo sviluppo giovanile, nilotinib è stato somministrato oralmente, alle dosi di 2, 6 e 20 mg/kg/die, a ratti giovani dalla prima settimana dopo il parto fino alla maturità (giorno 70 dopo il parto). Oltre ai parametri standard dello studio, sono state eseguite valutazioni degli stadi dello sviluppo, degli effetti sul SNC, sull'accoppiamento e sulla fertilità. Sulla base di una riduzione del peso corporeo e di un ritardo nella separazione del prepuzio nei maschi (che può essere associato alla riduzione del peso), il livello senza osservazione di effetto (NOEL) nei ratti giovani è stato valutato essere di 6 mg/kg/die. I ratti giovani non hanno evidenziato una aumentata sensibilità a nilotinib in relazione agli adulti. In aggiunta, il profilo di tossicità nei ratti giovani era comparabile a quello osservato nei ratti adulti.

Studi di fototossicità

Nilotinib ha dimostrato di assorbire la luce nel range UV-B e UV-A, si distribuisce nella pelle ed ha mostrato un potenziale fototossico *in vitro*, ma non sono stati osservati effetti *in vivo*. Pertanto il rischio che nilotinib causi fotosensibilizzazione nei pazienti è considerato molto basso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato
Crospovidone
Polisorbato 80
Magnesio alluminio metasilicato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Nilotinib Accord 50 mg e 150 mg capsule rigide

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

Nilotinib Accord 200 mg capsule rigide

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

Nilotinib Accord 50 mg e 150 mg capsule rigide

Inchiostro dell'impressione

Gommalacca
Ferro ossido nero (E172)
Glicole propilenico
Potassio idrossido

Nilotinib Accord 200 mg capsule rigide

Inchiostro dell'impressione

Gommalacca
Glicole propilenico
Idrossido di sodio
Titanio diossido (E171)
Povidone
Rosso allura AC

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Nilotinib Accord è disponibile nelle seguenti confezioni:

Nilotinib Accord 50 mg capsule rigide

Blisters PVC/PVDC/Alluminio o blister PVC/PVDC/Alluminio perforati divisibili per dose unitaria.

- Confezioni unitarie contenenti 40 capsule rigide (5 blister, ciascuno contenente 8 capsule rigide) o blister perforati divisibili per dose unitaria da 40 x 1 capsule rigide (5 blister, ciascuno contenente 8 capsule rigide).
- Confezioni multiple contenenti 120 (3 confezioni da 40) capsule rigide o 120 x 1 (3 confezioni da 40 x 1) capsule rigide

Nilotinib Accord 150 mg e 200 mg capsule rigide

Blisters PVC/PVDC/Alluminio o blister PVC/PVDC/Alluminio perforati divisibili per dose unitaria

- Confezioni unitarie contenenti 28 capsule rigide (4 blister, ciascuno contenente 7 capsule rigide o 2 blister, ciascuno contenente 14 capsule rigide o 7 blisters giornalieri, ciascuno contenente 4 capsule rigide) o 40 capsule rigide (5 blister, ciascuno contenente 8 capsule rigide) o blister perforati divisibili per dose unitaria da 28 x 1 capsule rigide (4 blister, ciascuno contenente 7 capsule rigide o 2 blister, ciascuno contenente 14 capsule rigide o 7 blister giornalieri, ciascuno contenente 4 capsule rigide) o 40 x 1 capsule rigide (5 blister, ciascuno contenente 8 capsule rigide).
- Confezioni multiple contenenti 112 (4 confezioni da 28) capsule rigide, 120 (3 confezioni da 40) capsule rigide o 392 (14 confezioni da 28) capsula rigida o blister perforati divisibili per dose unitaria da 112 x 1 (4 confezioni da 28 x 1) capsule rigide, 120 x 1 (3 confezioni da 40 x 1) capsule rigide o 392 x 1 (14 confezioni da 28 x 1) capsula rigida.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

50 mg capsula rigida

EU/1/24/1845/001 40 capsule
EU/1/24/1845/002 40 x 1 capsule (dose unitaria)
EU/1/24/1845/003 120 (3 x 40) capsule (confezione multipla)
EU/1/24/1845/004 120 (3 x 40 x 1) capsule (dose unitaria) (confezione multipla)

150 mg capsula rigida

EU/1/24/1845/005 28 capsule

EU/1/24/1845/006 28 x 1 capsule (dose unitaria)
EU/1/24/1845/007 40 capsule
EU/1/24/1845/008 40 x 1 capsule (dose unitaria)
EU/1/24/1845/009 112 (4 x 28) capsule (confezione multipla)
EU/1/24/1845/010 120 (3 x 40) capsule (confezione multipla)
EU/1/24/1845/011 392 (14 x 28) capsule (confezione multipla)
EU/1/24/1845/012 112 (4 x 28 x 1) capsule (dose unitaria) (confezione multipla)
EU/1/24/1845/013 120 (3 x 40 x 1) capsule (dose unitaria) (confezione multipla)
EU/1/24/1845/014 392 (14 x 28 x 1) capsule (dose unitaria) (confezione multipla)

200 mg capsula rigida

EU/1/24/1845/015 28 capsule
EU/1/24/1845/016 28 x 1 capsule (dose unitaria)
EU/1/24/1845/017 40 capsule
EU/1/24/1845/018 40 x 1 capsule (dose unitaria)
EU/1/24/1845/019 112 (4 x 28) capsule (confezione multipla)
EU/1/24/1845/020 120 (3 x 40) capsule (confezione multipla)
EU/1/24/1845/021 392 (14 x 28) capsule (confezione multipla)
EU/1/24/1845/022 112 (4 x 28 x 1) capsule (dose unitaria) (confezione multipla)
EU/1/24/1845/023 120 (3 x 40 x 1) capsule (dose unitaria) (confezione multipla)
EU/1/24/1845/024 392 (14 x 28 x 1) capsule (dose unitaria) (confezione multipla)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcellona, 08040, Spagna

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, Austria

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grecia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nilotinib Accord 50 mg capsule rigide
nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 50 mg di nilotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio - vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

40 capsule rigide
40 x 1 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nilotinib Accord 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO (CONFEZIONE MULTIPLA DA 120 CAPSULE – CON BLU BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nilotinib Accord 50 mg capsule rigide
nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 50 mg di nilotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio - vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

Confezione multipla: 120 (3 confezioni da 40) capsule rigide.
120 x 1 (3 confezioni da 40 x 1) capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nilotinib Accord 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO INTERMEDIO DI CONFEZIONI MULTIPLE SENZA BLU BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nilotinib Accord 50 mg capsule rigide
nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 50 mg di nilotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio - vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

40 capsule rigide. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.

40 x 1 capsule rigide. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nilotinib Accord 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nilotinib Accord 50 mg capsule
nilotinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso orale

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nilotinib Accord 150 mg capsule rigide
nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 150 mg di nilotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio - vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

28 capsule rigide

40 capsule rigide

28 x 1 capsule rigide

40 x 1 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nilotinib Accord 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (BLU BOX COMPRESA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nilotinib Accord 150 mg capsule rigide
nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 150 mg di nilotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio - vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

Confezione multipla: 112 (4 confezioni da 28) capsule rigide.
120 (3 confezioni da 40) capsule rigide.
392 (14 confezioni da 28) capsule rigide.
112 x 1 (4 confezioni da 28 x 1) capsule rigide
120 x 1 (3 confezioni da 40 x 1) capsule rigide
392 x 1 (14 confezioni da 28 x 1) capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Nilotinib Accord 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLU BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nilotinib Accord 150 mg capsule rigide
nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 150 mg di nilotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio - vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

28 capsule rigide. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.
40 capsule rigide. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.
28 x 1 capsule rigide. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.
40 x 1 capsule rigide. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nilotinib Accord 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nilotinib Accord 150 mg capsule
nilotinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso orale

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nilotinib Accord 200 mg capsule rigide
nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 200 mg di nilotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e Rosso allura AC - vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

28 capsule rigide

40 capsule rigide

28 x 1 capsule rigide

40 x 1 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nilotinib Accord 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (BLU BOX COMPRESA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nilotinib Accord 200 mg capsule rigide
nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 200 mg di nilotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e Rosso allura AC - vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

Confezione multipla: 112 (4 confezioni da 28) capsule rigide.
120 (3 confezioni da 40) capsule rigide
392 (14 confezioni da 28) capsule rigide.
112 x 1 (4 confezioni da 28 x 1) capsule rigide.
120 x 1 (3 confezioni da 40 x 1) capsule rigide
392 x 1 (14 confezioni da 28 x 1) capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nilotinib Accord 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLU BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nilotinib Accord 200 mg capsule rigide
nilotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una capsula rigida contiene 200 mg di nilotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio, Rosso allura AC - vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

28 capsule rigide. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.
40 capsule rigide. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.
28 x 1 capsule rigide. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.
40 x 1 capsule rigide. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nilotinib Accord 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nilotinib Accord 200 mg capsule
nilotinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso orale

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Nilotinib Accord 50 mg capsule rigide
Nilotinib Accord 150 mg capsule rigide
Nilotinib Accord 200 mg capsule rigide
nilotinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Nilotinib Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Nilotinib Accord
3. Come prendere Nilotinib Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nilotinib Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Nilotinib Accord e a cosa serve

Cos'è Nilotinib Accord

Nilotinib Accord è un medicinale contenente un principio attivo chiamato nilotinib.

A cosa serve Nilotinib Accord

Nilotinib Accord è utilizzato per il trattamento di un tipo di leucemia chiamata leucemia mieloide cronica cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph-positivo). La LMC è un tumore del sangue che fa produrre al corpo troppi globuli bianchi anormali.

Nilotinib Accord è utilizzato in pazienti adulti e pediatrici con LMC di nuova diagnosi o in pazienti con LMC che non hanno più alcun beneficio da precedenti trattamenti incluso imatinib. E' usato anche in pazienti adulti e pediatrici che hanno manifestato gravi effetti indesiderati a seguito di precedenti trattamenti e che non sono più in grado di continuare ad assumerli.

Come funziona Nilotinib Accord

Nei pazienti con LMC, un cambiamento del DNA (materiale genetico) innesca un segnale che dice al corpo di produrre globuli bianchi anormali. Nilotinib Accord blocca questo segnale, e quindi interrompe la produzione di queste cellule.

Monitoraggio durante il trattamento con Nilotinib Accord

Durante il trattamento saranno eseguiti regolari controlli, inclusi esami del sangue. Questi esami permetteranno di controllare:

- la quantità di cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine) per vedere come viene tollerato Nilotinib Accord.
- la funzione di pancreas e fegato per verificare come viene tollerato Nilotinib Accord
- gli elettroliti nel corpo (potassio, magnesio). Questi elettroliti sono importanti per il funzionamento del cuore.
- il livello dello zucchero e dei grassi nel sangue.

La frequenza cardiaca sarà anche controllata usando uno strumento che misura l'attività elettrica del cuore (un esame chiamato "ECG").

Il medico valuterà regolarmente il trattamento e deciderà se lei dovrà continuare a prendere Nilotinib Accord. Se le viene detto di interrompere questo medicinale, il medico continuerà a monitorare la LMC e potrà dirle di riprendere Nilotinib Accord se la sua condizione indica che ciò è necessario.

Se ha domande su come funziona Nilotinib Accord o perché è stato prescritto per lei o per il suo bambino, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Nilotinib Accord

Segua attentamente tutte le istruzioni del medico. Queste istruzioni possono essere differenti dalle informazioni generali contenute in questo foglio illustrativo.

Non prenda Nilotinib Accord

- se è allergico a nilotinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico, informi il medico **prima di prendere Nilotinib Accord**.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Nilotinib Accord:

- se ha avuto precedenti eventi cardiovascolari come per esempio un attacco di cuore, dolore al petto (angina), problemi di afflusso di sangue al cervello (ictus) o problemi con il flusso di sangue alla gamba (claudicatio) oppure se presenta fattori di rischio per malattie cardiovascolari come pressione alta (ipertensione), diabete o problemi con il livello dei grassi nel sangue (dislipidemie).
- se ha **disturbi cardiaci**, come per esempio un segnale elettrico anormale chiamato “prolungamento dell’intervallo QT”.se è in **trattamento con medicinali** che abbassano il suo colesterolo nel sangue o influiscono sul ritmo cardiaco (antiaritmici) o sul fegato (vedere **Altri medicinali e Nilotinib Accord**).
- se soffre di mancanza di potassio o di magnesio.
- se ha disturbi al fegato o al pancreas.
- se ha sintomi quali predisposizione ai lividi, sensazione di stanchezza o respiro corto o ha manifestato ripetute infezioni.
- se ha avuto un intervento chirurgico che ha comportato la rimozione dell’intero stomaco (gastrectomia totale).se lei ha mai avuto o può avere in corso un’infezione da epatite B. Questo perché Nilotinib Accord può causare la riattivazione dell’epatite B, che in alcuni casi può essere fatale. I pazienti verranno esaminati attentamente dal medico per i segni di questa infezione prima di iniziare il trattamento.

Se qualcuna di queste condizioni riguarda lei o il suo bambino, informi il medico.

Durante il trattamento con Nilotinib Accord

- se le capita di svenire (perdita di coscienza) o ha un battito cardiaco irregolare durante il trattamento con questo medicinale, **informi immediatamente il medico** perché questo può essere un segno di una grave condizione cardiaca. Il prolungamento dell’intervallo QT o un battito cardiaco irregolare può portare a morte improvvisa. Casi non comuni di morte improvvisa sono stati riportati in pazienti in trattamento con Nilotinib Accord.
- se ha improvvise palpitazioni cardiache, debolezza muscolare grave o paralisi, convulsioni o improvvise alterazioni del pensiero o del livello di vigilanza, **informi immediatamente il medico** in quanto ciò può essere un segno di una veloce rottura delle cellule tumorali chiamato sindrome da lisi tumorale. Rari casi di sindrome da lisi tumorale sono stati riportati nei pazienti in trattamento con Nilotinib Accord.
- se presenta dolore o fastidio al petto, sensazione di intorpidimento o debolezza, problemi nel camminare o nel parlare, dolore, alterazione del colore o sensazione di freddo in un arto, **informi immediatamente il medico** poiché questo può essere un segno di un evento cardiovascolare. Eventi cardiovascolari gravi, tra cui problemi con il flusso di sangue alla gamba (arteriopatia periferica ostruttiva), cardiopatia ischemica e problemi di afflusso di sangue al cervello (malattia cerebrovascolare ischemica) sono stati riportati nei pazienti trattati con

Nilotinib Accord. Il medico deve valutare il livello dei grassi (lipidi) e dello zucchero nel sangue prima di iniziare il trattamento con Nilotinib Accord e durante il trattamento.

- se presenta gonfiore dei piedi o delle mani, gonfiore generalizzato o un rapido aumento di peso informi il medico in quanto questi possono essere segni di una grave ritenzione di liquidi. Casi non comuni di grave ritenzione di liquidi sono stati riportati in pazienti trattati con Nilotinib Accord.

Se è il genitore di un bambino che è in trattamento con Nilotinib Accord, informi il medico se alcune delle condizioni sopra riportate lo riguardano.

Bambini e adolescenti

Nilotinib Accord è un trattamento per bambini e adolescenti con LMC. Non vi è esperienza con l'uso di questo medicinale nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Non vi è esperienza con l'uso di Nilotinib Accord nei bambini di nuova diagnosi di età inferiore ai 10 anni e vi è limitata esperienza nei pazienti di età inferiore ai 6 anni che non hanno più alcun beneficio dal precedente trattamento per LMC.

Alcuni bambini e adolescenti che assumono Nilotinib Accord possono manifestare una crescita più lenta del normale. Il medico monitorerà la crescita con visite regolari.

Altri medicinali e Nilotinib Accord

Nilotinib Accord può interferire con altri medicinali.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo comprende in particolare:

- antiaritmici - utilizzati per il trattamento del battito cardiaco irregolare;
- cloroquina, alofantrina, claritromicina, aloperidolo, metadone, moxifloxacina - medicinali che possono avere un effetto indesiderato sull'attività elettrica del cuore;
- ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina - utilizzati per il trattamento di infezioni;
- ritonavir - un medicinale della classe "antiproteasi" utilizzato per il trattamento dell'HIV;
- carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina - utilizzati per il trattamento dell'epilessia;
- rifampicina - utilizzata per il trattamento della tubercolosi;
- erba di San Giovanni - un prodotto vegetale utilizzato per il trattamento della depressione e di altre condizioni (anche noto come *Hypericum perforatum*);
- midazolam - utilizzato per il sollievo dall'ansia prima di un intervento chirurgico;
- alfentanil e fentanil - utilizzati per il trattamento del dolore e come sedativi prima o durante intervento chirurgico o procedure mediche;
- ciclosporina, sirolimus e tacrolimus - farmaci che sopprimono le capacità di "autodifesa" dell'organismo e di combattere le infezioni e sono comunemente usati per prevenire il rigetto di organi trapiantati, come fegato, cuore e reni;
- diidroergotamina e ergotamina - utilizzati per il trattamento della demenza;
- lovastatina, simvastatina - utilizzati per il trattamento di alti livelli di grassi nel sangue;
- warfarin - utilizzato per il trattamento dei disturbi della coagulazione del sangue (come per esempio coaguli del sangue o trombosi);
- astemizolo, terfenadina, cisapride, pimozide, chinidina, bepridil o alcaloidi dell'ergot (ergotamina, diidroergotamina).

Questi medicinali devono essere evitati durante il trattamento con Nilotinib Accord. Se sta prendendo qualcuno di questi medicinali, il medico può prescrivere altri medicinali in alternativa.

Se sta prendendo una statina (un medicinale che abbassa il suo colesterolo nel sangue), si rivolga al medico o al farmacista. Se assunto con alcune statine, Nilotinib Accord può aumentare il rischio di problemi muscolari correlati alle statine, che in rare occasioni può portare a grave lesione muscolare (rabbdomiolisi) con conseguente danno renale.

Inoltre, informi il medico o il farmacista prima di prendere Nilotinib Accord se sta assumendo un qualunque antiacido, cioè un medicinale contro il bruciore di stomaco. Questi medicinali devono essere assunti separatamente da Nilotinib Accord:

- bloccanti H₂, che diminuiscono la produzione di acido nello stomaco. I bloccanti H₂ devono essere assunti circa 10 ore prima e circa 2 ore dopo aver assunto Nilotinib Accord;
- antiacidi come quelli contenenti alluminio idrossido, magnesio idrossido e simeticone, che neutralizzano l'elevata acidità nello stomaco. Questi antiacidi devono essere assunti circa 2 ore prima o circa 2 ore dopo aver assunto Nilotinib Accord.

Deve informare anche il medico **se sta già assumendo Nilotinib Accord** e le è stato prescritto un nuovo medicinale che non aveva assunto in precedenza durante il trattamento con Nilotinib Accord.

Nilotinib Accord con cibi e bevande

Non assuma Nilotinib Accord con il cibo. Il cibo può aumentare l'assorbimento di Nilotinib Accord e quindi aumentare la quantità di Nilotinib Accord nel sangue, fino ad un livello pericoloso. Non beva succo di pompelmo o mangi pompelmo. Può aumentare la quantità di Nilotinib Accord nel sangue, fino ad un livello pericoloso.

Gravidanza e allattamento

- **Nilotinib Accord non è raccomandato in gravidanza** se non strettamente necessario. Se è in gravidanza o pensa di esserlo, informi il medico che discuterà con lei se può assumere questo medicinale durante la gravidanza.
- **Alle donne in cui può verificarsi una gravidanza** si consiglia di utilizzare un metodo di contraccezione molto efficace durante il trattamento e fino a due settimane dopo la fine del trattamento.
- **L'allattamento al seno non è raccomandato** durante il trattamento con Nilotinib Accord e per due settimane dopo l'ultima dose. Informi il medico se sta allattando al seno.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se manifesta effetti indesiderati (quali capogiri o problemi della vista) con un potenziale impatto sulla capacità di guidare in modo sicuro veicoli o utilizzare strumenti o macchinari dopo aver assunto questo medicinale, deve interrompere tali attività fino a scomparsa dell'effetto.

Nilotinib Accord contiene lattosio (come monoidrato)

Questo medicinale contiene lattosio (noto anche come zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Nilotinib Accord contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente "senza sodio".

Nilotinib Accord contiene potassio

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per capsula, cioè essenzialmente "senza potassio".

Nilotinib Accord contiene rosso allura AC

Questo medicinale contiene rosso allura AC, che può causare reazioni allergiche.

3. Come prendere Nilotinib Accord

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto Nilotinib Accord prendere

Uso negli adulti

- **Pazienti con LMC di nuova diagnosi:** La dose raccomandata è 600 mg al giorno. Questa dose è raggiunta prendendo due capsule rigide da 150 mg due volte al giorno.
- **Pazienti che non hanno più alcun beneficio dal precedente trattamento per LMC:** La dose raccomandata è 800 mg al giorno. Questa dose è raggiunta prendendo due capsule rigide da 200 mg due volte al giorno.

Uso nei bambini e negli adolescenti

- La dose somministrata al suo bambino dipenderà dal peso e dall'altezza del bambino. Il medico calcolerà la dose corretta da usare e le dirà quali e quante capsule di Nilotinib Accord vanno somministrate al suo bambino. La dose totale giornaliera da somministrare al suo bambino non deve superare 800 mg.

Il medico potrà prescrivere un dosaggio più basso a seconda di come risponderà al trattamento.

Persone anziane (65 anni e oltre)

Nilotinib Accord può essere usato da persone di 65 anni e oltre alla stessa dose come per gli altri adulti.

Quando prendere Nilotinib Accord

Prenda le capsule rigide:

- due volte al giorno (circa ogni 12 ore);
- almeno 2 ore dopo qualsiasi cibo;
- quindi attendere 1 ora prima di mangiare ancora.

Se ha domande su quando prendere questo medicinale, ne parli con il medico o il farmacista. Prendere Nilotinib Accord alla stessa ora ogni giorno la aiuterà a ricordare quando prendere le capsule rigide.

Come prendere Nilotinib Accord

- Ingoi le capsule rigide intere con acqua.
- Non prenda cibo insieme alle capsule rigide.
- Non apra le capsule rigide a meno che non sia in grado di deglutirle. In tal caso, può spargere il contenuto di ogni capsula rigida in un cucchiaino di passata di mela e prenderlo immediatamente. Non utilizzare più di un cucchiaino di passata di mela per ogni capsula rigida e non utilizzare altri alimenti oltre alla passata di mela.

Per quanto tempo prendere Nilotinib Accord

Continui a prendere Nilotinib Accord ogni giorno per tutto il tempo per il quale le è stato prescritto dal medico. Questo è un trattamento a lungo termine. Il medico controllerà regolarmente le sue condizioni per verificare che il trattamento stia avendo l'effetto desiderato.

Il medico potrà considerare l'interruzione del trattamento con Nilotinib Accord in base a criteri specifici. Se ha domande su quanto a lungo prendere Nilotinib Accord, ne parli con il medico.

Se prende più Nilotinib Accord di quanto deve

Se ha preso più Nilotinib Accord di quanto deve, o se qualcun'altro ha accidentalmente preso le sue capsule rigide, contatti immediatamente un medico o l'ospedale per consiglio. Mostri loro la confezione delle capsule rigide e questo foglio illustrativo. Può essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere Nilotinib Accord

Se dimentica di prendere una dose, prenda la dose successiva come programmato. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della capsula rigida.

Se interrompe il trattamento con Nilotinib Accord

Non interrompa il trattamento con questo medicinale a meno che il medico non le dica di farlo. L'interruzione di Nilotinib Accord senza la raccomandazione del medico la pone a rischio di

peggioramento della malattia che può avere conseguenze pericolose per la vita. Si assicuri di discutere con il medico, l'infermiere, e/o il farmacista se sta prendendo in considerazione l'interruzione di Nilotinib Accord.

Se il medico raccomanda di interrompere il trattamento con Nilotinib Accord

Il medico valuterà regolarmente il trattamento con un test diagnostico specifico e deciderà se lei dovrà continuare a prendere questo medicinale. Se le viene detto di interrompere Nilotinib Accord, il medico continuerà a monitorare con attenzione la LMC prima, durante e dopo aver interrotto Nilotinib Accord e potrà dirle di riprendere Nilotinib Accord se la sua condizione indica che ciò è necessario.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati è da lieve a moderato e di solito scompare dopo un periodo di trattamento compreso tra pochi giorni e poche settimane.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi.

- segni di dolore muscoloscheletrico: dolore alle articolazioni e ai muscoli
- segni di disturbi cardiaci: dolore o fastidio al torace, pressione sanguigna alta o bassa, ritmo cardiaco irregolare (veloce o lento), palpitazioni (sensazione di battito cardiaco rapido) svenimento, colorazione blu delle labbra, della lingua o della pelle
- segni di ostruzione di una arteria: dolore, fastidio, debolezza o crampi ai muscoli delle gambe, che possono essere dovuti a un diminuito afflusso di sangue, ulcere sulle gambe o sulle braccia che non guariscono o guariscono lentamente ed evidenti cambiamenti di colore (bluastro o pallore) o della temperatura (freddezza) della gamba, del braccio, delle dita dei piedi o delle mani interessati
- segni di ipoattività della ghiandola tiroide: aumento di peso, stanchezza, perdita di capelli, debolezza muscolare, sensazione di freddo
- segni di iperattività della ghiandola tiroide: battito cardiaco veloce, occhi sporgenti, perdita di peso, gonfiore nella parte anteriore del collo
- segni di disturbi renali o delle vie urinarie: sete, pelle secca, irritabilità, urine scure, diminuzione della quantità di urine, difficoltà e dolore a urinare, sensazione di bisogno impellente di urinare, sangue nelle urine, colore delle urine anomalo
- segni di un alto livello di zucchero nel sangue: sete eccessiva, aumento della quantità di urina, aumento dell'appetito con diminuzione del peso, stanchezza
- segni di vertigine: capogiri o sensazione di rotazione
- segni di pancreatite: forte dolore addominale superiore (al centro o a sinistra)
- segni di disturbi cutanei: noduli rossi dolorosi, dolore cutaneo, arrossamento della pelle, desquamazione o vescicole
- segni di ritenzione di liquidi: aumento rapido del peso, gonfiore alle mani, caviglie, piedi o al volto
- segni di emicrania: grave mal di testa spesso accompagnato da nausea, vomito e sensibilità alla luce
- segni di disturbi del sangue: febbre, predisposizione ai lividi o sanguinamento inspiegabile, infezioni gravi o frequenti, debolezza inspiegabile
- segni di coagulazione venosa: gonfiore e dolore in una parte del corpo
- segni di disturbi al sistema nervoso: debolezza o paralisi degli arti o del volto, difficoltà a parlare, grave mal di testa, vedere, sentire, o udire cose che non ci sono, cambiamenti nella capacità visiva, perdita di coscienza, confusione, disorientamento, tremori, sensazione di formicolio, dolore o intorpidimento delle dita delle mani e dei piedi
- segni di disturbi polmonari: difficoltà a respirare o respirazione dolorosa, tosse, respiro sibilante con o senza febbre, gonfiore ai piedi o alle gambe
- segni di disturbi gastrointestinali: dolore addominale, nausea, vomito di sangue, feci nere o con presenza di sangue, stipsi, bruciore di stomaco, reflusso dei succhi gastrici, addome gonfio

- segni di disturbi al fegato: pelle e occhi gialli, nausea, perdita dell'appetito, urina di colore scuro
 - segni di infezione del fegato: recidiva (riattivazione dell'infezione da epatite B)
 - segni di disturbi agli occhi: disturbi della visione inclusa visione offuscata, visione doppia o percezione di lampi di luce, diminuzione della nitidezza visiva o perdita della vista, sangue nell'occhio, aumento della sensibilità degli occhi alla luce, dolore agli occhi, arrossamento, prurito o irritazione, secchezza oculare, gonfiore o prurito delle palpebre
 - segni di squilibrio elettrolitico: nausea, respiro corto, battito cardiaco irregolare, intorbidimento delle urine, stanchezza e/o disturbi alle articolazioni associati a risultati anomali degli esami del sangue (come alti livelli di potassio, acido urico e fosforo e bassi livelli di calcio)
- Contatti immediatamente il medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati di cui sopra.

Alcuni effetti indesiderati sono molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- diarrea
- mal di testa
- mancanza di energia
- dolore muscolare
- prurito, eruzione cutanea
- nausea
- stipsi
- vomito
- caduta dei capelli
- dolore agli arti, dolore alle ossa e dolore spinale dopo l'interruzione del trattamento con Nilotinib Accord
- rallentamento della crescita in bambini e adolescenti
- infezione del tratto respiratorio superiore compreso mal di gola e naso che cola o chiuso, starnuti
- basso livello di cellule del sangue (globuli rossi, piastrine) o di emoglobina
- alto livello di lipasi nel sangue (funzionalità del pancreas)
- alto livello di bilirubina nel sangue (funzionalità epatica)
- alto livello di alanina aminotrasferasi nel sangue (enzimi epatici)

Alcuni effetti indesiderati sono comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- polmonite
- dolore addominale, disturbi di stomaco dopo i pasti, gas intestinali, gonfiore o dilatazione addominale
- dolori alle ossa, spasmi muscolari
- dolore (incluso dolore al collo)
- pelle secca, acne, diminuzione della sensibilità cutanea
- diminuzione o aumento del peso
- insonnia, depressione, ansia
- sudorazione notturna, sudorazione eccessiva
- sensazione generale di malessere
- sanguinamento dal naso
- segni di gotta: articolazioni doloranti e gonfie
- incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione
- sintomi simili a quelli influenzali
- mal di gola
- bronchite
- dolore all'orecchio, sentire rumori (es. ronzio, brusio) nelle orecchie che non hanno una sorgente esterna (chiamato anche tinnito)
- emorroidi
- mestruazioni intense
- prurito ai follicoli piliferi
- candidosi orale o vaginale
- segni di congiuntivite: secrezione dall'occhio con prurito, arrossamento e gonfiore
- irritazione oculare, occhi rossi
- segni di ipertensione: pressione sanguigna alta, mal di testa, capogiri

- rossore
- segni di arteriopatia periferica occlusiva: dolore, fastidio, debolezza o crampi ai muscoli delle gambe, che possono essere dovuti a un diminuito afflusso di sangue, ulcere sulle gambe o sulle braccia che non guariscono o guariscono lentamente ed evidenti cambiamenti di colore (bluastro o pallore) o della temperatura (freddezza) delle gambe o delle braccia (possibili segni di ostruzione di una arteria nella gamba, braccio, dita dei piedi o delle mani interessati)
- respiro affannoso (chiamato anche dispnea)
- ulcere in bocca con infiammazione delle gengive (chiamato anche stomatite)
- alto livello di amilasi nel sangue (funzionalità del pancreas)
- alto livello di creatinina nel sangue (funzionalità renale)
- alto livello di fosfatasi alcalina o creatina fosfochinasi nel sangue
- alto livello di aspartato aminotransferasi nel sangue (enzimi epatici)
- alto livello di gamma glutamiltransferasi nel sangue (enzimi epatici)
- segni di leucopenia o neutropenia: basso livello di globuli bianchi
- aumento del numero di piastrine o globuli bianchi nel sangue
- bassi livelli nel sangue di magnesio, potassio, sodio, calcio o fosforo
- aumento del livello di potassio, calcio e fosforo nel sangue
- alto livello di grassi (incluso colesterolo) nel sangue
- alto livello di acido urico nel sangue

Alcuni effetti indesiderati sono non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- allergia (ipersensibilità a Nilotinib Accord)
- secchezza della bocca
- dolore al seno
- dolore o fastidio al fianco
- aumento dell'appetito
- ingrossamento della ghiandola mammaria negli uomini
- infezione da herpes virus
- rigidità dei muscoli e delle articolazioni, gonfiore delle articolazioni
- sensazione di variazione della temperatura corporea (incluse sensazione di calore, sensazione di freddo)
- disturbo del gusto
- stimolo urinario frequente
- segni di infiammazione della mucosa gastrica: dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, dilatazione addominale
- perdita della memoria
- cisti cutanee, assottigliamento o ispessimento della pelle, ispessimento dello strato più esterno della pelle, alterazione del colore della pelle
- segni di psoriasi: zone ispessite di pelle rossa/argentata
- aumento della sensibilità della pelle alla luce
- difficoltà ad udire
- infiammazione articolare
- incontinenza urinaria
- infiammazione dell'intestino (chiamata anche enterocolite)
- ascesso anale
- gonfiore del capezzolo
- sintomi della sindrome delle gambe senza riposo (una irresistibile urgenza di muovere una parte del corpo, di solito le gambe, associata a sensazioni di fastidio)
- segni di sepsi: febbre, dolore al torace, frequenza cardiaca elevata/aumentata, respiro affannoso o respiro accelerato
- infezione della cute (ascesso sottocutaneo)
- verruca cutanea
- aumento di specifici tipi di globuli bianchi (chiamati eosinofili) nel sangue
- segni di linfopenia: basso livello di globuli bianchi
- alto livello di ormone paratiroideo nel sangue (un ormone che regola i livelli di calcio e fosforo)
- alto livello di lattato deidrogenasi nel sangue (un enzima)

- segni di basso livello di zucchero nel sangue: nausea, sudorazione, debolezza, capogiro, tremito, mal di testa
- disidratazione
- livello anormale di grassi nel sangue
- tremito involontario (chiamato anche tremore)
- difficoltà di concentrazione
- sensazione sgradevole e anormale al tatto (chiamata anche disestesia)
- stanchezza (chiamata anche affaticamento)
- sensazione di intorpidimento o formicolio delle dita delle mani e dei piedi (chiamata anche neuropatia periferica)
- paralisi di qualsiasi muscolo del viso
- macchia rossa nel bianco dell'occhio causata dalla rottura di vasi sanguigni (chiamata anche emorragia della congiuntiva)
- sangue negli occhi (chiamata anche emorragia dell'occhio)
- irritazione oculare
- segni di attacco di cuore (chiamato anche infarto miocardico): dolore toracico improvviso e schiacciante, stanchezza, battito cardiaco irregolare
- segni di soffio cardiaco: stanchezza, fastidio al torace, stordimento, dolore toracico, palpitazioni
- infezione fungina dei piedi
- segni di insufficienza cardiaca: affanno, difficoltà a respirare quando si è sdraiati, gonfiore dei piedi o delle gambe
- dolore dietro lo sterno (chiamato anche pericardite)
- segni di crisi ipertensiva: forte mal di testa, capogiro, nausea
- dolore alle gambe e debolezza causata dal camminare (chiamata anche claudicatio intermittens)
- segni di restringimento delle arterie degli arti: possibile pressione alta, crampi dolorosi a uno o entrambi i muscoli delle anche, delle cosce o del polpaccio dopo alcune attività come camminare o salire le scale, intorpidimento o debolezza delle gambe
- lividi (quando non ti sei fatto male)
- depositi di grasso nelle arterie che possono causare ostruzione (chiamata anche arteriosclerosi)
- segni di bassa pressione sanguigna (chiamata anche ipotensione): stordimento, capogiro o svenimento
- segni di edema polmonare: affanno
- segni di versamento pleurico: accumulo di liquidi tra gli strati di tessuto che rivestono i polmoni e la cavità toracica (che, se grave, può ridurre la capacità del cuore di pompare sangue), tosse da dolore toracico, singhiozzo, respiro accelerato
- segni di malattia polmonare interstiziale: tosse, difficoltà respiratoria, respiro doloroso
- segni di dolore pleurico: dolore toracico
- segni di pleurite: tosse, respiro doloroso
- voce roca
- segni di ipertensione polmonare: ipertensione nelle arterie dei polmoni
- respiro sibilante
- denti sensibili
- segni di infiammazione (chiamata anche gengivite): sanguinamento gengivale, gengive sensibili o rigonfie
- alto livello di urea nel sangue (funzionalità renale)
- cambiamento delle proteine del sangue (basso livello di globuline o presenza di paraproteina)
- alto livello di bilirubina non coniugata nel sangue
- alto livello di troponina nel sangue

Alcuni effetti indesiderati sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- arrossamento e/o gonfiore e possibile spelatura dei palmi delle mani e delle piante dei piedi (la cosiddetta sindrome mano piede)
- verruche nella bocca
- sensazione di indurimento o rigidità del seno
- infiammazione della tiroide (detta anche tiroidite)
- umore disturbato o depresso

- segni di iperparatiroidismo secondario: dolore alle ossa e alle articolazioni, minzione eccessiva, dolore addominale, debolezza, stanchezza
- segni di restringimento delle arterie nel cervello: perdita della vista parziale o totale di entrambi gli occhi, visione doppia, vertigini (sensazione di capogiro), intorpidimento o formicolio, perdita di coordinazione, capogiro o confusione
- gonfiore del cervello (possibile mal di testa e/o alterazioni dello stato mentale)
- segni di neurite ottica: visione offuscata, perdita della vista
- segni di disfunzione cardiaca (frazione di eiezione ridotta): stanchezza, fastidio al torace, stordimento, dolore, palpitazioni
- basso o alto livello di insulina nel sangue (un ormone che regola il livello di zucchero nel sangue)
- basso livello del peptide C insulinico nel sangue (funzionalità del pancreas)
- morte improvvisa

I seguenti altri effetti indesiderati sono stati segnalati con frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- segni di disfunzione cardiaca (disfunzione ventricolare): respiro corto, sforzo a riposo, battito cardiaco irregolare, fastidio al torace, stordimento, dolore, palpitazioni, minzione eccessiva, gonfiore ai piedi, alle caviglie e all'addome.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nilotinib Accord

- Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.
- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o risulta manomessa.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nilotinib Accord

- Il principio attivo è nilotinib.
- Ogni capsula rigida contiene 50 mg, 150 mg e 200 mg di nilotinib.
Gli altri componenti sono:
Contenuto della capsula: Lattosio monoidrato, Crospovidone, Polisorbato 80+Magnesio alluminio metasilicato, Silice colloidale anidra, Magnesio stearato.
Involucro della capsula (per 50 mg e 150 mg): Gelatina, Titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), Ferro ossido giallo (E172)
Involucro della capsula (per 200 mg): Gelatina, Titanio diossido (E171), Ferro ossido giallo (E172)
Inchiostro dell'impressione (per 50 mg e 150 mg): Gommalacca, Ossido di ferro nero (E172), Glicole propilenico, Potassio idrossido
Inchiostro dell'impressione (per 200 mg): Gommalacca, Glicole propilenico, Idrossido di sodio, Titanio diossido (E171), Povidone, Rosso allura AC (E129)

Vedere paragrafo 2 “Nilotinib Accord contiene lattosio, potassio e rosso allura AC”.

Descrizione dell’aspetto di Nilotinib Accord e contenuto della confezione

Nilotinib Accord 50 mg è fornito come capsule rigide. Capsula di gelatina rigida (dimensione “4” (lunghezza 14 mm circa) con cappuccio rosso opaco e corpo giallo chiaro opaco con scritta con inchiostro nero “SML” sul cappuccio e “39” sul corpo contenente polvere granulare di colore da biancastro a grigio.

Nilotinib Accord 150 mg è fornito come capsule rigide. Capsula di gelatina rigida (dimensione “1” (lunghezza 19 mm circa) con cappuccio rosso opaco e corpo rosso opaco con scritta con inchiostro nero “SML” sul cappuccio e “26” sul corpo contenente polvere granulare di colore da biancastro a grigio.

Nilotinib Accord 200 mg è fornito come capsule rigide. Capsula di gelatina rigida (dimensione “0” (lunghezza 21 mm circa) con cappuccio giallo chiaro opaco e corpo giallo chiaro opaco con scritta con inchiostro rosso “SML” sul cappuccio e “27” sul corpo contenente polvere granulare di colore da biancastro a grigio.

Nilotinib Accord 50 mg capsule rigide sono disponibili in confezioni contenenti 40 capsule rigide e in confezioni multiple da 120 capsule rigide (comprendenti 3 astucci, ciascuno contenente 40 capsule rigide) o blister perforati divisibili per dose unitaria da 40 x 1 capsule rigide e in confezioni multiple da 120 x 1 capsule rigide (comprendenti 3 astucci, ciascuno contenente 40 x 1 capsule rigide).

Nilotinib Accord 150 mg e 200 mg capsule rigide sono disponibili in confezioni contenenti 28 o 40 capsule rigide e in confezioni multiple di 112 capsule rigide (che comprendono 4 astucci, ciascuno contenente 28 capsule rigide), 120 capsule rigide (che comprendono 3 astucci, ciascuno contenente 40 capsule rigide) o 392 capsule rigide (che comprendono 14 astucci, ciascuno contenente 28 capsule rigide) o blister perforati divisibili per dose unitaria da 28 x 1 o 40 x 1 capsule rigide e in confezioni multiple da 112 x 1 capsule rigide (comprendenti 4 astucci, ciascuno contenente 28 x 1 capsule rigide), 120 x 1 capsule rigide (comprendenti 3 astucci, ciascuno contenente 40 x 1 capsule rigide) o 392 x 1 capsule rigide (comprendenti 14 astucci, ciascuno contenente 28 x 1 capsule rigide).

E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcellona, 08040, Spagna

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, Austria

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grecia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.