

## **I PRIEDAS**

### **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nilotinib Accord 50 mg kietosios kapsulės  
Nilotinib Accord 150 mg kietosios kapsulės  
Nilotinib Accord 200 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### Nilotinib Accord 50 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg nilotinibo (*nilotinibum*).

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra maždaug 40 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

### Nilotinib Accord 150 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg nilotinibo (*nilotinibum*).

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra maždaug 120 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

### Nilotinib Accord 200 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg nilotinibo (*nilotinibum*).

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra maždaug 160 mg laktozės (monohidrato pavidalu) ir alura raudonojo AC.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

### Nilotinib Accord 50 mg kietosios kapsulės

„4“ dydžio, kietoji želatinos kapsulė (apytiksliai 14 mm ilgio) su raudonu nepermatomu dangteliu ir šviesiai geltonu nepermatomu korpusu, su juodo rašalo užrašu „SML“ ant dangtelio ir „39“ ant korpuso; kapsulės viduje yra balkšvi ar pilki granuliuoti milteliai.

### Nilotinib Accord 150 mg kietosios kapsulės

„1“ dydžio, kietoji želatinos kapsulė (apytiksliai 19 mm ilgio), su raudonu nepermatomu dangteliu ir raudonu nepermatomu korpusu, su juodo rašalo užrašu „SML“ ant dangtelio ir „26“ ant korpuso; kapsulės viduje yra balkšvi ar pilki granuliuoti milteliai.

### Nilotinib Accord 200 mg kietosios kapsulės

„0“ dydžio, kietoji želatinos kapsulė (apytiksliai 21 mm ilgio), su šviesiai geltonu nepermatomu dangteliu ir šviesiai geltonu nepermatomu korpusu, su raudono rašalo užrašu „SML“ ant dangtelio ir „27“ ant korpuso; kapsulės viduje yra balkšvi ar pilki granuliuoti milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Nilotinib Accord skirtas gydyti:

- suaugusiems ir vaikams, kuriems yra pirmą kartą diagnozuota lėtinės fazės *Philadelphia* chromosomai teigiama lėtinė mieloleukemija (LML);
- suaugusiems, kuriems yra *Philadelphia* chromosomai teigiamos LML lėtinė fazė ir akceleracijos fazė, jei pacientas netoleravo ar jam nustatytas atsparumas ankstesnei terapijai (įskaitant imatinibą). Nėra duomenų apie Nilotinib Accord veiksmingumą LML sergantiems pacientams blastinės krizės atvejais;
- vaikams, kuriems yra *Philadelphia* chromosomai teigiamos LML lėtinė fazė, jei pacientas netoleravo ar jam nustatytas atsparumas ankstesnei terapijai (įskaitant imatinibą).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vaistinio preparato skirti gali tik gydytojas, turintis LML sergančių pacientų gydymo ir diagnostikos patirties.

#### Dozavimas

Gydymą reikia tęsti tol, kol pacientui stebimas teigiamas poveikis arba kol nepasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Pamiršus pavartoti vaistinio preparato dozę, pacientas turi nevartoti papildomos dozės, o kitą dozę turi vartoti įprastu metu.

#### *Philadelphia chromosomai teigiama LML sergantiems suaugusiems pacientams*

Rekomenduojama dozė yra:

- po 300 mg du kartus per parą pacientams, kuriems yra pirmą kartą diagnozuota lėtinės fazės LML;
- po 400 mg du kartus per parą pacientams, kuriems yra lėtinė fazė ar akceleracijos fazės LML bei kurie netoleravo ar kuriems buvo nustatytas atsparumas ankstesnei terapijai.

#### *Philadelphia chromosomai teigiama LML sergantiems vaikams*

Dozavimas vaikams yra individualus ir apskaičiuojamas pagal kūno paviršiaus plotą (mg/m<sup>2</sup>).

Rekomenduojama nilotinibo dozė yra po 230 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą, dozę suapvalinant iki artimiausios 50 mg dozės (iki didžiausios vienkartinės 400 mg dozės) (žr. 1 lentelę). Norint paskirti reikiamą vaistinio preparato dozę, gali būti vartojamas skirtingo stiprumo nilotinibas.

Jaunesnių kaip 2 metų vaikų gydymo patirties nėra. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą jaunesniems kaip 10 metų vaikams, kuriems yra pirmą kartą diagnozuota liga, nėra, o duomenų apie vaistinio preparato skyrimą jaunesniems kaip 6 metų vaikams, kurie netoleravo arba kuriems nustatytas atsparumas imatinibui, yra nedaug.

**1 lentelė Dozavimo vaikams schema nilotinibo skiriant po 230 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą**

| Kūno paviršiaus plotas (KPP) | Dozė mg<br>(du kartus per parą) |
|------------------------------|---------------------------------|
| Iki 0,32 m <sup>2</sup>      | 50 mg                           |
| 0,33 – 0,54 m <sup>2</sup>   | 100 mg                          |
| 0,55 – 0,76 m <sup>2</sup>   | 150 mg                          |
| 0,77 – 0,97 m <sup>2</sup>   | 200 mg                          |
| 0,98 – 1,19 m <sup>2</sup>   | 250 mg                          |
| 1,20 – 1,41 m <sup>2</sup>   | 300 mg                          |
| 1,42 – 1,63 m <sup>2</sup>   | 350 mg                          |
| ≥ 1,64 m <sup>2</sup>        | 400 mg                          |

Lėtinės fazės Philadelphia chromosomai teigiama LML sergantys suaugę pacientai, kuriems buvo skirtas pirmos eilės gydymas nilotinibu ir kuriems pasiektas ilgalaikis gilus molekulinis atsakas (angl. molecular response – MR4,5)

Atrinktiems suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota lėtinės fazės Philadelphia chromosomai teigiama (Ph+) LML ir kuriems nilotinibo po 300 mg du kartus per parą buvo skiriamas mažiausiai 3 metus, galima svarstyti gydymo nutraukimo galimybę tais atvejais, jeigu prieš pat gydymo nutraukimą mažiausiai vienerius metus buvo nustatomas ilgalaikis gilus molekulinis atsakas. Gydymo nilotinibu nutraukimą turi inicijuoti tik gydytojas, turintis LML sergančių pacientų gydymo patirties (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Atitinkamiems pacientams, kuriems buvo nutrauktas gydymas nilotinibu, būtina tirti BCR-ABL transkriptų kiekį ir atlikti bendrąjį kraujo tyrimą su leukograma kas mėnesį vienerius metus, vėliau kas 6 savaites antraisiais metais ir paskui kas 12 savaitių. BCR-ABL transkriptų kiekį būtina tirti atliekant kiekybinius diagnostinius tyrimo metodus, kurie yra validuoti molekulinio atsako lygiui vertinti pagal tarptautinę skalę (TS) ir kurių jautrumas yra bent MR4,5 ( $BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 \% TS$ ).

Jeigu neskiriant gydymo pacientui prarandamas MR4 atsakas ( $MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 \% TS$ ), tačiau išlieka didysis molekulinis atsakas (angl. major molecular response – MMR) atsakas ( $MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 \% TS$ ), BCR-ABL transkriptų kiekį reikia tirti kas 2 savaites, kol BCR-ABL kiekio vertė vėl tampa tarp MR4 ir MR4,5. Pacientams, kuriems atliekant mažiausiai 4 tyrimus paeiliui BCR-ABL kiekio vertė išlieka tarp MMR ir MR4, toliau tyrimus galima atlikinėti įprastai.

Jeigu pacientui prarandamas MMR atsakas, jam būtina atnaujinti gydymą per 4 savaites nuo tada, kai sužinoma, jog baigėsi ligos remisija. Gydymą nilotinibu reikia atnaujinti skiriant po 300 mg du kartus per parą dozę arba mažesnę po 400 mg kartą per parą dozę, jeigu prieš nutraukiant gydymą pacientui buvo skiriama mažesnė dozė. Pacientams, kuriems atnaujintas gydymas nilotinibu, reikia tirti BCR-ABL transkriptų kiekį kas mėnesį, kol vėl pasiekiamas MMR atsakas, ir vėliau kas 12 savaitių (žr. 4.4 skyrių).

Suaugę pacientai, kuriems nustatyta Philadelphia chromosomai teigiamos LML lėtinė fazė ir kuriems po ankstesnio gydymo imatinibu skiriant nilotinibo buvo pasiektas ilgalaikis gilus molekulinis atsakas (MR4,5)

Atrinktiems suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota lėtinės fazės Philadelphia chromosomai teigiama (Ph+) LML ir kuriems gydymas nilotinibu buvo skiriamas mažiausiai 3 metus, galima svarstyti gydymo nutraukimo galimybę tais atvejais, jeigu prieš pat gydymo nutraukimą mažiausiai vienerius metus buvo nustatomas ilgalaikis gilus molekulinis atsakas. Gydymo nilotinibu nutraukimą turi inicijuoti tik gydytojas, turintis LML sergančių pacientų gydymo patirties (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Atitinkamiems pacientams, kuriems buvo nutrauktas gydymas nilotinibu, būtina tirti BCR-ABL transkriptų kiekį ir atlikti bendrąjį kraujo tyrimą su leukograma kas mėnesį vienerius metus, vėliau kas 6 savaites antraisiais metais ir paskui kas 12 savaitių. BCR-ABL transkriptų kiekį būtina tirti atliekant

kiekybinius diagnostinius tyrimo metodus, kurie yra validuoti molekulinio atsako lygiui vertinti pagal tarptautinę skalę (TS) ir kurių jautrumas yra bent MR4,5 ( $\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ TS}$ ).

Jeigu neskiriant gydymo pacientams prarandamas MR4 ( $\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ TS}$ ) atsakas (atliekant du tyrimus paeiliui su bent 4 savaitių intervalu nebenustatoma MR4) arba prarandamas didysis molekulinis atsakas ( $\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ TS}$ ), būtina atnaujinti gydymą per 4 savaites nuo tada, kai sužinoma, jog baigėsi ligos remisija. Gydymą nilotinibu reikia atnaujinti skiriant po 300 mg arba po 400 mg du kartus per parą dozę. Pacientams, kuriems atnaujintas gydymas nilotinibu, reikia tirti BCR-ABL transkriptų kiekį kas mėnesį, kol vėl pasiekiamas anksčiau buvęs didysis molekulinis atsakas arba vėl nustatomas MR4 atsakas, ir vėliau kas 12 savaitių (žr. 4.4 skyrių).

#### Dozės koregavimas ar gydymo modifikavimas

Išryškėjus toksiniam hematologiniam poveikiui (pasireiškus neutropenijai, trombocitopenijai), kuris nesusijęs su leukemija, gali prireikti laikinai nutraukti nilotinibo skyrimą ir (arba) mažinti vaistinio preparato dozę (žr. 2 lentelę).

**2 lentelė Dozės koregavimas, kai yra neutropenija ir trombocitopenija**

|                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Suaugusiems pacientams, kuriems yra pirmą kartą diagnozuota lėtinės fazės LML (po 300 mg du kartus per parą) ir lėtinės fazės LML, jei pacientas netoleravo ar jam buvo nustatytas atsparumas imatinibui (po 400 mg du kartus per parą)                | ANS* $<1,0 \times 10^9/l$ ir (arba) trombocitų skaičius $<50 \times 10^9/l$ | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gydymas nilotinibu privalo būti nutrauktas ir stebimas kraujo ląstelių kiekis.</li> <li>2. Gydymas privalo būti atnaujintas ankstesne doze per 2 savaites, jei ANS tampa <math>&gt;1,0 \times 10^9/l</math> ir (arba) trombocitų <math>&gt;50 \times 10^9/l</math>.</li> <li>3. Jei kraujo ląstelių kiekis išlieka mažas, gali prireikti mažinti dozę iki 400 mg vieną kartą per parą.</li> </ol>                                                                                                                          |
| Suaugusiems pacientams, kuriems yra akceleracijos fazės LML, jei pacientas netoleravo ar jam buvo nustatytas atsparumas imatinibui (po 400 mg du kartus per parą)                                                                                      | ANS* $<0,5 \times 10^9/l$ ir (arba) trombocitų skaičius $<10 \times 10^9/l$ | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gydymas nilotinibu privalo būti nutrauktas ir stebimas kraujo ląstelių kiekis.</li> <li>2. Gydymas privalo būti atnaujintas ankstesne doze per 2 savaites, jei ANS tampa <math>&gt;1,0 \times 10^9/l</math> ir (arba) trombocitų <math>&gt;20 \times 10^9/l</math>.</li> <li>3. Jei kraujo ląstelių kiekis išlieka mažas, gali prireikti mažinti dozę iki 400 mg vieną kartą per parą.</li> </ol>                                                                                                                          |
| Vaikams, kuriems yra pirmą kartą diagnozuota lėtinės fazės LML (po 230 mg/m <sup>2</sup> du kartus per parą) ir lėtinės fazės LML, jei pacientas netoleravo ar jam buvo nustatytas atsparumas imatinibui (po 230 mg/m <sup>2</sup> du kartus per parą) | ANS* $<1,0 \times 10^9/l$ ir (arba) trombocitų skaičius $<50 \times 10^9/l$ | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gydymas nilotinibu privalo būti nutrauktas ir stebimas kraujo ląstelių kiekis.</li> <li>2. Gydymas privalo būti atnaujintas ankstesne doze per 2 savaites, jei ANS tampa <math>&gt;1,5 \times 10^9/l</math> ir (arba) trombocitų <math>&gt;75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>3. Jei kraujo ląstelių kiekis išlieka mažas, gali prireikti mažinti dozę iki 230 mg/m<sup>2</sup> vieną kartą per parą.</li> <li>4. Jeigu sumažinus dozę reiškinys vėl pasikartoja, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo klausimą.</li> </ol> |

\*ANS – absoliutus neutrofilų skaičius

Jei pasireiškia kliniškai reikšmingas vidutinio sunkumo ar sunkus nehematologinis toksinis poveikis, gydymą Nilotinib Accord būtina laikinai nutraukti, pacientų būklę reikia stebėti ir juos atitinkamai

gydyti. Jeigu suaugusiems pacientams, kuriems yra pirmą kartą diagnozuota lėtinės fazės LML, ankstesnė dozė buvo po 300 mg du kartus per parą, arba suaugusiems pacientams, kuriems yra lėtinės fazės ar akceleracijos fazės LML, kurie netoleravo ar kuriems buvo nustatytas atsparumas imatinibui, ankstesnė dozė buvo po 400 mg du kartus per parą, arba vaikams ankstesnė dozė buvo po 230 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą, po to, kai šis toksinis poveikis išnyksta, vaistinio preparato galima vėl pradėti skirti po 400 mg vieną kartą per parą suaugusiems pacientams ir po 230 mg/m<sup>2</sup> vieną kartą per parą vaikams. Jeigu ankstesnė dozė suaugusiems pacientams buvo 400 mg vieną kartą per parą arba vaikams ji buvo 230 mg/m<sup>2</sup> vieną kartą per parą, gydymą reikia visam laikui nutraukti. Jei kliniškai būtina, reikia apsvarstyti dozės didinimo galimybę: iki po 300 mg du kartus per parą (pradinė dozė) suaugusiems pacientams, kuriems yra pirmą kartą diagnozuotos lėtinės fazės LML, arba iki po 400 mg du kartus per parą galimybę suaugusiems pacientams, kuriems yra lėtinės ar akceleracijos fazės LML bei kurie netoleravo ar kuriems buvo nustatytas atsparumas imatinibui, arba iki po 230 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą dozės didinimo galimybę vaikams.

Padidėjęs serumo lipazės aktyvumas: pasireiškus 3-4 laipsnio serumo lipazės aktyvumo padidėjimui, suaugusiems pacientams reikia mažinti vaistinio preparato dozę iki po 400 mg vieną kartą per parą arba vaistinio preparato vartojimą nutraukti. Vaikams gydymą reikia laikinai nutraukti, kol reiškinys susilpnės iki ≤ 1-ojo laipsnio. Po to, jeigu ankstesnė dozė buvo po 230 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą, gydymą galima atnaujinti skiriant 230 mg/m<sup>2</sup> dozę vieną kartą per parą. Jeigu ankstesnė dozė buvo 230 mg/m<sup>2</sup> vieną kartą per parą, gydymą reikia visam laikui nutraukti. Serumo lipazės aktyvumą reikia tirti kartą per mėnesį arba kai kliniškai indikuotina (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjusi bilirubino koncentracija ir kepenų transaminazių aktyvumas: pasireiškus 3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos ir kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimui, suaugusiems pacientams reikia mažinti vaistinio preparato dozę iki po 400 mg vieną kartą per parą arba vaistinio preparato vartojimą nutraukti. Vaikams pasireiškus ≥ 2-ojo laipsnio bilirubino kiekio padidėjimui arba ≥ 3-iojo laipsnio kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimui, vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol šie rodmenys sumažės iki ≤ 1-ojo laipsnio. Po to, jeigu ankstesnė dozė buvo po 230 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą, gydymą galima atnaujinti skiriant 230 mg/m<sup>2</sup> dozę vieną kartą per parą. Jeigu ankstesnė dozė buvo 230 mg/m<sup>2</sup> vieną kartą per parą, o rodmenys iki ≤ 1-ojo laipsnio nesumažėja per 28 dienas, gydymą reikia visam laikui nutraukti. Bilirubino koncentraciją ir kepenų transaminazių aktyvumą reikia tirti kartą per mėnesį arba kai kliniškai indikuotina.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyviems pacientams*

Maždaug 12 % III fazės tyrime dalyvavusių pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuotos lėtinės fazės LML, ir maždaug 30 % klinikiniame II fazės tyrime dalyvavusių pacientų, kuriems buvo lėtinės fazės ar akceleracijos fazės LML bei kurie netoleravo ar kuriems buvo nustatytas atsparumas imatinibui, buvo 65 metų ir vyresni. Svarbesnių vaistinio preparato saugumo ir veiksmingumo skirtumų 65 metų ir vyresniems pacientams, lyginant su 18-65 metų asmenimis, nepastebėta.

#### *Inkstų veiklos sutrikimai*

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvautų pacientai su sutrikusia inkstų veikla, neatlikta.

Kadangi nilotinibo ir jo metabolitų pro inkstus neišskiriama, inkstų veiklos sutrikimu sergantiems pacientams vaistinio preparato klirensas neturėtų sumažėti.

#### *Kepenų veiklos sutrikimai*

Sutrikusi kepenų veikla nilotinibo farmakokinetiką veikia nedaug. Pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Tačiau šiems pacientams vaistinį preparatą reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

#### *Širdies sutrikimai*

Į atliktus klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, sergantys nekontroliuojama arba svarbia širdies liga (pvz., neseniai įvykus miokardo infarktui, sergantys staziniu širdies nepakankamumu, nestabilia krūtinės angina arba kliniškai reikšminga bradikardija). Pacientams su didesniais širdies sutrikimais reikia laikytis atsargumo (žr. 4.4 skyrių).

Gauta pranešimų apie nilotinibo vartojantiems pacientams pasireiškusius padidėjusios bendrojo cholesterolio koncentracijos serume atvejus (žr. 4.4 skyrių). Prieš pradėdant skirti nilotinibą reikia nustatyti, o vėliau po 3 mėnesių ir 6 mėnesių nuo gydymo pradžios bei mažiausiai kasmet skiriant ilgalaikį gydymą reikia ištirti lipidų kiekį.

Gauta pranešimų apie nilotinibo vartojantiems pacientams pasireiškusius padidėjusios gliukozės koncentracijos kraujyje atvejus (žr. 4.4 skyrių). Prieš pradėdant skirti nilotinibo ir gydymo metu reikia reguliariai tirti gliukozės kiekį kraujyje.

#### *Vaikų populiacija*

Buvo ištirti nilotinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 2 metų iki jaunesnio nei 18 metų amžiaus, kuriems yra *Philadelphia* chromosomai teigiamos LML lėtinė fazė (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius). Neturima vaistinio preparato vartojimo patirties jaunesniems kaip 2 metų vaikams, taip pat vaikams, kuriems nustatyta *Philadelphia* chromosomai teigiamos LML akceleracijos fazė arba blastinė krizė. Neturima duomenų apie vaistinio preparato vartojimą jaunesniems kaip 10 metų vaikams, kuriems yra pirmą kartą diagnozuota liga, o duomenų apie vaistinio preparato vartojimą jaunesniems kaip 6 metų vaikams, kurie netoleravo arba kuriems nustatytas atsparumas imatinibui, yra nedaug.

#### Vartojimo metodas

Nilotinib Accord reikia vartoti du kartus per parą su maždaug 12 valandų pertrauka. Vaistinio preparato negalima vartoti valgant. Kietąsias kapsules reikia nuryti nepažeistas užgeriant vandeniu. 2 valandas prieš vaistinio preparato vartojimą ir mažiausiai vieną valandą po to negalima valgyti jokio maisto.

Jei pacientas kietųjų kapsulių nuryti negali, kiekvienos kietosios kapsulės turinį galima išmaišyti viename arbatiniame šaukštelyje obuolių tyrės (trintų obuolių), kurią būtina nedelsiant suvartoti. Negalima naudoti daugiau kaip vieną arbatinį šaukštelį obuolių tyrės ar kitokį maistą nei obuolių tyrę (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Mielosupresija

Skiriant nilotinibo gali pasireikšti trombocitopenija, neutropenija ir anemija (3 ir 4 laipsnio pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus). Jų dažniau pasireiškia pacientams, kuriems yra LML ir kurie netoleruoja ar kuriems nustatytas atsparumas imatinibui, ypač pacientams, kuriems yra LML akceleracijos fazė. Gydymo metu pirmuosius 2 mėnesius kas dvi savaites ir vėliau kas mėnesį arba kai kliniškai indikuotina reikia atlikti pilnus kraujo tyrimus. Mielosupresija paprastai buvo grįžtama ir praeidavo laikinai nutraukus gydymą nilotinibu ar sumažinus vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).

#### Pailgėjęs QT intervalas

Įrodyta, kad suaugusiems pacientams ir vaikams nilotinibas pailgina širdies skilvelių repoliarizacijos laiką, kurį parodo EKG QT intervalas; šis poveikis priklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos.

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo pirmą kartą diagnozuota lėtinės fazės LML sergantys po 300 mg nilotinibo du kartus per parą vartoję pacientai, duomenimis, vidutinis koreguoto QTcF intervalo pokytis, kai nusistovėjo pusiausvyrinė vaistinio preparato apykaita, lyginant su buvusiu iki gydymo, buvo 6 ms. Nei vienam pacientui QTcF intervalas nebuvo >480 ms. *Torsade de pointes* epizodų nestebėta.

Klinikinio II fazės tyrimo, kuriame dalyvavo lėtinės ir akceleracijos fazės LML sergantys po 400 mg nilotinibo du kartus per parą vartoję pacientai, kurie netoleravo ar kuriems buvo nustatytas atsparumas imatinibui, duomenimis, vidutinis koreguoto QTcF intervalo pokytis kai nusistovėjo pastovi vaistinio preparato koncentracija kraujyje, lyginant su buvusiu iki gydymo, buvo atitinkamai 5 ms ir 8 ms. >500 ms trukmės QTcF intervalas buvo stebėtas mažiau nei 1 % šių pacientų. Klinikinių tyrimų metu nebuvo stebėta *torsade de pointes* epizodų.

Tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, kai vaistinio preparato ekspozicija buvo panaši į ekspoziciją LML sergantiems pacientams, vidutinis koreguoto QTcF intervalo pokytis, lyginant su placebo grupe, buvo 7 ms (PI ± 4 ms). Nė vienam tiriamajam nenustatyta ilgesnio kaip 450 ms QTcF intervalo. Be to, tyrimo metu nepasireiškė jokių kliniškai reikšmingų širdies ritmo sutrikimų. Ypač svarbu, kad tyrimo metu nebuvo stebėta *torsade de pointes* (praeinančių ar ilgalaikių) epizodų.

QT intervalas gali žymiai pailgėti, kai nilotinibo netinkamai vartojama kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais ir (arba) kitais QT intervalo pailgėjimą galinčiais sukelti vaistiniais preparatais, ir (arba) kartu su maistu (žr. 4.5 skyrių). Kartu esanti hipokalemija ir hipomagnezemija gali dar labiau sustiprinti šį poveikį. Pailgėjęs QT intervalas gali kelti pavojų pacientų gyvybei.

Nilotinibą reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra pailgėjęs QT intervalas arba kuriems yra žymi pailgėjusio QT intervalo išsivystymo rizika, tai yra pacientams,

- kuriems yra įgimtas ilgo QT intervalo sindromas,
- kurie serga nekontroliuojamomis arba svarbiomis širdies ligomis, pvz., neseniai įvykusių miokardo infarktu, staziniu širdies nepakankamumu, nestabilia krūtinės angina arba kliniškai reikšminga bradikardija,
- vartojantiems vaistinių preparatų nuo aritmijos ar kitų QT intervalo pailgėjimą galinčių sukelti preparatų.

Prieš pradėdant skirti nilotinibo ir vėliau kai kliniškai būtina, rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus dėl galimo vaistinio preparato poveikio QTc intervalui bei užregistruoti EKG. Hipokalemiją ir hipomagnezemiją būtina koreguoti prieš paskiriant nilotinibą, šiuos rodiklius reikia periodiškai stebėti gydymo metu.

### Staigi mirtis

Gauta pranešimų apie nedažnus (nuo 0,1 % iki 1 %) pacientų, kuriems buvo imatinibui atspari ar gydymui juo netolerantiška lėtinės fazės ar akceleracijos fazės LML, anksčiau sirgusių širdies ligomis arba turėjusių reikšmingų širdies ligų rizikos veiksnių, staigios mirties atvejus. Dažnai šie pacientai sirgdavo gretutinėmis ligomis kartu su jau esančiu naviku bei kartu vartodavo vaistinių preparatų. Skilvelių repoliarizacijos pakitimai gali būti įtaką darantys veiksniai. III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo pirmą kartą diagnozuota lėtinė fazės LML sergantys pacientai, metu staigios mirties atvejų nebuvo.

### Skysčių susilaikymas organizme ir edema

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo pirmą kartą diagnozuota LML sergantys pacientai, metu pastebėta nedažnų (nuo 0,1 % iki 1 %), su vaistiniu preparatu susijusių, sunkių formų skysčių susilaikymo organizme, pavyzdžiui, skysčio susikaupimo pleuros ertmėje, plaučių edemos ir skysčio susikaupimo perikardo ertmėje, atvejų. Apie panašius reiškinius gauta pranešimų ir vaistiniam preparatui patekus į rinką. Reikia atidžiai ištirti nepaaiškinamus greito kūno svorio padidėjimo atvejus. Jeigu vartojant nilotinibo pasireiškia sunkaus skysčių susilaikymo organizme požymių, reikia išsiaiškinti tokį sutrikimą sukėlusias priežastis ir pacientams skirti tinkamą gydymą (žr. 4.2 skyriuje pateikiamus nurodymus apie veiksmus pasireiškus nehematologiniam toksiniam poveikiui).

### Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Atsitiktinių imčių, III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo pirmą kartą diagnozuota LML sergantys

pacientai, metu bei vaistiniam preparatui patekus į rinką gauta pranešimų apie pasireiškusius širdies ir kraujagyslių sutrikimų reiškinius. Minėto klinikinio tyrimo, kai vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 60,5 mėnesių, metu pastebėta tokių 3-4-ojo sunkumo laipsnių širdies ir kraujagyslių sutrikimų reiškinių: periferinių arterijų okliuzinė liga (atitinkamai, 1,4 % ir 1,1 % atvejų skiriant po 300 mg ir po 400 mg nilotinibo du kartus per parą), išeminė širdies liga (atitinkamai, 2,2 % ir 6,1 % atvejų skiriant po 300 mg ir po 400 mg nilotinibo du kartus per parą) bei išeminio tipo galvos smegenų kraujotakos sutrikimas (atitinkamai, 1,1 % ir 2,2 % atvejų skiriant po 300 mg ir po 400 mg nilotinibo du kartus per parą). Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami kreiptųsi į gydytoją tais atvejais, jeigu jiems pasireikštų ūminių širdies ir kraujagyslių sutrikimų požymių ar simptomų. Gydomo nilotinibu metu reikia ištirti pacientų širdies ir kraujagyslių sistemos būklę bei stebėti ir aktyviai koreguoti širdies ir kraujagyslių sutrikimų pasireiškimo rizikos veiksnius, remiantis įprastinėmis rekomendacijomis. Siekiant koreguoti širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnius, reikia skirti tinkamą gydymą (žr. 4.2 skyriuje pateikiamus nurodymus apie veiksmus pasireiškus nehematologiniam toksiniam poveikiui).

### Hepatito B reaktyvacija

Hepatito B reaktyvacijos atvejų nustatyta pacientams, kurie yra ilgalaikiai šio viruso nešiotojai, po to, kai šie pacientai pavartojo BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė.

Prieš pradedant gydymą nilotinibu, reikia ištirti, ar pacientas neužsikrėtęs HBV. Prieš pradedant gydyti pacientus, kuriems nustatytas serologiškai teigiamas hepatitas B (įskaitant aktyvia liga sergančius pacientus), ir dėl pacientų, kuriems gydymo laikotarpiu nustatyta HBV infekcija, reikia pasitarti su kepenų ligų ekspertais ir hepatitą B gydančiais gydytojais specialistais. Terapijos laikotarpiu ir kelis mėnesius po terapijos pabaigos reikia atidžiai stebėti, ar HBV nešiotojams, kuriems būtinas gydymas nilotinibu, nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymiai ir simptomai (žr. 4.8 skyrių).

### Specialios stebėjimo rekomendacijos lėtinės fazės Ph<sup>+</sup> LML sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems pasiektas ilgalaikis gilus molekulinis atsakas

#### Tinkamumas nutraukti gydymą

Gydymo nutraukimo galimybė gali būti svarstoma tinkamiems pacientams, kuriems nustatyta tipinių BCR-ABL transkriptų, e13a2/b2a2 arba e14a2/b3a2, ekspresija. Pacientams, privalo būti nustatyti tipiniai BCR-ABL transkriptai, kad galima būtų tirti BCR-ABL kiekį, įvertinti molekulinio atsako gilumą ir nustatyti galimą molekulinės remisijos pradžią po gydymo nilotinibu nutraukimo.

#### Pacientų, kuriems buvo nutrauktas gydymas, būklės stebėjimas

Atitinkamiems pacientams nutraukus gydymą būtina dažnai tirti BCR-ABL transkriptų kiekį, pasirenkant kiekybinius diagnostinius tyrimo metodus, validuotus matuoti molekulinio atsako lygį bent MR4,5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032$  % TS) jautrumu. BCR-ABL transkriptų kiekį būtina tirti prieš gydymo nutraukimą ir po to (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Jeigu nustatomas didžiojo molekulinio atsako (MMR = BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1$  % TS) praradimas LML sergantiems pacientams, kuriems buvo skirtas pirmos ar antros eilės gydymas nilotinibu, arba patvirtinamas MR4 atsako praradimas (kai atliekant du tyrimus paeiliui su bent 4 savaičių intervalu nebenustatoma MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01$  % TS)) LML sergantiems pacientams, kuriems buvo skirtas pirmos ar antros eilės gydymas nilotinibu, būtina atnaujinti gydymą per 4 savaites nuo tada, kai sužinoma, jog baigėsi ligos remisija. Laikotarpiu, kai neskiriama gydymo, gali pasireikšti molekulinis ligos atkrytis, o duomenų apie ilgalaikes pasekmes neturima. Todėl siekiant nustatyti galimą ligos remisijos pabaigą, ypatingai svarbu dažnai tirti BCR-ABL transkriptų kiekį ir atlikti bendrąjį kraujo tyrimą su leukograma (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems atnaujinus gydymą po trijų mėnesių nepavyksta pasiekti MMR atsako, reikia atlikti BCR-ABL kinazės domeno mutacijos tyrimą.

## Laboratoriniai tyrimai ir jų rodiklių stebėjimas

### Lipidų kiekis kraujyje

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo pirmą kartą diagnozuota LML sergantys pacientai, metu 1,1 % pacientų, kurie vartojo po 400 mg du kartus per parą nilotinibo dozę, pasireiškė 3-4-ojo sunkumo laipsnių bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas; tačiau tokio 3-4-ojo sunkumo laipsnių padidėjimo nebuvo stebėta vartojusiųjų po 300 mg dozę du kartus per parą grupėje (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant skirti nilotinibo rekomenduojama nustatyti, o vėliau po 3 mėnesių ir 6 mėnesių nuo gydymo pradžios bei mažiausiai kasmet skiriant ilgalaikį gydymą ištirti lipidų kiekį (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia skirti HMG-KoA reduktazės inhibitoriaus (lipidų kiekį mažinančio preparato), prieš pradėdant šį gydymą perskaitykite 4.5 skyrių, kadangi tam tikri HMG-KoA reduktazės inhibitoriai taip pat metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4 fermentui.

### Gliukozės kiekis kraujyje

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo pirmą kartą diagnozuota LML sergantys pacientai, metu, gydant 400 mg nilotinibo ir 300 mg nilotinibo dozėmis du kartus per parą, atitinkamai, 6,9 % ir 7,2 % pacientų pasireiškė 3-4-ojo sunkumo laipsnių gliukozės kiekio padidėjimas kraujyje. Prieš pradėdant gydymą nilotinibu rekomenduojama ištirti gliukozės kiekį kraujyje ir jį stebėti, kai kliniškai reikalinga, gydymo metu (žr. 4.2 skyrių). Jeigu tyrimų rezultatai nepateisina gydymo, tada gydytojas turi laikytis vietinių praktikos standartų ir gydymo rekomendacijų.

### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Reikia vengti nilotinibą skirti kartu su stipriai CYP3A4 slopinančiais vaistiniais preparatais (įskaitant, bet neapsiribojant, ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, klaritromicinu, telitromicinu, ritonaviru). Jei būtina gydyti bet kuriuo iš šių preparatų, rekomenduojama, jei įmanoma, gydymą nilotinibu nutraukti (žr. 4.5 skyrių). Jei laikinai gydymo nutraukti negalima, būtina atidžiai stebėti kiekvieną pacientą dėl galimo QT intervalo pailgėjimo (žr. 4.2, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Tikėtina, kad nilotinibo skiriant kartu su stipriai CYP3A4 indukuojančiais vaistiniais preparatais (pvz., fenitoinu, rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu ar jonažolės preparatais), nilotinibo ekspozicija gali sumažėti iki kliniškai reikšmingo lygio. Todėl nilotinibu gydomiems pacientams reikia skirti alternatyvių vaistinių preparatų, kurie mažiau indukuoja CYP3A4 (žr. 4.5 skyrių).

### Maisto poveikis

Maistas didina biologinį nilotinibo prieinamumą. Nilotinibą negalima vartoti valgant (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius), vaistinio preparato reikia gerti praėjus 2 valandoms po valgio. Išgėrus vaistinio preparato, mažiausiai vieną valandą po to negalima valgyti jokio maisto. Reikia vengti vartoti greipfrutų sulčių ar kitokių maisto produktų, kurie slopina CYP3A4.

Jei pacientas kietųjų kapsulių nuryti negali, kiekvienos kietosios kapsulės turinį galima išmaišyti viename arbatiniame šaukštelyje obuolių tyrės, kurią būtina nedelsiant suvartoti. Negalima naudoti daugiau kaip vieną arbatinį šaukštelį obuolių tyrės ar kitokį maistą nei obuolių tyrę (žr. 5.2 skyrių).

### Kepenų veiklos sutrikimas

Sutrikusi kepenų veikla nilotinibo farmakokinetiką veikia nedaug. Pacientams, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų veiklos sutrikimas, pavartojus vienkartinę 200 mg nilotinibo dozę, jo AUC padidėjo, atitinkamai, 35 %, 35 % ir 19 %, palyginus su kontroline tiriamųjų, kurių kepenų funkcija buvo normali, grupe. Numatoma nilotinibo  $C_{max}$ , nusistovėjus pusiausvyrai, atitinkamai padidėjo 29 %, 18 % ir 22 %. Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kurių alanino aminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas kraujyje buvo daugiau nei 2,5 karto (daugiau nei 5 kartus, jei tai susiję su liga) didesnis už viršutinę normos ribą ir (arba) bendrojo bilirubino koncentracija buvo daugiau nei 1,5 karto didesnė už viršutinę normos ribą. Nilotinibo daugiausia metabolizuojama kepenyse. Todėl kepenų veiklos sutrikimu sergantiems

pacientams gali padidėti nilotinibo ekspozicija, šiems pacientams vaistinio preparato reikia skirti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

#### Serumo lipazė

Gydant Nilotinib Accord, pastebėta padidėjusios serumo lipazės aktyvumo atvejų. Vaistinio preparato rekomenduojama skirti atsargiai pacientams, kuries anksčiau buvo sirgę pankreatitu. Jei padidėja lipazės aktyvumas ir atsiranda su pilvu susijusių simptomų, būtina pertraukti gydymą nilotinibu ir apsvarstyti tinkamas diagnostavimo priemones, kad būtų patvirtinta, jog nėra pankreatito.

#### Visiškas skrandžio pašalinimas

Pacientų, kuriems visiškai pašalintas skrandis, organizme nilotinibo biologinis prieinamumas gali sumažėti (žr. 5.2 skyrių). Šiuos pacientus reikėtų dažniau stebėti.

#### Auglio irimo sindromas

Dėl galimų auglio irimo sindromo (AIS) atvejų, pradedant vartoti nilotinibo pirmiausia rekomenduojamas kliniškai reikšmingos dehidracijos lygio atstatymas ir didelio šlapimo rūgšties kiekio mažinimas (žr. 4.8 skyrių).

#### Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

##### *Laktozė (monohidrato pavidalu) (50 mg, 150 mg ir 200 mg)*

Nilotinib Accord kietųjų kapsulių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

##### *Kalis (50 mg, 150 mg ir 200 mg)*

Šio vaistinio preparato vienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

##### *Natris (200 mg)*

Šio vaistinio preparato vienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

##### *Alura raudonasis AC (200 mg)*

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra alura raudonojo AC, kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

#### Vaikų populiacija

Vaikams, dažniau nei suaugusiesiems, buvo nustatyta pakitusių laboratorinių tyrimų rodmenų atvejų, t. y., nedaug ar vidutiniškai ir laikinai padidėjusių aminotransferazių aktyvumo ir bendrojo bilirubino kiekio atvejų, kas rodo didesnę hepatotoksinio poveikio riziką vaikų populiacijoje (žr. 4.8 skyrių). Kepenų funkciją (bilirubino kiekį ir kepenų transaminazių aktyvumą) reikia tirti kas mėnesį arba kai kliniškai būtina. Nustačius padidėjusius bilirubino kiekį ir kepenų transaminazių aktyvumą, reikia laikinai nutraukti nilotinibo vartojimą, sumažinti jo dozę ir (arba) visam laikui nutraukti gydymą nilotinibu (žr. 4.2 skyrių). Klinikinio tyrimo metu LML sergančių ir nilotinibo vartojusių vaikų populiacijoje buvo nustatytas augimo sulėtėjimas (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama atidžiai stebėti vaikų augimą gydant nilotinibu.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Jei kliniškai indikuotina, nilotinibas gali būti skiriamas kartu su kraujodaros sistemos augimo faktoriais, tokiais kaip eritropoetinas ar su granulocitų kolonijas stimuliuojančiuoju faktoriumi (G-KSF). Jei kliniškai indikuotina, vaistinis preparatas gali būti skiriamas kartu su hidroksiurėja ar anagrelidu.

Nilotinibo daugiausia metabolizuojama kepenyse, kai tikimasi, kad CYP3A4 bus pagrindinis oksidacinio metabolizmo veiksnys. Nilotinibas taip pat yra daugelio vaistinių preparatų išstūmimo pompos, P-glikoproteino (P-gp), substratas. Todėl nilotinibo absorbciją ir į sisteminę kraujotaką absorbuoto vaistinio preparato eliminaciją gali įtakoti CYP3A4 ir (ar) P-gp aktyvumą keičiančios medžiagos.

##### Veikliosios medžiagos, kurios gali didinti nilotinibo koncentraciją serume

Nilotinibo vartojant kartu su imatinibu (kuris yra metabolizuojams dalyvaujant P-gp ir CYP3A4 ir slopina šių fermentų veiklą), nežymiai slopinamas CYP3A4 ir (arba) P-gp aktyvumas. Imatinibo AUC padidėjo 18 - 39 %, o nilotinibo AUC padidėjo 18 - 40 %. Tikėtina, kad šie pokyčiai nėra reikšmingi klinikai.

Skiriant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu, nilotinibo ekspozicija sveikiems asmenims padidėjo tris kartus. Todėl nerekomenduojama Nilotinib Accord skirti kartu su stipriai CYP3A4 slopinančiais vaistiniais preparatais (įskaitant ketokonazolą, itrakonazolą, vorikonazolą, ritonavirą, klaritromiciną ir telitromiciną) (žr. 4.4 skyrių). Skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais, taip pat gali padidėti nilotinibo ekspozicija. Reikia apsvarstyti galimybę skirti alternatyvių vaistinių preparatų, kurie neslopina ar mažiau slopina CYP3A4.

##### Veikliosios medžiagos, kurios gali mažinti nilotinibo koncentraciją serume

Stiprus CYP3A4 induktorius rifampicinas nilotinibo  $C_{\max}$  mažina 64 %, o nilotinibo AUC – 80 %. Rifampicino kartu su nilotinibu skirti negalima.

Tikėtina, kad kartu skiriant kitų CYP3A4 indukuojančių vaistinių preparatų (pvz., fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio ir jonažolės preparatų), nilotinibo ekspozicija taip pat gali sumažėti iki kliniškai reikšmingo lygio. Jei pacientams reikia vartoti CYP3A4 induktorių, reikia rinktis alternatyvių vaistinių preparatų, kurie mažiau indukuoja CYP3A4 fermentų aktyvumą.

Nilotinibo tirpumas priklauso nuo pH, preparato tirpumas mažesnis, kai pH reikšmė yra didesnė. Sveikiems asmenims, kuriems buvo skiriama po 40 mg ezomeprazolo kartą per parą 5 paras, skrandžio pH smarkiai padidėjo, tačiau nilotinibo absorbcija sumažėjo tik nežymiai ( $C_{\max}$  sumažėjo 27 % ir  $AUC_{0-\infty}$  sumažėjo 34 %). Prireikus nilotinibą galima vartoti kartu ezomeprazolu ar kitais protonų siurblio inhibitoriais.

Tyrimo su sveikais asmenimis duomenimis, vienkartinę 400 mg nilotinibo dozę paskyrus 10 valandų po ir 2 valandas prieš famotidino vartojimą, reikšmingų nilotinibo farmakokinetikos rodiklių pokyčių nepastebėta. Todėl tais atvejais, kai kartu būtina vartoti H<sub>2</sub> receptorių blokatorių, jų galima skirti maždaug 10 valandų prieš ir maždaug 2 valandas po nilotinibo vartojimo.

To paties anksčiau nurodyto tyrimo duomenimis nustatyta, kad antacidinių preparatų (aliuminio hidroksido, magnio hidroksido ar simetikono) skyrimas 2 valandas prieš arba 2 valandas po vienkartinės 400 mg nilotinibo dozės vartojimo taip pat neįtakojo nilotinibo farmakokinetikos rodiklių. Todėl prireikus antacidinių preparatų galima skirti maždaug 2 valandas prieš arba maždaug 2 valandas po nilotinibo vartojimo.

### Veikliosios medžiagos, kurių koncentracija plazmoje gali pakisti dėl nilotinibo poveikio

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad nilotinibas yra palyginus stiprus CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ir UGT1A1 inhibitorius. CYP2C9  $K_i$  reikšmė yra mažesnė ( $K_i = 0,13$  mikromolių).

Vienkartinės dozės vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, vartojantys 25 mg varfarino, jautrų CYP2C9 substratą ir 800 mg nilotinibo, metu varfarino farmakokinetikos rodiklių arba varfarino farmakodinamikos, įvertintos protrombino laiku (PT) ir tarptautiniu sunormintu santykiu (INR), pokyčių nenustatyta. Nuolatinių duomenų nėra. Šis tyrimas rodo, kad nilotinibo ir varfarino kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika yra silpnesnė, kai varfarino dozė yra mažesnė kaip 25 mg. Dėl nuolatinių duomenų stokos, pradėjus gydymą nilotinibu (mažiausiai pirmąsias 2 savaites), rekomenduojama sekti varfarino farmakodinamikos rodiklius (INR arba PT).

LML sergantiems pacientams skiriant po 400 mg nilotinibo dozę du kartus per parą 12 dienų kartu su geriamuoju midazolamu (CYP3A4 substratu), pastarojo sisteminė ekspozicija (AUC ir  $C_{max}$ ) padidėjo atitinkamai 2,6 ir 2,0 kartus. Nilotinibas yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Todėl gali padidėti kartu su nilotinibu vartojamų kitų CYP3A4 fermento daugiausia metabolizuojamų vaistinių preparatų (pvz., tam tikrų HMG-KoA reduktazės inhibitorių) sisteminė ekspozicija. Gali reikėti imtis tinkamų būklės stebėjimo ir dozės koregavimo priemonių kartu su nilotinibu skiriant vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai ir kurių terapinės ribos yra siauros (įskaitant, bet neapsiribojant toliau nurodytais vaistiniais preparatais: alfentaniliu, ciklosporinu, dihidroergotaminu, ergotaminu, fentaniliu, sirolimuzu ir takrolimuzu).

Nilotinibo vartojimas deriniu su tais statinais, kuriuos daugiausiai eliminuoja CYP3A4, gali padidinti statinų sukeltos miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, atsiradimo galimybę.

### Vaistiniai preparatai nuo aritmijos ir kitos QT intervalą galinčios pailginti veikliosios medžiagos

Nilotinibo reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra ar gali pasireikšti pailgėjęs QT intervalas, įskaitant pacientus, kurie vartoja vaistinių preparatų nuo aritmijos (pvz., amjodarono, dizopiramido, prokainamido, chinidino ir sotalolio) ar kitų QT intervalą galinčių pailginti vaistinių preparatų (pvz., chlorokvino, halofantrino, klaritromicino, haloperidolio, metadono ir moksifloksacino) (žr. 4.4 skyrių).

### Sąveika su maistu

Kartu vartojamas maistas didina nilotinibo absorbciją ir biologinį prieinamumą, todėl didėja vaistinio preparato koncentracija serume (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius). Reikia vengti vartoti greipfrutų sulčių ar kitokių maisto produktų, kurie slopina CYP3A4 aktyvumą.

### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo nilotinibu metu ir dvi savaites po gydymo pabaigos.

### Nėštumas

Duomenų apie nilotinibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nilotinibo nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti nilotinibu. Skiriant nėštumo metu, nėščiąją reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Jeigu nilotinibo vartojanti moteris galvoja apie pastojimo galimybę, galima apsvarstyti gydymo nutraukimą, atsižvelgiant į 4.2 ir 4.4 skyriuose nurodytus tinkamumo gydymo nutraukimui kriterijus. Duomenų apie nėštumo atvejus, kai pacientėms mėginama pasiekti ligos remisiją neskiriant gydymo, yra labai nedaug. Jeigu ligos remisijos neskiriant gydymo laikotarpiu planuojamas nėštumas, pacientę būtina informuoti apie galimą poreikį atnaujinti gydymą nilotinibu nėštumo metu (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### Žindymas

Nežinoma, ar nilotinibas išsiskiria į motinos pieną. Esami toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad nilotinibas išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Kadangi paneigti rizikos žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima, todėl nilotinibo vartojimo metu ir 2 savaites po paskutinės dozės pavartojimo žindyti negalima.

#### Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais neparodė poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Nilotinib Accord gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau rekomenduojama, kad pacientai, kuriems vartojant vaistinio preparato pasireiškia svaigulys, nuovargis, sutrikęs regėjimas ar kitų gebėjimą vairuoti ir saugiai valdyti mechanizmus galinčių įtakoti nepageidaujamų reiškinių, turi susilaikyti nuo šios veiklos tol, kol nepageidaujami reiškiniai neišnyks (žr. 4.8 skyrių).

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Trumpa saugumo savybių informacija

Saugumo profilis pagrįstas bendrais duomenimis, gautais iš 3 422 pacientų, kuriems buvo skirtas nilotinibas 13 klinikinių tyrimų metu pagal patvirtintas indikacijas: suaugusieji ir vaikai, kuriems pirmą kartą diagnozuota lėtinės fazės *Philadelphia* chromosomai teigiama lėtinė mieloleukemija (LML) (5 klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 2 414 pacientų), suaugusiesiems, kuriems yra *Philadelphia* chromosomai teigiamos LML lėtinė fazė ir akceleracijos fazė, jei pacientas netoleravo ar jam nustatytas atsparumas ankstesnei terapijai (įskaitant imatinibą) (6 klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 939 pacientai), ir vaikams, kuriems yra *Philadelphia* chromosomai teigiamos LML lėtinė fazė, jei pacientas netoleravo ar jam nustatytas atsparumas ankstesnei terapijai (įskaitant imatinibą) (2 klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 69 pacientai). Šie bendri duomenys atitinka 9 039,34 paciento ekspozicijos metus. Nilotinibo saugumo profilis yra pastovus pagal indikacijas.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (dažnis  $\geq 15\%$ ) remiantis bendrais saugumo duomenimis buvo: išbėrimas (26,4 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (įskaitant faringitą, nazofaringitą, rinitą) (24,8 %), galvos skausmas (21,9 %), hiperbilirubinemija (įskaitant padidėjusią bilirubino koncentraciją kraujyje) (18,6 %), artralgija (15,8 %), nuovargis (15,4 %), pykinimas (16,8 %), niežėjimas (16,7 %) ir trombocitopenija (16,4 %).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Nepageidaujamos reakcijos, gautos iš klinikinių tyrimų ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką (3 lentelė) išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnio kategorijas. Dažnio kategorijos pateikiamos naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ); labai retas  $< 1/10\,000$ ); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

### 3 lentelė Nepageidaujamos vaistinio preparato reakcijos

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijos ir infestacijos</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Labai dažnas:                                                                       | Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (įskaitant faringitą, nazofaringitą, rinitą)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Dažnas:                                                                             | Folikulitas, bronchitas, kandidamikozė (įskaitant burnos kandidamikozę), pneumonija, gastroenteritas, šlapimo takų infekcija                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Nedažnas:                                                                           | Herpes viruso infekcija, išangės srities abscesas, kandidamikozė (kandidozė), furunkulas, sepsis, poodinis abscesas, pėdos grybelinė infekcija (tinea pedis)                                                                                                                                                                                                                       |
| Retas:                                                                              | Hepatito B reaktyvacija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Nedažnas:                                                                           | Odos papiloma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Retas:                                                                              | Burnos ertmės papiloma, paraproteinemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Labai dažnas:                                                                       | Anemija, trombocitopenija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Dažnas:                                                                             | Leukopenija, leukocitozė, neutropenija, trombocitemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Nedažnas:                                                                           | Eozinofilija, febrilinė neutropenija, limfopenija, pancitopenija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Nedažnas:                                                                           | Padidėjęs jautrumas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Endokrininiai sutrikimai</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Labai dažnas:                                                                       | Augimo sulėtėjimas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Dažnas:                                                                             | Hipotirozė                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Nedažnas:                                                                           | Hipertirozė                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Retas:                                                                              | Antrinis hiperparatiroidizmas, tiroiditas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Dažnas:                                                                             | Elektrolitų pusiausvyros nebuvimas (įskaitant hipomagnezemiją, hiperkalemiją, hipokalemiją, hiponatremiją, hipokalcemiją, hiperkalcemiją, hiperfosfatemiją), cukrinis diabetas, hiperglikemija, hipercholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, sumažėjęs apetitas, podagra, hiperurikemija, hipofosfatemija (įskaitant sumažėjusią fosforo koncentraciją kraujyje) |
| Nedažnas:                                                                           | Dehidracija, padidėjęs apetitas, dislipidemija, hipoglikemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Retas:                                                                              | Sutrikęs apetitas, naviko lizės sindromas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Psichikos sutrikimai</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Dažnas:                                                                             | Depresija, nemiga, nerimas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Nedažnas:                                                                           | Amnezija, sumišimo būklė, dezorientacija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Retas:                                                                              | Disforija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Labai dažnas:                                                                       | Galvos skausmas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Dažnas:                                                                             | Svaigulys, hipoestezija, parestezija, migrena                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Nedažnas:                                                                           | Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, intrakranijinė ar galvos smegenų kraujosruva, išeminis insultas, praeinantis smegenų išemijos priepuolis, galvos smegenų infarktas, sąmonės netekimas (įskaitant apalpimą), tremoras, dėmesio sutrikimas, hiperestezija, dizestezija, letargija, periferinė neuropatija, neramių kojų sindromas, veido paralyžius                           |
| Retas:                                                                              | Pamatinės arterijos stenozė, smegenų edema, optinis neuritas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Akių sutrikimai</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Dažnas:                                                                             | Konjunktyvitas, akies sausumas (įskaitant kseroftalmiją), akies sudirginimas, hiperemija (odenos, junginės, akies), neryškus matymas                                                                                                                                                                                                                                               |
| Nedažnas:                                                                           | Pablogėjęs matymas, junginės kraujavimas, sumažėjęs regos aštrumas, akies voko edema, blefaritas, fotopsija, alerginis konjunktyvitas, dvejinimasis, akies hemoragija, akies skausmas, akies niežėjimas, akies patinimas, akies paviršiaus liga, periorbitinė edema, šviesos baimė                                                                                                 |
| Retas:                                                                              | Chorioretinopatija, papilos edema                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dažnas:                                                               | Galvos svaigimas ( <i>vertigo</i> ), ausies skausmas, ūžesys ( <i>tinnitus</i> )                                                                                                                                                                                                                               |
| Nedažnas:                                                             | Sutrikusi klausa (hipoakuzija)                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Širdies sutrikimai</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dažnas:                                                               | Stenokardija, aritmija (įskaitant atroventrikulinį bloką, širdies plazdėjimą, skilvelių ekstrasistolės, tachikardiją, prieširdžių fibriliaciją, bradikardiją), stiprus bei greitas širdies plakimas, pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje, vainikinių arterijų liga                                    |
| Nedažnas:                                                             | Miokardo infarktas, širdies ūžesys, širdiplėvės eksudacija, širdies nepakankamumas, diastolinė disfunkcija, kairės širdies plaušto kojų blokada, perikarditas                                                                                                                                                  |
| Retas:                                                                | Cianozė, išmetimo frakcijos sumažėjimas                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Dažnis nežinomas:                                                     | Sutrikusi skilvelių funkcija                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Kraujagyslių sutrikimai</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dažnas:                                                               | Hipertenzija, paraudimas, periferinių arterijų okliuzinė liga                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Nedažnas:                                                             | Hipertenzinė krizė, protarpinis šlubumas, periferinių arterijų stenozė, hematoma, arteriosklerozė, hipotenzija, trombozė                                                                                                                                                                                       |
| Retas:                                                                | Hemoraginis šokas                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Labai dažnas:                                                         | Kosulys                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Dažnas:                                                               | Dusulys, dusulys fizinio krūvio metu, epistazė, ryklės skausmas                                                                                                                                                                                                                                                |
| Nedažnas:                                                             | Plaučių edema, skysčio susikaupimas pleuros ertmėje, intersticinė plaučių liga, pleurinis skausmas, pleuritas, ryklės sudirginimas, disfonija, plaučių hipertenzija, sunkus alsavimas                                                                                                                          |
| Retas:                                                                | Ryklės ir gerklų skausmas                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Labai dažnas:                                                         | Pykinimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, vėmimas                                                                                                                                                                                                                       |
| Dažnas:                                                               | Pankreatitas, nemalonūs pojūtis pilve, pilvo distencija, pilvo skausmas, dispepsija, gastritas, gastroezofaginis refliuksas, hemorojus, stomatitas                                                                                                                                                             |
| Nedažnas:                                                             | Kraujavimas iš virškinimo trakto, melena, burnos gleivinės išopėjimas, stemplės skausmas, burnos sausumas, dantų jautrumas (hiperestezija), disgeuzija, enterokolitas, skrandžio opa, gingivitas, stemplinės angos išvarža, kraujavimas iš tiesiosios žarnos                                                   |
| Retas:                                                                | Virškinimo trakto opos perforacija, vėmimas krauju, stemplės opa, opinis ezofagitas, retroperitoninis kraujavimas, dalinis žarnų nepraeinamumas                                                                                                                                                                |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Labai dažnas:                                                         | Hiperbilirubinemija (įskaitant padidėjusią bilirubino koncentraciją kraujyje)                                                                                                                                                                                                                                  |
| Dažnas:                                                               | Kepenų funkcijos sutrikimas                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Nedažnas:                                                             | Toksinis poveikis kepenims, toksinis hepatitas, gelta, cholestazė, hepatomegalija                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Labai dažnas:                                                         | Išbėrimas, niežėjimas, alopecija                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Dažnas:                                                               | Naktinis prakaitavimas, egzema, dilgėlinė, sustiprėjęs prakaitavimas, kraujosruvos, spuogai, dermatitas (įskaitant alerginį, eksfoliacinį ir į aknę panašų dermatitą), sausa oda, eritema                                                                                                                      |
| Nedažnas:                                                             | Eksfoliacinis išbėrimas, vaistinio preparato sukelta erupcija, odos skausmas, ekchimozė, veido patinimas, pūslės, odos cistos, mazginė eritema, hiperkeratozė, petechijos, padidėjęs jautrumas šviesai, psoriazė, odos spalvos pokytis, odos eksfoliacija, odos hiperpigmentacija, odos hipertrofija, odos opa |
| Retas:                                                                | Daugiaformė eritema, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, riebalinių liaukų hiperplazija, odos atrofija                                                                                                                                                                                                 |

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Labai dažnas:                                              | Mialgija, artralgija, nugaros skausmas, galūnių skausma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Dažnas:                                                    | Krūtinės ląstos skausmas, kaulų ir raumenų skausmas, kaklo skausmas, raumenų silpnumas, raumenų spazmai, kaulų skausmas                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nedažnas:                                                  | Raumenų ir skeleto sąstingis, sąnarių patinimas, artritas, pilvo šono skausmas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Dažnas:                                                    | Poliakiurija, dizurija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Nedažnas:                                                  | Nenumaldomas noras šlapintis, dažnas naktinis šlapinimasis, chromatūrija, hematurija, inkstų nepakankamumas, šlapimo nelaikymas                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Dažnas:                                                    | Sutrikusi erekcija, menoragija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Nedažnas:                                                  | Krūties skausmas, ginekomastija, spenelių patinimas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Retas:                                                     | Sukietėjimas krūtyje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Labai dažnas:                                              | Nuovargis, karščiavimas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Dažnas:                                                    | Krūtinės skausmas (įskaitant ne širdies sutrikimų sukeltą krūtinės skausmą), skausmas, nemalonūs pojūtis krūtinėje, negalavimas, astenija ir periferinė edema, peršalimas, į gripą panašūs simptomai                                                                                                                                                                                                             |
| Nedažnas:                                                  | Veido edema, gravitacinė edema, kūno temperatūros pokyčių, įskaitant karščio pojūtį ir šalčio pojūtį, jausmas, lokali edema                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Retas:                                                     | Staigi mirtis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Tyrimai</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Labai dažnas:                                              | Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs lipazės aktyvumas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Dažnas:                                                    | Sumažėjusi hemoglobino koncentracija, padidėjusi amilazės koncentracija kraujyje, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, šarminės fosfatazės, gama gliutamilttransferazės, kreatinino fosfokinazės aktyvumas, sumažėjęs arba padidėjęs kūno svoris, padidėjusi kreatinino koncentracija, padidėjusi bendrojo cholesterolio koncentracija                                                               |
| Nedažnas:                                                  | Padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija, padidėjusi parathormono koncentracija kraujyje, padidėjusi trigliceridų koncentracija kraujyje, sumažėjusi globulinų koncentracija, padidėjusi lipoproteinų cholesterolio (įskaitant mažo tankio ir didelio tankio lipoproteinus) koncentracija, padidėjusi troponino koncentracija |
| Retas:                                                     | Sumažėjusi gliukozės koncentracija kraujyje, sumažėjusi insulino koncentracija kraujyje, padidėjusi insulino koncentracija kraujyje, sumažėjusi insulino C-peptido koncentracija kraujyje                                                                                                                                                                                                                        |

Pastaba: Vaikų tyrimų metu buvo pastebėtos ne visos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### Staigi mirtis

Nilotinibo klinikinių tyrimų ir (arba) paskutinės vilties vaistinių preparatų vartojimo programų metu pacientams, sirgusiems lėtinės fazės ir akceleracijos fazės LML, kurie netoleravo gydymo imatinibu ar buvo jam atsparūs ir anksčiau sirgo širdies ligomis arba turėjo reikšmingų širdies ligų rizikos veiksnių, nustatyta nedažnų (nuo 0,1 % iki 1 %) staigios mirties atvejų (žr. 4.4 skyrių).

##### Hepatito B reaktyvacija

Pranešta kad hepatito B reaktyvacijos atvejai buvo susiję su BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių (TKI) vartojimu. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė (žr. 4.4 skyrių).

## Vaikų populiacija

Nilotinibo vartojimo saugumas vaikams ir paaugliams (nuo 2 metų iki <18 metų amžiaus), kuriems yra *Philadelphia* chromosomai teigiamos LML lėtinė fazė (n = 58), buvo ištirtas atlikus vieną pagrindinį tyrimą, duomenis vertinant 60 mėnesių trukmės laikotarpiu (žr. 5.1 skyrių). Vaikams ir paaugliams pastebėtų nepageidaujamų reakcijų dažnis, pobūdis ir sunkumas iš esmės buvo panašūs į nustatytuosius suaugusiesiems, išskyrus hiperbilirubinemiją / padidėjusią bilirubino koncentraciją kraujyje (3/4 laipsnio: 10,3 %) ir transaminazių aktyvumo padidėjimą (3/4 laipsnio AST aktyvumo padidėjimas: 1,7 %, 3/4 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas: 12,1 %), kurių vaikams ir paaugliams nustatyta dažniau nei suaugusiems pacientams. Gydomo metu reikia tirti bilirubino kiekį ir kepenų transaminazių aktyvumą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### Augimo sutrikimas vaikų populiacijoje

LML sergančių vaikų ir paauglių klinikinio tyrimo duomenimis, kai ekspozicijos trukmės mediana naujai diagnozuotiems pacientams buvo 51,9 mėnesio, o imatinibui ar dazatinibui atsparia Ph+ LML-LF sergantiems arba imatinibo netoleruojantiems pacientams buvo 59,9 mėnesio, augimo greičio sulėtėjimas (atsilikimas bent dvejomis pagrindinėmis procentilių linijomis nuo pradinių reikšmių) pastebėtas aštuoniems pacientams: penkiems pacientams (8,6 %) nustatytas atsilikimas dvejomis pagrindinėmis procentilių linijomis nuo pradinių reikšmių, o trims pacientams (5,2 %) nustatytas atsilikimas trejomis pagrindinėmis procentilių linijomis nuo pradinių reikšmių. Su augimo sulėtėjimu susijusių reiškinų nustatyta 3 pacientams (5,2 %). Nilotinibo vartojantiems vaikams ir paaugliams rekomenduojama atidžiai stebėti augimą (žr. 4.4 skyrių).

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Gauta pavienių pranešimų apie tyčinio nilotinibo perdozavimo atvejus, kai buvo išgertas nenustatytas kiekis nilotinibo kietųjų kapsulių kartu su alkoholiu ir kitais vaistiniais preparatais. Preparato perdozavus pasireiškė neutropenija, vėmimas ir mieguistumas. EKG pokyčių ar toksinio poveikio kepenims atvejų nepranešta. Pranešimuose buvo nurodyta, kad pacientai pasveiko.

Perdozavusį vaistinio preparato pacientą reikia stebėti ir skirti atitinkamą simptominių gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – Antinavikiniai vaistiniai preparatai, BCR-ABL tirozinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EA03

#### Veikimo mechanizmas

Nilotinibas yra stiprus tiek ląstelių linijų, tiek pirminių *Philadelphia* chromosomai teigiamų leukeminių ląstelių BCR-ABL onkoproteino ABL tirozino kinazės inhibitorius. Preparatas stipriai prisijungia prie ATF-prijungimo vietos ir tokiu būdu stipriai slopina pirmines BCR-ABL teigiamas naviko ląsteles bei išlieka aktyvus prieš 32 iš 33 imatinibui rezistentiškų mutantinių BCR-ABL formų. Dėl tokio biocheminio poveikio nilotinibas selektyviai slopina ląstelių linijų ir pirminių *Philadelphia* chromosomai teigiamų LML sergančių pacientų leukeminių ląstelių proliferaciją bei paskatina jų apoptozę. Tiriant LML pelių modelius nustatyta, kad geriamojo nilotinibo vartojimas palengvina vėžio simptomus ir pailgina išgyvenamumą.

## Farmakodinaminis poveikis

Nilotinibas mažai veikia ar visiškai neveikia daugelio kitų tirtų proteinkinazių aktyvumo, įskaitant Src, tačiau išskyrus PDGF, KIT ir Ephrin receptorių kinazes; pastarąsias slopina tokia nilotinibo koncentracija, kuri pasiekama rekomenduojamomis terapinėmis geriamosiomis dozėmis gydant LML (žr. 4 lentelę).

### **4 lentelė Nilotinibo poveikis kinazių aktyvumui (fosforilinimas IC<sub>50</sub> nM)**

| BCR-ABL | PDGFR | KIT |
|---------|-------|-----|
| 20      | 69    | 210 |

## Klinikinis veiksmingumas

### Pirmą kartą diagnozuotos lėtinės fazės LML klinikiniai tyrimai

Buvo atliktas atviras daugiacentris atsitiktinių imčių III fazės tyrimas, kuriuo siekta nustatyti nilotinibo veiksmingumą (poveikį lyginant su imatinibo poveikiu). Tyrime dalyvavo 846 suaugę pacientai, kuriems buvo pirmą kartą nustatyta citogenetiniu tyrimu patvirtinta lėtinės fazės *Philadelphia* chromosomai teigiama lėtinė mieloleukemija (LML). Pacientams diagnozė buvo nustatyta ne daugiau kaip prieš šešis mėnesius, pacientai nebuvo gydyti (išskyrus gydymą hidroksikarbamidu ir/ar anagrelidu). Pacientai atsitiktiniu būdu santykiu 1:1:1 buvo suskirstyti į grupes, kurių kiekviena vartojo atitinkamai a po 300 mg nilotinibo du kartus per parą (n = 282), po 400 mg nilotinibo du kartus per parą (n = 281) arba 400 mg imatinibo kartą per parą (n = 283). Suskirstymas atsitiktiniu būdu buvo stratifikuotas pagal Sokal rizikos skalę diagnozės nustatymo metu.

Pradinės trijų gydymo grupių pacientų charakteristikos buvo panašios. Abiejose gydymo nilotinibu grupėse pacientų amžiaus mediana buvo 47 metai, gydymo imatinibu grupėje - 46 metai, 12,8 % po 300 mg nilotinibo du kartus per parą, 10,0 % po 400 mg nilotinibo du kartus per parą ir 12,4 % 400 mg imatinibo kartą per parą vartojusių pacientų buvo 65 arba vyresni. Į tyrimą buvo įtraukta šiek tiek daugiau vyrų nei moterų (56,0 % po 300 mg nilotinibo du kartus per parą, 62,3 % po 400 mg nilotinibo du kartus per parą ir 55,8 % 400 mg imatinibo kartą per parą vartojusių pacientų). Daugiau kaip 60 % pacientų buvo baltaodžiai, 25 % pacientų buvo azijiečiai.

Pirminių duomenų analizė buvo atlikta, kai visi 846 pacientai baigė 12 mėnesių gydymą (arba nutraukė jį anksčiau). Vėlesnės analizės atliktos, kai pacientai baigė 24, 36, 48, 60 ir 72 mėnesių gydymą (arba nutraukė jį anksčiau). Gydymo trukmės mediana nilotinibo tiriamosiose grupėse ir 64 mėnesių imatinibo grupėse buvo maždaug 70 mėnesių. Suvartotos dozės mediana po 300 mg nilotinibo du kartus per parą vartojusių pacientų grupėje buvo 593 mg per parą, po 400 mg nilotinibo du kartus per parą vartojusių pacientų grupėje - 772 mg per parą, 400 mg imatinibo kartą per parą vartojusių pacientų grupėje - 400 mg per parą. Šiuo metu tyrimas dar tęsiamas.

Pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo pagrindinis molekulinis atsakas (angl. *major molecular response* - MMR) per 12 mėnesių. MMR buvo laikomas BCR-ABL/ABL %  $\leq 0,1$  % pagal tarptautinę skalę (TS), išmatuotas naudojant RQ-PCR (atitinka  $\geq 3$  log BCR-ABL transkripto sumažėjimą nuo standartizuoto pradinio rodmens). MMR dažnis po 12 mėnesių buvo statistiškai reikšmingai didesnis po 300 mg nilotinibo du kartus per parą vartojusių pacientų grupėje, palyginti su 400 mg imatinibo kartą per parą vartojusiais pacientais (44,3 % ir 22,3 %,  $p < 0,0001$ ). Be to, MMR dažnis po 12 mėnesių po 400 mg nilotinibo du kartus per parą vartojusių pacientų grupėje buvo reikšmingai didesnis, palyginti su 400 mg imatinibo kartą per parą vartojusiais pacientais (42,7 % ir 22,3 %,  $p < 0,0001$ ).

MMR dažnis po 3, 6, 9 ir 12 mėnesių buvo 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % ir 44,3 % po 300 mg nilotinibo du kartus per parą vartojusių pacientų grupėje, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % ir 42,7 % po 400 mg nilotinibo du kartus per parą vartojusių pacientų grupėje, 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % ir 22,3 % 400 mg imatinibo kartą per parą vartojusių pacientų grupėje.

MMR dažnis po 12, 24, 36, 48, 60 ir 72 mėnesių pateikiamas 5 lentelėje.

**5 lentelė MMR dažnis**

|                                      | Nilotinibo<br>po 300 mg du<br>kartus per parą<br>n = 282<br>(%) | Nilotinibo<br>po 400 mg du kartus<br>per parą<br>n = 281<br>(%) | Imatinibas<br>400 mg kartą per<br>parą<br>n = 283<br>(%) |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>MMR po 12 mėnesių</b>             |                                                                 |                                                                 |                                                          |
| Atsakas (95 % PI)                    | 44,3 <sup>1</sup> (38,4; 50,3)                                  | 42,7 <sup>1</sup> (36,8; 48,7)                                  | 22,3 (17,6; 27,6)                                        |
| <b>MMR po 24 mėnesių</b>             |                                                                 |                                                                 |                                                          |
| Atsakas (95 % PI)                    | 61,7 <sup>1</sup> (55,8; 67,4)                                  | 59,1 <sup>1</sup> (53,1; 64,9)                                  | 37,5 (31,8; 43,4)                                        |
| <b>MMR po 36 mėnesių<sup>2</sup></b> |                                                                 |                                                                 |                                                          |
| Atsakas (95 % PI)                    | 58,5 <sup>1</sup> (52,5; 64,3)                                  | 57,3 <sup>1</sup> (51,3; 63,2)                                  | 38,5 (32,8; 44,5)                                        |
| <b>MMR po 48 mėnesių<sup>3</sup></b> |                                                                 |                                                                 |                                                          |
| Atsakas (95 % PI)                    | 59,9 <sup>1</sup> (54,0; 65,7)                                  | 55,2 (49,1; 61,1)                                               | 43,8 (38,0; 49,8)                                        |
| <b>MMR po 60 mėnesių<sup>4</sup></b> |                                                                 |                                                                 |                                                          |
| Atsakas (95 % PI)                    | 62,8 (56,8; 68,4)                                               | 61,2 (55,2; 66,9)                                               | 49,1 (43,2; 55,1)                                        |
| <b>MMR po 72 mėnesių<sup>5</sup></b> |                                                                 |                                                                 |                                                          |
| Atsakas (95 % PI)                    | 52,5 (46,5; 58,4)                                               | 57,7 (51,6; 63,5)                                               | 41,7 (35,9; 47,7)                                        |

<sup>1</sup> Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testo atsako dažnio p reikšmė (palyginus su 400 mg imatinibo vartojusių pacientų duomenimis) < 0,0001.

<sup>2</sup> Tik tiems pacientams, kuriems tam tikru vertinimo laikotarpiu buvo nustatytas MMR atsakas, gydymas tuo laikotarpiu buvo vertinamas kaip veiksmingas. Iš viso 199 (35,2 %) iš visų pacientų nebuvo galima nustatyti MMR atsako po 36 mėnesių (87 pacientams, kurie vartojo nilotinibo po 300 mg du kartus per parą, ir 112 imatinibo vartojusių pacientų), kadangi buvo neatlikti ar neįvertinami PGR tyrimai (n = 17), iš pradžių nustatyti netipiški genų transkriptai (n = 7) arba pacientai nutraukė preparato vartojimą prieš 36 mėnesių vertinimo laikotarpį (n = 175).

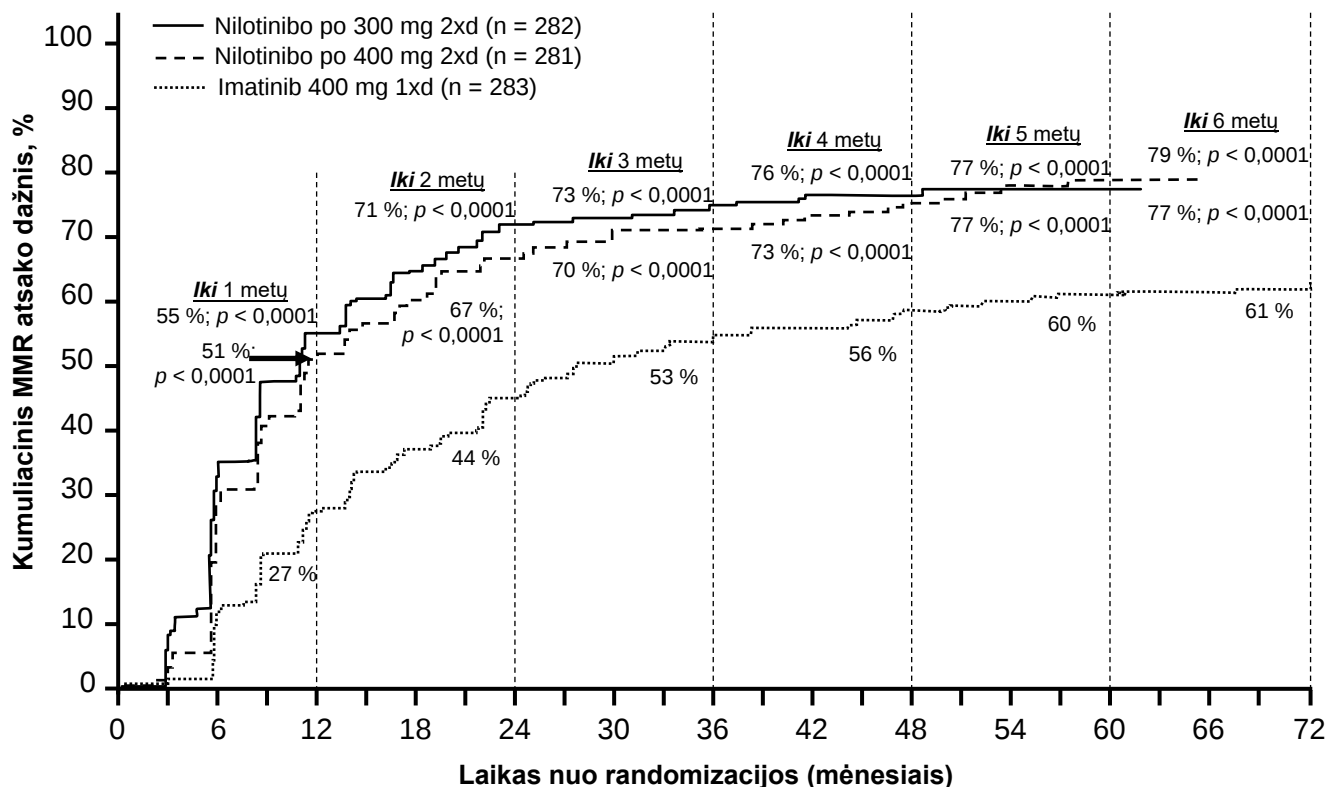
<sup>3</sup> Tik tiems pacientams, kuriems tam tikru vertinimo laikotarpiu buvo nustatytas MMR atsakas, gydymas tuo laikotarpiu buvo vertinamas kaip veiksmingas. Iš viso 305 (36,1 %) iš visų pacientų nebuvo galima nustatyti MMR atsako po 48 mėnesių (98 pacientams, kurie vartojo nilotinibo po 300 mg du kartus per parą, 88 pacientams, kurie vartojo nilotinibo po 400 mg du kartus per parą, ir 119 imatinibo vartojusių pacientų), kadangi buvo neatlikti ar neįvertinami polimerazės grandinės reakcijos (PGR) tyrimai (n = 18), iš pradžių nustatyti netipiški genų transkriptai (n = 8) arba pacientai nutraukė preparato vartojimą prieš 48 mėnesių vertinimo laikotarpį (n = 279).

<sup>4</sup> Tik tiems pacientams, kuriems tam tikru vertinimo laikotarpiu buvo nustatytas MMR atsakas, gydymas tuo laikotarpiu buvo vertinamas kaip veiksmingas. Iš viso 322 (38,1 %) iš visų pacientų nebuvo galima nustatyti MMR atsako po 60 mėnesių (99 pacientams, kurie vartojo nilotinibo po 300 mg du kartus per parą, 93 pacientams, kurie vartojo nilotinibo po 400 mg du kartus per parą, ir 130 imatinibo vartojusių pacientų), kadangi buvo neatlikti ar neįvertinami PGR tyrimai (n = 9), iš pradžių nustatyti netipiški genų transkriptai (n = 8) arba pacientai nutraukė vaistinio preparato vartojimą prieš 60 mėnesių vertinimo laikotarpį (n = 305).

<sup>5</sup> Tik tiems pacientams, kuriems tam tikru vertinimo laikotarpiu buvo nustatytas MMR atsakas, gydymas tuo laikotarpiu buvo vertinamas kaip veiksmingas. Iš viso 395 (46,7 %) iš visų pacientų nebuvo galima nustatyti MMR atsako po 72 mėnesių (130 pacientų, kurie vartojo nilotinibo po 300 mg du kartus per parą, 110 pacientams, kurie vartojo nilotinibo po 400 mg du kartus per parą, ir 155 imatinibo vartojusių pacientų), kadangi buvo neatlikti ar neįvertinami polimerazės grandinės reakcijos (PGR) tyrimai (n = 25), iš pradžių nustatyti netipiški genų transkriptai (n = 8) arba pacientai nutraukė preparato vartojimą prieš 72 mėnesių vertinimo laikotarpį (n = 362).

MMR dažniai skirtingais vertinimo laikotarpiais (įskaitant pacientus, kuriems gydymas buvo veiksmingas, t. y., pasiektas MMR atsakas prieš šiuos vertinimo laikotarpius ar jų metu) pateikiami kumuliacinio MMR atsako dažnio paveiksle (žr. 1 pav.).

## 1 paveikslas Kumuliacinis MMR atsako dažnis



Visose Sokal rizikos grupėse visais vertinimo laikotarpiais MMR atsako dažnis buvo pastoviai didesnis abejuose nilotinibo vartojusiųjų grupėse, lyginant su imatinibo vartojusiųjų grupe.

Atlikus retrospektyvinę duomenų analizę nustatyta, kad 91 % (234 iš 258) pacientų, vartojusių nilotinibo po 300 mg du kartus per parą, po 3 gydymo mėnesių buvo pasiektas BCR-ABL kiekis  $\leq 10$  %, lyginant su 67 % (176 iš 264) pacientų, kurie vartojo imatinibo 400 mg kartą per parą. Pacientams, kuriems po 3 gydymo mėnesių buvo pasiektas BCR-ABL kiekis  $\leq 10$  %, nustatytas geresnis bendrojo išgyvenimo po 72 mėnesių rodiklis, lyginant su tais pacientais, kuriems nebuvo pasiektas šis molekulinio atsako lygis (atitinkamai, 94,5 % ir 77,1 % [ $p = 0,0005$ ]).

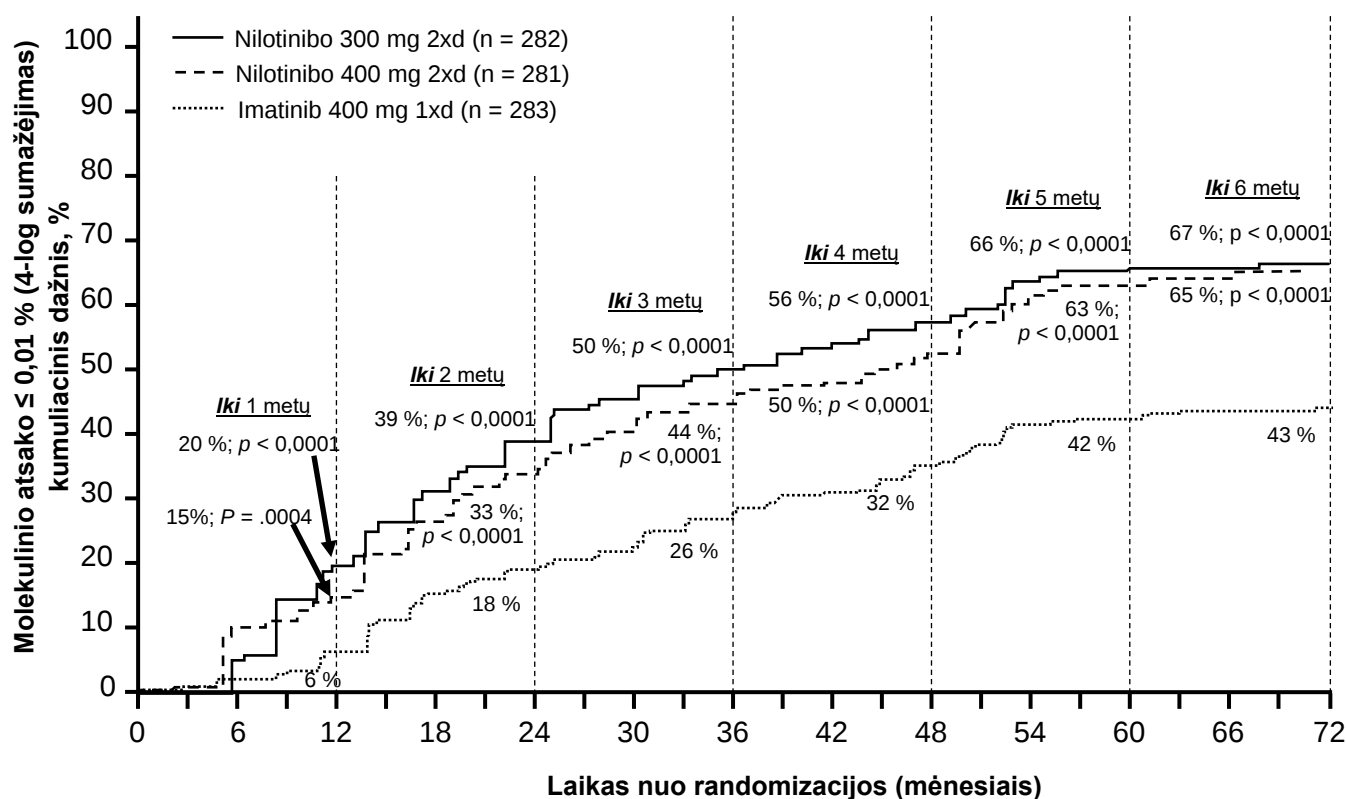
Remiantis laiko iki pirmojo MMR pasireišimo *Kaplan-Meier* analize nustatyta, kad MMR pasiekimo tikimybė įvairiais laiko momentais buvo didesnė ir po 300 mg, ir po 400 mg nilotinibo du kartus per parą vartojusių pacientų grupėje, palyginti su 400 mg imatinibo kartą per parą vartojusiais pacientais (RS = 2,17, stratifikuoto *log-rank*  $p < 0,0001$ , lyginant po 300 mg nilotinibo du kartus per parą ir 400 mg imatinibo kartą per parą vartojusius pacientus, bei RS = 1,88, stratifikuoto *log-rank*  $p < 0,0001$ , lyginant po 400 mg nilotinibo du kartus per parą ir 400 mg imatinibo kartą per parą vartojusius pacientus).

Pacientų, kuriems pasiektas molekulinis atsakas  $\leq 0,01$  % ir  $\leq 0,0032$  % pagal tarptautinę skalę (TS) skirtingais vertinimo laikotarpiais, dalis nurodyta 6 lentelėje, o pacientų, kuriems pasiektas molekulinis atsakas  $\leq 0,01$  % ir  $\leq 0,0032$  % pagal tarptautinę skalę (TS), reikšmės skirtingais vertinimo laikotarpiais pateikiamos 2 ir 3 paveiksluose. Molekulinis atsakas  $\leq 0,01$  % ir  $\leq 0,0032$  % pagal TS atitinka BCR-ABL transkriptų  $\geq 4$  log sumažėjimą ir  $\geq 4,5$  log sumažėjimą nuo standartizuotų pradinių reikšmių.

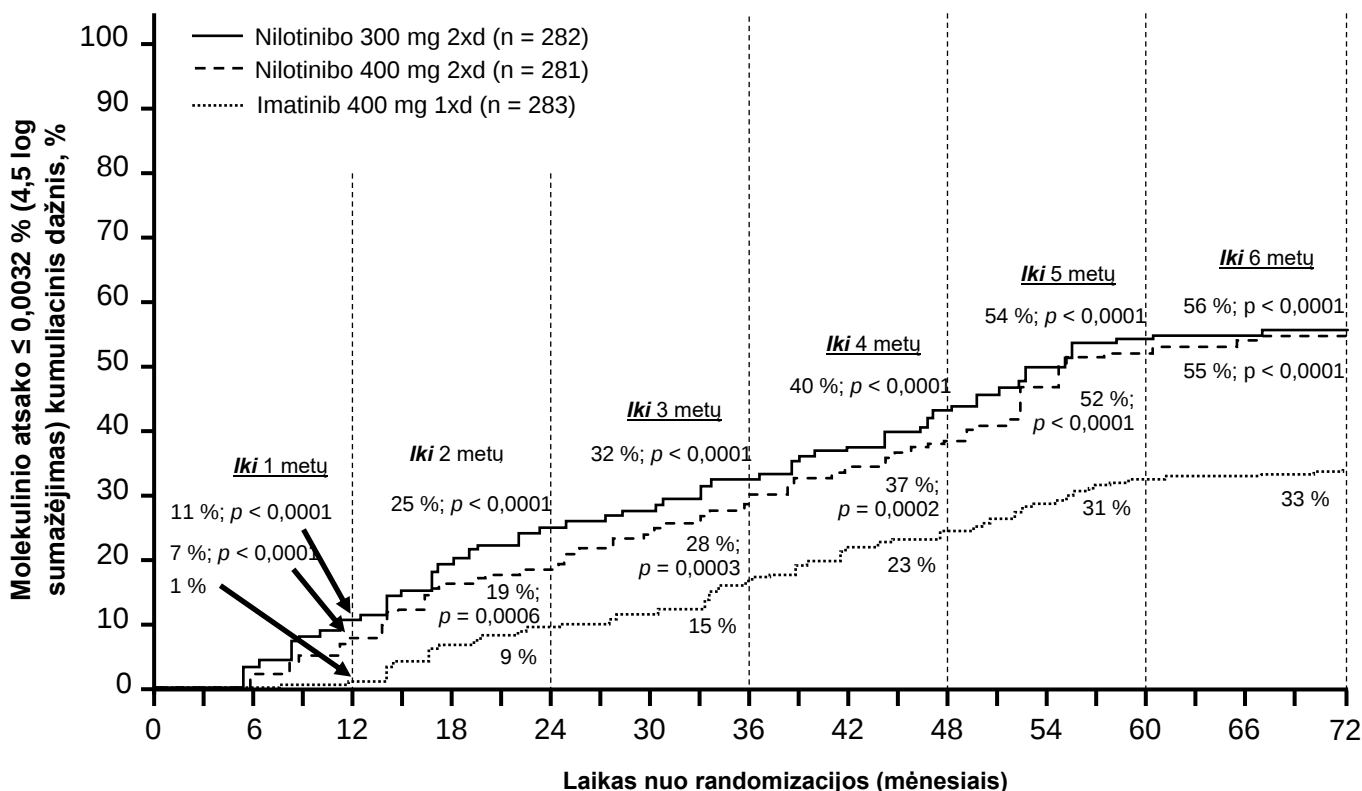
**6 lentelė Pacientų, kuriems pasiektas molekulinis atsakas  $\leq 0,01$  % (4 log sumažėjimas) ir  $\leq 0,0032$  % (4,5 log sumažėjimas), dalys**

|               | Nilotinibo<br>po 300 mg du kartus per<br>parą<br>n = 282<br>(%) |                 | Nilotinibo<br>po 400 mg du kartus per<br>parą<br>n = 281<br>(%) |                 | Imatinibas<br>400 mg kartą per parą<br>n = 283<br>(%) |                 |
|---------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------|-----------------|
|               | $\leq 0,01$ %                                                   | $\leq 0,0032$ % | $\leq 0,01$ %                                                   | $\leq 0,0032$ % | $\leq 0,01$ %                                         | $\leq 0,0032$ % |
| Po 12 mėnesių | 11,7                                                            | 4,3             | 8,5                                                             | 4,6             | 3,9                                                   | 0,4             |
| Po 24 mėnesių | 24,5                                                            | 12,4            | 22,1                                                            | 7,8             | 10,2                                                  | 2,8             |
| Po 36 mėnesių | 29,4                                                            | 13,8            | 23,8                                                            | 12,1            | 14,1                                                  | 8,1             |
| Po 48 mėnesių | 33,0                                                            | 16,3            | 29,9                                                            | 17,1            | 19,8                                                  | 10,2            |
| Po 60 mėnesių | 47,9                                                            | 32,3            | 43,4                                                            | 29,5            | 31,1                                                  | 19,8            |
| Po 72 mėnesių | 44,3                                                            | 31,2            | 45,2                                                            | 28,8            | 27,2                                                  | 18,0            |

**2 paveikslas Molekulinio atsako  $\leq 0,01$  % (4-log sumažėjimas) kumuliacinis dažnis**



3 paveikslas Molekulinio atsako  $\leq 0,0032$  % (4,5 log sumažėjimas) kumuliacinis dažnis



Remiantis Kaplan-Meier pirmojo MMR atsako trukmės analizės duomenimis, pacientų, kuriems MMR atsakas išliko 72 mėnesius, dalis tų pacientų, kuriems buvo pasiektas MMR atsakas, tarpe buvo 92,5 % (95 % PI: 88,6-96,4 %) po 300 mg nilotinibo du kartus per parą vartojusiųjų grupėje, 92,2 % (95 % PI: 88,5-95,9 %) po 400 mg nilotinibo du kartus per parą vartojusiųjų grupėje ir 88,0 % (95 % PI: 83,0-93,1 %) 400 mg imatinibo kartą per parą vartojusiųjų grupėje.

Visiškas citogenetinis atsakas (angl. *complete cytogenetic response* – CCyR) buvo apibūdinamas kaip 0 % Ph<sup>+</sup> metafazių kaulų čiulpų ląstelėse, įvertinus ne mažiau kaip 20 metafazių. Geriausias CCyR dažnis po 12 mėnesių (įskaitant pacientus, kurie pasiekė CCyR 12 mėnesį ar anksčiau kaip pacientai, kuriems pasireiškė atsakas) buvo statistiškai reikšmingai didesnis ir po 300 mg, ir po 400 mg nilotinibo du kartus per parą vartojusių pacientų grupėje, palyginti su 400 mg imatinibo kartą per parą vartojusiais pacientais (žr. 7 lentelę).

CCyR dažnis per 24 mėnesius (įskaitant pacientus, kuriems CCyR pasiektas tiriant po 24 mėnesių arba anksčiau) buvo statistiškai reikšmingai didesnis tiek po 300 mg nilotinibo du kartus per parą, tiek po 400 mg nilotinibo du kartus per parą vartojusių pacientų grupėse, lyginant su 400 mg imatinibo kartą per parą vartojusiųjų grupe.

**7 lentelė Geriausias CCyR dažnis**

|                                                                                                                          | Nilotinibas<br>Po 300 mg du<br>kartus per parą<br>n = 282<br>(%) | Nilotinibas<br>Po 400 mg du<br>kartus per parą<br>n = 281<br>(%) | Imatinibas<br>400 mg kartą per<br>parą<br>n = 283<br>(%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Per 12 mėnesių</b>                                                                                                    |                                                                  |                                                                  |                                                          |
| Atsakas (95 % PI)                                                                                                        | 80,1 (75,0; 84,6)                                                | 77,9 (72,6; 82,6)                                                | 65,0 (59,2; 70,6)                                        |
| Atsako nebuvimas                                                                                                         | 19,9                                                             | 22,1                                                             | 35,0                                                     |
| CMH* testo atsako dažnio p<br>rodmuo (palyginti su kartą per<br>parą 400 mg imatinibo vartojusių<br>pacientų duomenimis) | < 0,0001                                                         | 0,0005                                                           |                                                          |
| <b>Per 24 mėnesius</b>                                                                                                   |                                                                  |                                                                  |                                                          |
| Atsakas (95 % PI)                                                                                                        | 86,9 (82,4; 90,6)                                                | 84,7 (79,9; 88,7)                                                | 77,0 (71,7; 81,8)                                        |
| Atsako nebuvimas                                                                                                         | 13,1                                                             | 15,3                                                             | 23,0                                                     |
| CMH* testo atsako dažnio p<br>rodmuo (palyginti su kartą per<br>parą 400 mg imatinibo vartojusių<br>pacientų duomenimis) | 0,0018                                                           | 0,0160                                                           |                                                          |

Remiantis *Kaplan-Meier* analizės duomenimis, pacientų, kuriems atsakas išliko 72 mėnesiams, dalis tų pacientų, kuriems buvo pasiektas CCyR atsakas, tarpe buvo 99,1 % (95 % PI: 97,9-100 %) po 300 mg nilotinibo du kartus per parą vartojusiųjų grupėje, 98,7 % (95 % PI: 97,1-100 %) po 400 mg nilotinibo du kartus per parą vartojusiųjų grupėje ir 97,0 % (95 % PI: 94,7-99,4 %) 400 mg imatinibo kartą per parą vartojusiųjų grupėje.

Ligos progresavimas į akceleracijos fazę (AF) ar blastinę krizę (BK) gydymo metu apibrėžiamas kaip laikotarpis nuo randomizacijos datos iki pirmojo dokumentuoto ligos progresavimo į akceleracijos fazę ar blastinę krizę arba iki su LML susijusios mirties. Progresavimas į akceleracijos fazę ar blastinę krizę gydymo metu atsirado iš viso 17 pacientų: 2 pacientams, vartojusiems po 300 mg nilotinibo du kartus per parą, 3 pacientams, vartojusiems po 400 mg nilotinibo du kartus per parą, ir 12 pacientų, vartojusių 400 mg imatinibo kartą per parą. Apskaičiuota pacientų, kuriems liga neprogresavo į akceleracijos fazę ar blastinę krizę po 72 mėnesių, dalis buvo, atitinkamai, 99,3 %, 98,7 % ir 95,2 % (RS = 0,1599, stratifikuoto *log-rank* p = 0,0059, lyginant po 300 mg nilotinibo du kartus per parą ir imatinibo kartą per parą vartojusius pacientus, bei RS = 0,2457, stratifikuoto *log-rank* p = 0,0185, lyginant po 400 mg nilotinibo du kartus per parą ir imatinibo kartą per parą vartojusius pacientus). Naujų ligos progresavimo atvejų į AF ar BK atvejų gydomiems pacientams nenustatyta, lyginant su po 2 metų atlikta analize.

Kaip progresavimo kriterijų vertinant ir klonų išsivystymą, iki tam tikro numatyto laikotarpio į akceleracijos fazę ar blastinę krizę gydymo metu liga progresavo iš viso 25 pacientams (3 pacientams, vartojusiems po 300 mg nilotinibo du kartus per parą, 5 pacientams, vartojusiems po 400 mg nilotinibo du kartus per parą, ir 17 pacientų, vartojusių 400 mg imatinibo kartą per parą). Apskaičiuota pacientų, kuriems liga neprogresavo į akceleracijos fazę ar blastinę krizę po 72 mėnesių, dalis buvo, atitinkamai, 98,7 %, 97,9 % ir 93,2 % (RS = 0,1626, stratifikuoto *log-rank* p = 0,0009, lyginant po 300 mg nilotinibo du kartus per parą ir imatinibo kartą per parą vartojusius pacientus, bei RS = 0,2848, stratifikuoto *log-rank* p = 0,0085, lyginant po 400 mg nilotinibo du kartus per parą ir imatinibo kartą per parą vartojusius pacientus).

Gydymo metu ir stebėjimo laikotarpiu nutraukus vaistinio preparato vartojimą mirė iš viso 55 pacientų (21 pacientų, vartojusių po 300 mg nilotinibo du kartus per parą, 11 pacientų, vartojusių po 400 mg nilotinibo du kartus per parą, ir 23 pacientai, vartoję 400 mg imatinibo kartą per parą). Dvidešimt šešiams (26) iš šių 55 pacientų mirtis buvo susijusi su LML (6 pacientams, vartojusiems po 300 mg nilotinibo du kartus per parą, 4 pacientams, vartojusiems po 400 mg nilotinibo du kartus per parą, ir 16 pacientų, vartojusių 400 mg imatinibo kartą per parą). Apskaičiuota po 72 mėnesių išgyvenusių

pacientų dalis buvo, atitinkamai, 91,6 %, 95,8 % ir 91,4 % (RS = 0,8934, stratifikuoto *log-rank* p = 0,7085, skirtumui tarp po 300 mg nilotinibo du kartus per parą ir imatinibo vartojusių pacientų, RS = 0,4632, stratifikuoto *log-rank* p = 0,0314, skirtumui tarp po 400 mg nilotinibo du kartus per parą ir imatinibo vartojusių pacientų). Vertinant tik su LML susijusias mirtis, apskaičiuotas bendrojo išgyvenamumo dažnis po 72 mėnesių buvo, atitinkamai, 97,7 %, 98,5 % ir 93,9 % (RS = 0,3694, stratifikuoto *log-rank* p = 0,0302, skirtumui tarp po 300 mg nilotinibo du kartus per parą ir imatinibo vartojusių pacientų, RS = 0,2433, stratifikuoto *log-rank* p = 0,0061, skirtumui tarp po 400 mg nilotinibo du kartus per parą ir imatinibo vartojusių pacientų).

*Lėtinės fazės ir akceleracijos fazės LML (jei pacientas netoleravo ar jam buvo nustatytas atsparumas imatinibui) klinikiniai tyrimai*

Siekiant nustatyti nilotinibo veiksmingumą LML sergantiems suaugusiems pacientams, kurie netoleravo ar kuriems nustatytas atsparumas imatinibui, buvo atliktas atviras, nekontroliuojamas, daugiacentris II fazės klinikinis tyrimas. Lėtinės ir akceleracijos LML fazių pacientai buvo išskirti į atskiras gydymo grupes. Vaistinio preparato veiksmingumas vertintas remiantis įtrauktų 321 LF ir 137 AF pacientų duomenimis. Gydymo trukmės mediana buvo 561 diena LML-LF sergantiems pacientams ir 264 dienos LML-AF sergantiems pacientams (žr. 8 lentelę). Nilotinibo buvo skiriama ilgą laiką (dozuojama du kartus per parą 2 valandas po valgio ir nevalgant mažiausiai vieną valandą po vaistinio preparato vartojimo), išskyrus atvejus, kai stebėtas nepakankamas atsakas ar ligos progresavimas. Vartota dozė buvo po 400 mg du kartus per parą, dozė buvo galima didinti iki 600 mg du kartus per parą.

**8 lentelė** Nilotinibo ekspozicijos trukmė

|                                                         | Lėtinė fazė<br>n = 321 | Akceleracijos fazė<br>n = 137 |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Gydymo trukmės mediana, dienomis<br>(25-75 procentilės) | 561<br>(196-852)       | 264<br>(115-595)              |

Rezistentiškumas imatinibui buvo nustatomas, kai nepavyko pasiekti visiško hematologinio atsako (po 3 mėnesių), citogenetinio atsako (po 6 mėnesių) ar didžiojo citogenetinio atsako (po 12 mėnesių), arba liga progresavo po anksčiau pasiekto citogenetinio ir hematologinio atsako. Imatinibo netoleravimas buvo nustatomas, kai pacientai nutraukė imatinibo vartojimą dėl toksinio poveikio arba tyrimo pradžioje nebuvo pasiekę didžiojo citogenetinio atsako.

Iš viso 73 % pacientų buvo rezistentiškai gydomui imatinibu, o 27 % – imatinibo netoleravo. Dauguma pacientų ilgą laiką sirgo LML ir anksčiau buvo intensyviai gydomi kitais priešnavikiniais preparatais, įskaitant imatinibą, hidroksikarbamidą, interferoną. Kai kuriems pacientams anksčiau buvo atlikta kaulų čiulpų transplantacija, kuri buvo neveiksminga (žr. 9 lentelę). Didžiausios anksčiau vartotos imatinibo dozės mediana buvo 600 mg per parą. 74 % visų pacientų anksčiau vartota didžiausia imatinibo dozė buvo  $\geq 600$  mg per parą, o 40 % pacientų –  $\geq 800$  mg per parą.

**9 lentelė LML ligos istorijos ypatybės**

|                                                                | Lėtinė fazė<br>(n = 321) | Akceleracijos fazė<br>(n = 137)* |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Trukmės nuo diagnozės nustatymo mediana, mėnesiai (intervalas) | 58<br>(5-275)            | 71<br>(2-298)                    |
| Gydymas imatinibu rezistentiškai netoleravę be MCyR            | 226 (70 %)<br>95 (30 %)  | 109 (80 %)<br>27 (20 %)          |
| Gydymo imatinibu trukmės mediana, dienomis (25-75 procentilės) | 975<br>(519-1 488)       | 857<br>(424-1 497)               |
| Anksčiau vartojo hidroksikarbamido                             | 83 %                     | 91 %                             |
| Anksčiau vartojo interferono                                   | 58 %                     | 50 %                             |
| Anksčiau atlikta kaulų čiulpų transplantacija                  | 7 %                      | 8 %                              |

\* Trūksta duomenų apie rezistentišką/netoleruotą atsaką gydymui imatinibu vienam pacientui.

Pirminis tyrimo tikslas LF pacientams buvo didysis citogenetinis atsakas (angl. *major cytogenetic response* – MCyR), apibūdinamas kaip Ph<sup>+</sup> hemopoetinių ląstelių nebuvimas (visiškas citogenetinis atsakas – VSA) arba jų žymus sumažėjimas iki < 35 % Ph<sup>+</sup> metafazių (dalinis citogenetinis atsakas). Visiškas hematologinis atsakas (VHA) LF pacientams buvo vertinamas kaip antrinis tyrimo tikslas. Pirminis tyrimo tikslas AF pacientams buvo bendrasis patvirtintas hematologinis atsakas (HA), apibūdinamas kaip visiškas hematologinis atsakas, leukemijos požymių nebuvimas arba grįžimas į lėtinę ligos fazę.

#### *Lėtinė fazė*

MCyR buvo pasiektas 51 % iš 321 LF pacientų. Daugeliui pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas, MCyR buvo pasiektas greitai per 3 mėnesius (mediana – 2,8 mėnesio) nuo gydymo nilotinibu pradžios ir buvo išlaikytas (atsako išlaikymo trukmės mediana nebuvo pasiekta). Medianos trukmė, kai buvo pasiektas MCyR, buvo tik po 3 mėnesių (mediana – 3,4 mėnesiai). 77 % (95 % PI: 70 % - 84 %) pacientų, kurie pasiekė MCyR, sulaukė palaikomojo atsako 24 mėnesį. Medianos laikotarpiu MCyR nebuvo pasiektas. 85 % (95 % PI: 78 % - 93 %) pacientų, kurie pasiekė VSA, sulaukė palaikomojo atsako 24 mėnesį. Medianos laikotarpiu VSA nebuvo pasiektas. Pacientai, kurie buvo įtraukti į tyrimą su VHA, MCyR pasiekė greičiau (po 1,9 mėnesio, lyginant su 2,8 mėnesio). 70 % LF pacientų, kuriems tyrimo pradžioje nebuvo VHA, pasiekė VHA; jų gydymo trukmės iki pasiekiant VHA mediana buvo 32,8 mėnesio, o VHA išlaikymo trukmės mediana nebuvo pasiekta. Pacientų, sergančių LML-LF, išgyvenamumo rodiklis per 24 mėnesius buvo 87 %.

#### *Akceleracijos fazė*

Bendrasis patvirtintas hematologinis atsakas (HA) buvo pasiektas 50 % iš 137 AF pacientų. Gydant nilotinibu daugeliui pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas, HA buvo pasiektas greičiau (mediana 1,0 mėnesio) ir išlaikytas ilgiau (HA medianos trukmės buvo 24,2 mėnesiai). 53 % (95 % PI: 39 % - 67 %) pacientų, kurie pasiekė HA, sulaukė palaikomojo atsako 24 mėnesį. MCyR atsako dažnis buvo 30 %, o trukmės iki pasiekiant atsaką mediana buvo 2,8 mėnesio. 63 % (95 % PI: 45 % - 80 %) pacientų, kurie pasiekė MCyR, sulaukė palaikomojo atsako 24 mėnesį. Medianos laikotarpiu MCyR buvo 32,7 mėnesio. Pacientų, sergančių LML-AF, išgyvenamumo rodiklis per 24 mėnesius buvo 70 %.

Dviejų gydymo grupių atsako dažniai pateikiami 10 lentelėje.

## 10 lentelė LML sergančių pacientų atsakas

| (Geriausio atsako dažnis) | Lėtinė fazė            |                            |                      | Akceleracijos fazė     |                            |                       |
|---------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|
|                           | Netoleravo<br>(n = 95) | Rezistentiški<br>(n = 226) | Iš viso<br>(n = 321) | Netoleravo<br>(n = 27) | Rezistentiški<br>(n = 109) | Iš viso*<br>(n = 137) |
| Hematologinis atsakas (%) |                        |                            |                      |                        |                            |                       |
| Bendras (95 % PI)         | -                      | -                          | -                    | 48 (29-68)             | 51 (42-61)                 | 50 (42-59)            |
| Visiškas                  | (74-94)                | (56-72)                    | (63-76)              | 37                     | 28                         | 30                    |
| NLP                       | -                      | -                          | -                    | 7                      | 10                         | 9                     |
| Grižimas į LF             | -                      | -                          | -                    | 4                      | 13                         | 11                    |
| Citogenetinis atsakas (%) |                        |                            |                      |                        |                            |                       |
| Didysis (95 % PI)         | 57 (46-67)             | 49 (42-56)                 | 51 (46-57)           | 33 (17-54)             | 29 (21-39)                 | 30 (22-38)            |
| Visiškas                  | 41                     | 35                         | 37                   | 22                     | 19                         | 20                    |
| Dalinis                   | 16                     | 14                         | 15                   | 11                     | 10                         | 10                    |

NLP - nėra leukemijos požymių/kaulų čiulpų atsako

<sup>1</sup> 114 LF pacientams VHA buvo prieš pradėdant tyrimą, todėl jie dėl visiško hematologinio atsako nevertintini

\* Trūksta duomenų apie rezistentišką/netoleruotą atsaką gydymui imatinibu vienam pacientui.

LML-BK pacientų efektyvumo duomenų dar nėra. Buvo pradėtas II fazės klinikinis tyrimas, siekiant ištirti nilotinibo poveikį skirtingose LF ir AF pacientų gydymo grupėse. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurie anksčiau buvo ekstensyviai gydyti įvairiais preparatais, įskaitant tirozino kinazės inhibitoriumi kartu su imatinibu. 30 šių pacientų iš 36 (83 %) pasireiškė rezistentiškumas gydymui (tačiau gydymą jie toleravo). 22 LF pacientams, kuriems vertintas nilotinibo veiksmingumas, buvo pasiektas 32 % MCyR dažnis ir 50 % VHA dažnis. 11 AF pacientų, kuriems vertintas gydymo veiksmingumas, buvo pasiektas 36 % bendrojo HA dažnis.

Kai gydymas imatinibu neveiksmingas, 42 % lėtinės fazės ir 54 % akceleracijos fazės LML sergančių ir dėl mutacijų ištirtų pacientų buvo nustatytos 24 skirtingos BCR-ABL mutacijos. Nilotinibas buvo veiksmingas vaistinis preparatas pacientams, kuriems buvo nustatyta įvairių su rezistentiškumu imatinibui susijusių BCR-ABL mutacijų, išskyrus T315I.

Gydymo nutraukimas lėtinės fazės Ph+ LML sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo skirtas pirmos eilės gydymas nilotinibu ir kuriems buvo pasiektas ilgalaikis gilus molekulinis atsakas  
Į atvirąjį vienos šakos klinikinį tyrimą buvo įtraukta 215 suaugusių pacientų, kurie sirgo lėtinės fazės Ph+ LML ir pirmos eilės gydymui  $\geq 2$  metus vartojo nilotinibo bei kuriems buvo pasiektas MR4,5 atsakas, nustatytas atlikus *MolecularMD MRDx* BCR-ABL tyrimą. Šiems pacientams klinikinio tyrimo metu buvo tęsiamas gydymas nilotinibu papildomas 52 savaites (nilotinibo konsolidacijos fazė). 190 iš 215 pacientų (88,4 %) perėjo į TFR tyrimo fazę po to, kai konsolidacijos fazės metu jiems buvo pasiektas ilgalaikis gilus molekulinis atsakas, apibūdinamas toliau nurodytais kriterijais:

- 4 paskutiniųjų kas ketvirtį (kas 12 savaičių) atliktų tyrimų metu nustatytas bent MR4,0 atsakas (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01$  % pagal TS), kuris išliko vienerius metus;
- paskutiniojo tyrimo metu nustatytas MR4,5 atsakas (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032$  % pagal TS);
- ne daugiau kaip dviejų tyrimų rezultatai buvo lygūs vertėms tarp MR4,0 ir MR4,5 (0,0032 % pagal TS < BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01$  % pagal TS).

Pagrindinė klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 48-ąją savaitę nuo TFR fazės pradžios išliko MMR atsakas, procentinė dalis (visi pacientai, kuriems prireikė atnaujinti gydymą, buvo priskiriami pacientams, kuriems neišliko atsako).

# 11 lentelė Po pirmos eilės gydymo nilotinibu pasiekta remisija toliau neskiriant gydymo

| Pacientai, perėję į TFR fazę                       | 190                               |                                                  |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| savaitės po TFR fazės pradžios                     | 48 savaitės                       | 264 savaitės                                     |
| pacientai, kuriems išliko MMR ar geresnis atsakas  | 98 (51,6 % [95 % PI: 44,2; 58,9]) | 79 <sup>[2]</sup> (41,6 % [95 % PI: 34,5; 48,9]) |
| Pacientai, nutraukę dalyvavimą TFR fazėje          | 93 <sup>[1]</sup>                 | 109                                              |
| dėl prarasto MMR atsako                            | 88 (46,3 %)                       | 94 (49,5 %)                                      |
| dėl kitų priežasčių                                | 5                                 | 15                                               |
| Pacientai, atnaujinę gydymą po prarasto MMR atsako | 86                                | 91                                               |
| vėl pasiektas MMR atsakas                          | 85 (98,8 %)                       | 90 (98,9 %)                                      |
| vėl pasiektas MR4,5 atsakas                        | 76 (88,4 %)                       | 84 (92,3 %)                                      |

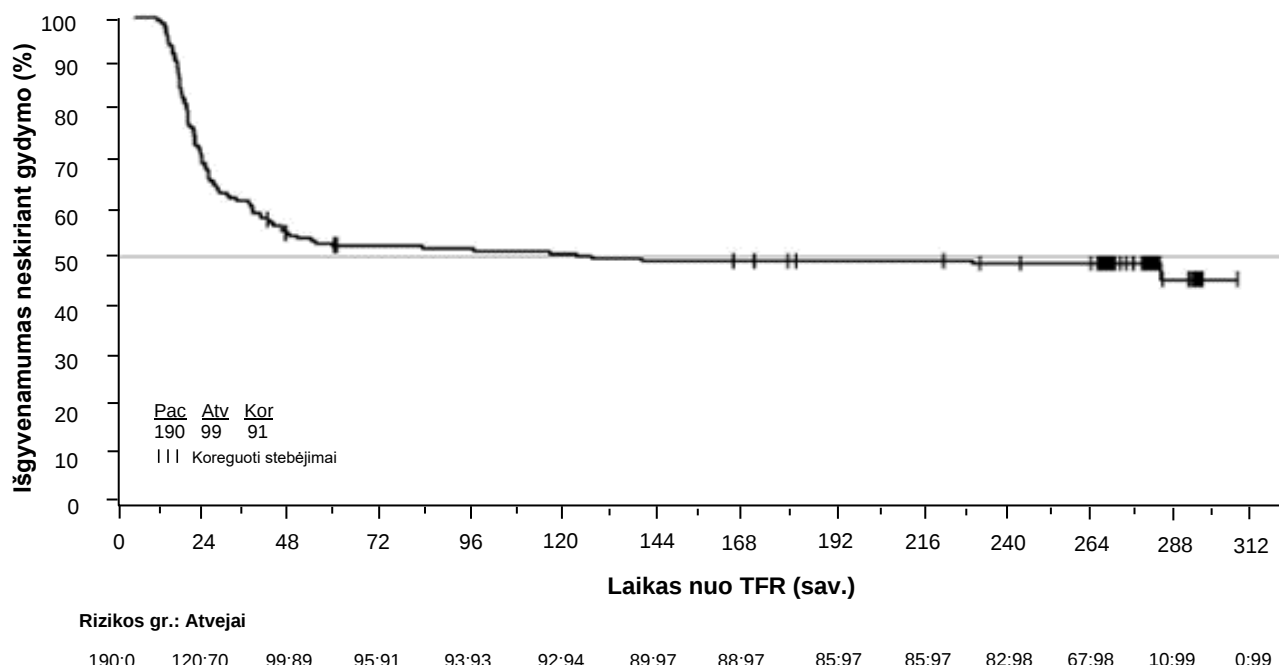
[1] Vienas pacientas iki 48-osios savaitės neprarado MMR atsako, tačiau nutraukė dalyvavimą TFR fazėje.

[2] 2 pacientams 264-ąją savaitę nebuvo žinomas PGR tyrimo rezultatas, todėl jų atsakas nebuvo įtrauktas į 264-osios savaitės duomenų analizę.

Laikotarpis, per kurį 50 % visų pacientų, kuriems buvo atnaujintas gydymas, vėl pasiektas MMR ir MR4,5 atsakas, buvo atitinkamai 7 savaitės ir 12,9 savaitės. Kumuliacinis vėl pasiekto MMR atsako dažnis po 24 savaičių nuo gydymo atnaujinimo buvo 97,8 % (89 iš 91 paciento), o kumuliacinis vėl pasiekto MR4,5 atsako dažnis po 48 savaičių buvo 91,2 % (83 iš 91 paciento).

Kaplan-Meier metodu apskaičiuota išgyvenamumo neskiriant gydymo (angl. *treatment-free survival* – TFS) mediana buvo 120,1 savaitės (95 % PI: 36,9; neapskaičiuojama [NA]) (žr. 4 pav.); 91 iš 190 pacientų (47,9 %) nenustatyta TFS atvejo.

## 4 paveikslas Kaplan-Meier metodu apskaičiuotas išgyvenamumas neskiriant gydymo nuo TFR fazės pradžios (visų pacientų duomenų analizė)



Gydymo nutraukimas lėtinės fazės LML sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems po ankstesnio gydymo vartojant nilotinibo buvo pasiektas ilgalaikis gilus molekulinis atsakas

Į atvirąjį vienos šakos klinikinį tyrimą buvo įtraukti 163 suaugę pacientai, kurie sirgo lėtinės fazės Ph+ LML ir ≥ 3 metus vartojo tirozino kinazės inhibitorių (TKI), t. y., pradiniam gydymui TKI daugiau

kaip 4 savaites buvo skirta imatinibo ir nepatvirtinus MR4,5 atsako gydymas buvo pakeistas iš imatinibo į nilotinibą, kurio buvo skiriama bent dvejus metus. Šiems pacientams vartojant nilotinibo turėjo būti pasiektas MR4,5 atsakas, nustatytas atlikus *MolecularMD MRDx* BCR-ABL tyrimą. Pacientams klinikinio tyrimo metu buvo tęsiamas gydymas nilotinibu papildomas 52 savaites (nilotinibo konsolidacijos fazė). 126 iš 163 pacientų (77,3 %) perėjo į TFR fazę po to, kai konsolidacijos fazės metu jiems buvo pasiektas ilgalaikis gilus molekulinis atsakas, apibūdinamas toliau nurodytu kriterijumi:

- per vienerius metus 4 paskutiniųjų kas ketvirtį (kas 12 savaitių) atliktų tyrimų metu nebuvo nustatyta MR4,5 atsako (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032$  % pagal TS) praradimo.

Pagrindinė klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems per 48 savaites nuo gydymo nutraukimo nebuvo nustatyta MR4,0 atsako praradimo arba MMR atsako praradimo, dalis.

## 12 lentelė Po ankstesnio gydymo imatinibu paskyrus nilotinibo pasiekta remisija toliau neskiriant gydymo

| Pacientai, perėję į TFR fazę                                                                                   | 126                               |                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|
| savaitės po TFR fazės pradžios                                                                                 | 48 savaitės                       | 264 savaitės                                 |
| pacientai, kuriems išliko MMR atsakas, nebuvo prarastas MR4,0 atsakas ir nebuvo atnaujintas gydymas nilotinibu | 73 (57,9 % [95 % PI: 48,8; 66,7]) | 54 (42,9 % [54 iš 126; 95 % PI: 34,1; 52,0]) |
| Pacientai, nutraukę dalyvavimą TFR fazėje                                                                      | 53                                | 74 <sup>[1]</sup>                            |
| dėl patvirtinto prarasto MR4,0 atsako ar prarasto MMR atsako                                                   | 53 (42,1 %)                       | 61 (82,4 %)                                  |
| dėl kitų priežasčių                                                                                            | 0                                 | 13                                           |
| Pacientai, atnaujinę gydymą po prarasto MMR atsako ar patvirtinto prarasto MR4,0 atsako                        | 51                                | 59                                           |
| vėl pasiektas MR4,0 atsakas                                                                                    | 48 (94,1 %)                       | 56 (94,9 %)                                  |
| vėl pasiektas MR4,5 atsakas                                                                                    | 47 (92,2 %)                       | 54 (91,5 %)                                  |

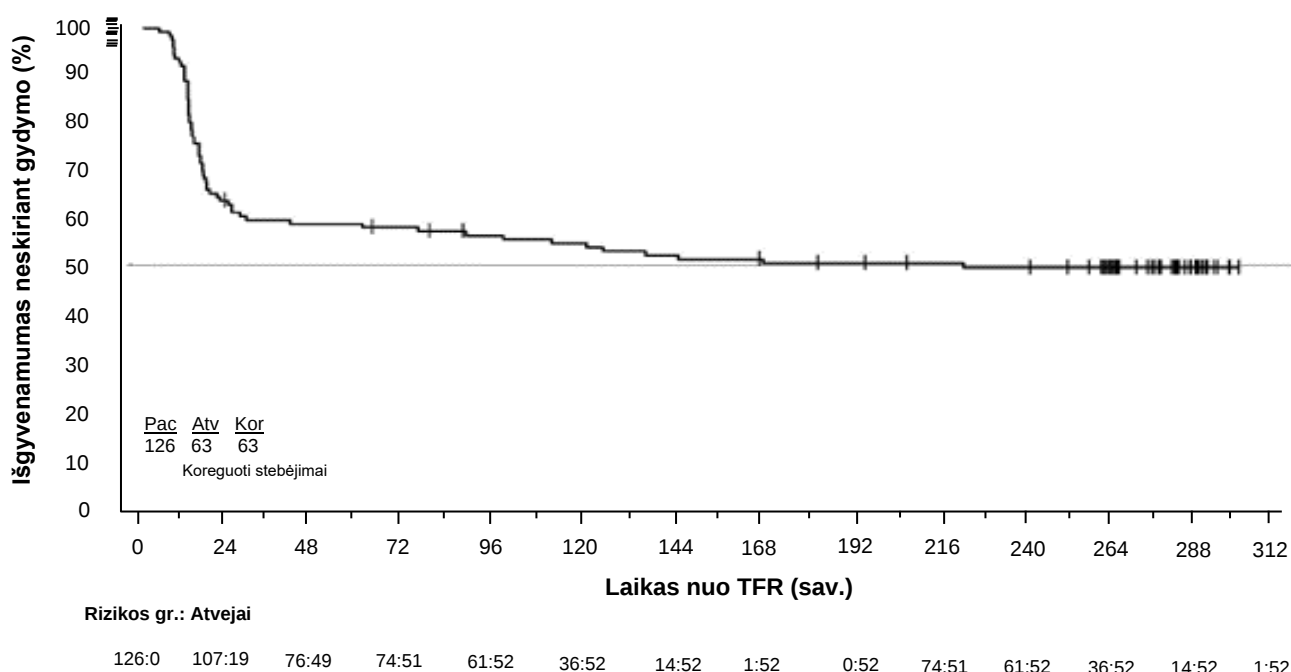
[1] Dviem pacientams 264-ąją savaitę nustatytas MMR atsakas (PGR tyrimu), tačiau jie vėliau nutraukė dalyvavimą tyrime ir jiems nebuvo atlikta PGR tyrimų.

*Kaplan-Meier* metodu apskaičiuota gydymo nilotinibu trukmės mediana iki vėl pasiekiant MR4,0 ar MR4,5 atsaką buvo atitinkamai 11,1 savaitės (95 % PI: 8,1; 12,1) ir 13,1 savaitės (95 % PI: 12,0; 15,9). Kumuliacinis vėl pasiekto MR4,0 ar MR4,5 atsako po 48 savaitių nuo gydymo atnaujinimo buvo atitinkamai 94,9 % (56 iš 59 pacientų) ir 91,5 % (54 iš 59 pacientų).

*Kaplan-Meier* metodu apskaičiuota TFS mediana buvo 224 savaitės (95 % PI: 39,9; NA) (žr. 5 pav.); 63 iš 126 pacientų (50,0 %) nenustatyta TFS atvejo.

## 5 paveikslas

**Kaplan-Meier metodu apskaičiuotas išgyvenamumas neskiriant gydymo nuo TFR fazės pradžios (visų pacientų duomenų analizė)**



## Vaikų populiacija

Pagrindinio nilotinibo poveikio tyrimo su vaikų populiacija metu gydymas nilotinibu buvo skirtas iš viso 58 pacientams nuo 2 metų iki < 18 metų amžiaus (25 pacientams buvo pirmą kartą diagnozuota lėtinės fazės Ph+ LML, o 33 pacientams, sirgusiems lėtinės fazės Ph+ LML, buvo nustatytas atsparumas imatinibui ar dazatinibui arba jie netoleravo imatinibo); nilotinibo buvo skiriama po 230 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozę du kartus per parą, suapvalinus iki artimiausios 50 mg dozės (neviršijant didžiausios vienkartinės 400 mg dozės). Svarbiausieji tyrimo duomenys apibendrinti 13 lentelėje.

## 13 lentelė Apibendrinti pagrindinio nilotinibo poveikio tyrimo su vaikų populiacija duomenys

|                                                                                                          | Naujai diagnozuota Ph+ LML-LF (n = 25) | Atspari Ph+ LML-LF arba netoleruojamas gydymas (n = 33) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Gydymo trukmės mediana, mėnesiais (intervalas)                                                           | 51,9 (1,4-61,2)                        | 60,5 (0,7-63,5)                                         |
| Tikrojo dozės intensyvumo mediana (intervalas) (mg/m <sup>2</sup> per parą)                              | 377,0 (149-468)                        | 436,9 (196-493)                                         |
| Santykinis dozės intensyvumas (%), lyginant su planuota po 230 mg/m <sup>2</sup> du kartus per parą doze |                                        |                                                         |
| Mediana (intervalas)                                                                                     | 82,0 (32-102)                          | 95,0 (43-107)                                           |
| Pacientų skaičius, kuriems rodmuo buvo >90 %                                                             | 12 (48,0 %)                            | 19 (57,6 %)                                             |
| MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1 % pagal TS) dažnis po 12 ciklų, (95 % PI)                                          | 60 %, (38,7; 78,9)                     | 48,5 %, (30,8; 66,5)                                    |
| MMR dažnis po 12 ciklų, (95 % PI)                                                                        | 64,0 %, (42,5; 82,0)                   | 57,6 %, (39,2; 74,5)                                    |

|                                                                                                                                    |                                                                                                       |                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| MMR dažnis po 66 ciklų, (95 % PI)                                                                                                  | 76,0 %, (54,9; 90,6)                                                                                  | 60,6 %, (42,1; 77,1)                                                           |
| Laiko iki pasiekto MMR atsako mediana, mėnesiai (95 % PI)                                                                          | 5,56 (5,52; 10,84)                                                                                    | 2,79 (0,03; 5,75)                                                              |
| Pacientų skaičius (%), kuriems pasiektas MR4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % pagal TS) atsakas iki 66-ojo ciklo                       | 14 (56,0 %)                                                                                           | 9 (27,3 %)                                                                     |
| Pacientų skaičius (%), kuriems pasiektas MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % pagal TS) atsakas iki 66-ojo ciklo                     | 11 (44,0 %)                                                                                           | 4 (12,1 %)                                                                     |
| Patvirtintas MMR atsako praradimas tarp pacientų, kuriems buvo pasiektas MMR atsakas                                               | 3 iš 19                                                                                               | Nė vienam iš 20                                                                |
| Atsiradusios mutacijos skiriant gydymą                                                                                             | Nebuvo                                                                                                | Nebuvo                                                                         |
| Ligos progresavimas skiriant gydymą                                                                                                | 1 pacientui laikinai nustatyta būklė, kuri formaliai atitiko ligos progresavimo iki AF/BK apibrėžimą* | 1 pacientui liga progresavo iki AF/BK praėjus 10,1 mėnesio nuo gydymo pradžios |
| Bendras išgyvenamumas<br>Reiškinių skaičius<br>Mirę pacientai skiriant gydymą<br>Mirę pacientai išgyvenamumo stebėjimo laikotarpiu | 0<br>3 (12 %)<br><br>Neapskaičiuota                                                                   | 0<br>1 (3 %)<br><br>Neapskaičiuota                                             |

\* Vienam pacientui laikinai nustatyta būklė, kuri formaliai atitiko ligos progresavimo iki akceleracijos fazės ar blastinės krizės (AF/BK) apibrėžimą (dėl padidėjusio bazofilų skaičiaus), tai nustatyta praėjus vienam mėnesiui nuo gydymo nilotinibu pradžios (kai pirmojo ciklo metu gydymas buvo laikinai nutrauktas 13 dienų). Pacientas toliau dalyvavo tyrime, jam vėl buvo nustatyta LF ir iki 6-ojo gydymo nilotinibu ciklo jam išliko VHA bei CCyR rodmenys.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Išgėrus vaistinio preparato, didžiausia nilotinibo koncentracija kraujyje pasiekama po 3 valandų. Išgerto nilotinibo absorbcija yra apytiksliai 30 %. Absoliutus biologinis nilotinibo prieinamumas nenustatytas. Palyginus su geriamuoju tirpalu (kurio pH yra 1,2-1,3), santykinis biologinis nilotinibo kapsulių prieinamumas yra maždaug 50 %. Sveikiems savanoriams nilotinibo vartojant valgio metu, nilotinibo  $C_{max}$  ir plotas po serumo koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreive (AUC) padidėjo atitinkamai 112 % ir 82 %, lyginant su tuo atveju, jei vaistinio preparato buvo vartojama nevalgus. Skiriant nilotinibo 30 minučių arba 2 valandas po valgio, nilotinibo biologinis prieinamumas padidėjo atitinkamai 29 % ir 15 % (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Pacientų, kuriems visiškai ar iš dalies pašalintas skrandis, organizme nilotinibo absorbcija (santykinis biologinis prieinamumas) gali sumažėti, atitinkamai, maždaug 48 % ir 22 %.

### Pasiskirstymas

Nilotinibo koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,71. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, apie 98 % vaistinio preparato jungiasi su plazmos baltymais.

## Biotransformacija

Pagrindinis vaistinio preparato metabolizmo būdas, nustatytas sveikiems asmenims, yra oksidacija ir hidroksilinimas. Nilotinibas yra svarbiausias serume cirkuliuojantis komponentas, nė vienas iš jo metabolitų neturi reikšmingos įtakos farmakologiniam nilotinibo veikimui. Nilotinibas daugiausia metabolizuojamas kepenų CYP3A4 sistemos, galimai nedaug prisideda ir CYP2C8.

## Eliminacija

Sveikiems asmenims išgėrus vienkartinę radioaktyviuoju izotopu žymėto nilotinibo dozę, daugiau kaip 90 % dozės išsiskyrė per 7 dienas, daugiausia su išmatomis (94 % dozės). 69 % dozės išsiskyrė nepakitusio nilotinibo pavidalu.

Menamas pusinės eliminacijos laikas remiantis kartotinių dozių farmakokinetika ir dozuojant vieną kartą per parą buvo apie 17 valandų. Nilotinibo farmakokinetikos skirtumai įvairiems pacientams yra vidutiniai ar dideli.

## Tiesinis / netiesinis pobūdis

Pasiekus pastoviąją koncentraciją kraujyje, nilotinibo ekspozicija priklausė nuo dozės. Kai vaistinio preparato dozė buvo didesnė nei 400 mg vieną kartą per parą, sisteminė ekspozicija didėjo lėčiau nei būtų proporcinga didinamai dozei. Pasiekus pastoviąją koncentraciją ir skiriant po 400 mg du kartus per parą, sisteminė nilotinibo ekspozicija buvo 35 % didesnė nei skiriant po 800 mg vieną kartą per parą. Vartojant po 400 mg nilotinibo du kartus per parą, sisteminė ekspozicija (AUC), nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, buvo maždaug 13,4 % didesnė, nei būna vartojant po 300 mg nilotinibo du kartus per parą. Vidutinė didžiausia ir mažiausia nilotinibo koncentracija 12 mėnesių laikotarpiu buvo maždaug 15,7 % ir 14,8 % didesnė, vartojant po 400 mg nilotinibo du kartus per parą, nei vartojant po 300 mg nilotinibo du kartus per parą. Didinant nilotinibo dozę nuo 400 mg du kartus per parą iki 600 mg du kartus per parą, jo ekspozicija reikšmingai nedidėjo.

Pastovioji vaistinio preparato koncentracija kraujyje buvo pasiekama po 8 dienų. Skirtumas tarp nilotinibo ekspozicijos serume po pirmosios dozės ir pasiekus pastoviąją koncentraciją buvo apie du kartus (dozuojant vieną kartą per parą) ir 3,8 karto (dozuojant du kartus per parą).

## Biologinio prieinamumo / biologinio ekvivalentiškumo tyrimai

Nustatyta, kad vienkartinė 400 mg nilotinibo dozė, suvartota panaudojus dvi 200 mg kietąsias kapsules, kiekvienos jų turinį išmaišius arbatiniame šaukštelyje obuolių tyrės, buvo biologiškai ekvivalentiška 2 išgertoms nepažeistoms 200 mg kietosioms kapsulėms.

## Vaikų populiacija

Nilotinibo paskyrus vaikams po 230 mg/m<sup>2</sup> dozę du kartus per parą, suapvalinus iki artimiausios 50 mg dozės (neviršijant didžiausios vienkartinės 400 mg dozės), buvo nustatyta, kad susidarius pusiausvyrinei koncentracijai nilotinibo ekspozicijos ir klirenso rodikliai buvo panašūs (neviršijo 2 kartų ribos) į šiuos rodiklius suaugusiems, kurie vartojo po 400 mg du kartus per parą dozę. Nuo 2 metų iki <10 metų bei nuo ≥10 metų iki <18 metų vaikų amžiaus grupėse nilotinibo ekspozicijos farmakokinetikos rodikliai skiriant vienkartinę dozę ar kartotines dozes buvo panašūs.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Nilotinibo poveikis įvertintas atlikus ikiklinikinius farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksinio, genotoksinio, toksinio poveikio reprodukcijai, fototoksinio ir kancerogeninio poveikio (žiurkėms ir pelėms) tyrimus.

### Farmakologiniai saugumo tyrimai

Nilotinibas neturi įtakos CNS ir kvėpavimo veiklai. Įvertinus *in vitro* atliktų poveikio širdžiai tyrimų duomenis, buvo nustatytas galimas QT intervalo pailgėjimas dėl nilotinibo poveikyje pasireiškusių izoliuotų triušių širdžių hERG kanalų blokados ir veikimo potencialo trukmės pailgėjimo. Poveikio 39 savaites gydytų šunų ir beždžionių EKG rodikliams ir šunims specialių telemetrinių tyrimų metu nenustatyta.

### Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai

Kartotinių dozių nilotinibo toksinio poveikio tyrimai (iki 4 savaičių trukmės šunims ir iki 9 mėnesių trukmės makakų genties beždžionėms) parodė, kad kepenys yra pirmiausia pažeidžiamas organas. Kepenų pažeidimas pasireiškė kaip padidėjęs alanino aminotranferazės ir šarminės fosfatazės aktyvumas ir histopatologiniai pakitimai (daugiausia sinusoidinių arba Kupfferio ląstelių hiperplazija/hipertrofija, tulžies latakėlių hiperplazija ir periportinė fibrozė). Paprastai po keturių savaičių trukmės sveikimo laikotarpio klinikinių biocheminių rodiklių pokyčiai buvo visiškai grįžtami, o histopatologiniai pakitimai – dalinai grįžtami. Mažiausios nilotinibo dozės, kuri ikiklinikinių tyrimų metu sukėlė poveikį kepenims, ekspozicija buvo mažesnė nei žmonėms skiriamos 800 mg per parą dozės ekspozicija. 26 savaites gydytoms pelėms ir žiurkėms buvo nustatyti tik nedideli kepenų pažeidimai. Žiurkėms, šunims ir beždžionėms pasireiškė padidėjusi cholesterolio koncentracija, kuri dažniausiai buvo grįžtama.

### Genotoksiškumo tyrimai

Įvertinus genotoksinio poveikio tyrimų *in vitro* su bakterijų sistemomis ir *in vitro* bei *in vivo* su žinduolių sistemomis, kartu su metaboline aktyvacija ar be jos, duomenis, jokių mutageninių nilotinibo savybių nenustatyta.

### Kancerogeniškumo tyrimai

2 metų trukmės kancerogeninio poveikio žiurkėms tyrimo duomenimis, svarbiausias organas, kuriame preparatas sukėlė nevėžinių pakitimų, buvo gimda (pasireiškė gimdos išsiplėtimas, kraujagyslių išsiplėtimas, endotelio ląstelių hiperplazija, uždegimas ir (arba) epitelio hiperplazija). Skiriant 5 mg/kg, 15 mg/kg ir 40 mg/kg kūno svorio nilotinibo dozes per parą kancerogeninio poveikio nenustatyta. Skiriant didžiausią dozę preparato ekspozicija (vertinant pagal AUC rodiklį) buvo maždaug 2-3 kartus didesnė nei žmonėms skiriamos 800 mg per parą nilotinibo dozės ekspozicija (remiantis AUC rodikliu) nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai.

26 savaičių trukmės Tg.rasH2 kancerogeninio poveikio tyrimo su pelėmis duomenimis, kai buvo skiriamos 30 mg/kg, 100 mg/kg ir 300 mg/kg kūno svorio nilotinibo dozės per parą, odos papilomų ar karcinomų nustatyta tik 300 mg/kg dozės grupėje, kuri atitinka maždaug 30-40 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms skiriamos didžiausios registruotos 800 mg per parą (vartojamos po 400 mg du kartus per parą) nilotinibo dozės ekspozicija (remiantis AUC rodikliu). Poveikio odos neoplazijų susidarymui nesukelianti dozė (angl. *No-Observed-Effect-Level*) buvo 100 mg/kg kūno svorio per parą, kuri atitinka maždaug 10-20 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms skiriamos didžiausios registruotos 800 mg per parą (vartojamos po 400 mg du kartus per parą) nilotinibo dozės ekspozicija. Svarbiausi organai taikiniai, kuriuose preparatas sukėlė nevėžinių pakitimų, buvo oda (pasireiškė epidermio hiperplazija), augantys dantys (pasireiškė viršutinių kandžių emalio dangalo degeneracija ar atrofija bei dantenų ar kandžių odontogeninio epitelio uždegimas) bei užkrūčio liauka (nustatytas dažnesnių ir (arba) sunkesnių limfocitų skaičiaus sumažėjimo atvejų).

### Toksinio poveikio reprodukcijai ir vaisingumo tyrimai

Su gyvūnais atlikti tyrimai teratogeninio nilotinibo poveikio neparodė, tačiau toksinės patelėms dozės sukėlė toksinį poveikį embrionui ir vaisiui. Nustatytas padidėjęs poimplantacinių abortų skaičius tiek vislumo tyrimų metu (skiriant gydymą patinams ir patelėms), tiek toksinio poveikio embrionams

tyrimų metu (gydant pateles). Toksinio poveikio embrionams tyrimų metu nustatytas padidėjęs žiurkių embrionų letališkumas ir poveikis vaisiui (daugiausia sumažėjęs vaisiaus svoris, priešlaikinis vaisiaus veido kaulų suaugimas (suaugę viršutinis žandikaulis ir skruostikaulis), vidaus organų ir skeleto pakitimai) bei padidėjusi triušių embrionų rezorbcija ir vaisiaus skeleto pakitimai. Žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo metu, nilotinibo poveikis patelėms sukėlė sumažėjusį vaisiaus kūno svorį kartu su pakitusiais fizinio vystymosi parametrais, taip pat sumažėjusį žiurkių ir jų palikuonių vislumą. Nilotinibo ekspozicija patelėms, kai nebuvo nustatoma nepageidaujamų reiškinių, paprastai buvo mažesnė ar lygi ekspozicijai žmonėms, kai skiriama 800 mg paros dozė.

Didžiausių tirtų vaistinio preparato dozių (maždaug 5 kartus didesnių nei rekomenduojama dozė žmogui) poveikio žiurkių patinėlių spermatozoidų kiekiui, jų judrumui ar patelių vislumui nenustatyta.

#### Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Poveikio jauniklių vystymuisi tyrimo metu žiurkių jaunikliams nuo pirmos savaitės po atsivedimo iki suaugimo (70 paros po atsivedimo) buvo skiriama 2 mg/kg kūno svorio, 6 mg/kg kūno svorio ir 20 mg/kg kūno svorio nilotinibo paros dozė, kuri buvo suleidžiama naudojant per burną įvestą zondą. Greta įprastinių tyrimo parametrų, vertinti vystymąsi atspindintys parametrai, poveikis CNS, poravimuisi ir vislumui. Atsižvelgiant į kūno svorio sumažėjimą abiejų lyčių gyvūnams ir vėlesnį apyvarpės atsiskyrimą patinams (tai galėjo būti susiję su mažesniu kūno svoriu), nuspręsta, kad žiurkių jaunikliams poveikio nesukelianti paros dozė (angl. *No-Observed-Effect-Level*) yra 6 mg/kg kūno svorio. Jauniklių jautrumas nilotinibui, palyginti su suaugusiais gyvūnais, nebuvo padidėjęs. Be to, žiurkių jaunikliams pasireiškęs toksinis poveikis buvo panašus į pastebėtą suaugusioms žiurkėms.

#### Fototoksiškumo tyrimai

Nustatyta, kad nilotinibas absorbuoja UV-B ir UV-A dažnio šviesos bangas, jo patenka į odą ir jis pasižymi fototoksiniu poveikiu *in vitro*. Tačiau tokio poveikio *in vivo* nenustatyta. Todėl rizika, kad nilotinibas galėtų sukelti padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų pacientams, laikoma labai maža.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Laktozė monohidratas

Krospovidonas

Polisorbatas 80

Magnio aliuminio metasilikatas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Magnio stearatas

#### Nilotinib Accord 50 mg ir 150 mg kietosios kapsulės

#### Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

#### Nilotinib Accord 200 mg kietosios kapsulės

#### Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

## Nilotinib Accord 50 mg ir 150 mg kietosios kapsulės

### Spaustuviniai dažai

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E172)

Propilenglikolis

Kalio hidroksidas

## Nilotinib Accord 200 mg kietosios kapsulės

### Spaustuviniai dažai

Šelakas (E904)

Propilenglikolis

Natrio hidroksidas

Titano dioksidas (E171)

Povidonas

Alura raudonasis AC

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Nilotinib Accord tiekiamas šių dydžių pakuotėmis:

### Nilotinib Accord 50 mg kietosios kapsulės

PVC / PVDC / Al lizdinėse plokštelėse arba PVC / PVDC / Al perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

- Vienetinėse pakuotėse, kuriose yra 40 kietųjų kapsulių (5 lizdinės plokštelės po 8 kietąsias kapsules) arba  $40 \times 1$  kietųjų kapsulių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse (5 lizdinės plokštelės po 8 kietąsias kapsules).
- Sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 120 (3 pakuotės po 40) kietųjų kapsulių arba  $120 \times 1$  (3 pakuotės po  $40 \times 1$ ) kietųjų kapsulių.

### Nilotinib Accord 150 mg ir 200 mg kietosios kapsulės

PVC / PVDC / Al lizdinėse plokštelėse arba PVC / PVDC / Al perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

- Vienetinėse pakuotėse, kuriose yra 28 kietosios kapsulės (4 lizdinės plokštelės po 7 kietąsias kapsules arba 2 lizdinės plokštelės po 14 kietųjų kapsulių, arba 7 dienų lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra 4 kietosios kapsulės) arba 40 kietųjų kapsulių (5 lizdinės plokštelės po 8 kietąsias kapsules) arba  $28 \times 1$  kietosios kapsulės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse (4 lizdinės plokštelės po 7 kietąsias kapsules arba 2 lizdinės plokštelės po 14 kietųjų kapsulių, arba 7 dienų lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra 4 kietosios kapsulės) arba  $40 \times 1$  kietųjų kapsulių (5 lizdinės plokštelės po 8 kietąsias kapsules).
- Sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 112 (4 pakuotės po 28) kietųjų kapsulių, 120 (3 pakuotės po 40) kietųjų kapsulių arba 392 (14 pakuočių po 28) kietosios kapsulės, arba  $112 \times 1$  (4 pakuotės

po 28 × 1) kietųjų kapsulių, 120 × 1 (3 pakuotės po 40 × 1) kietųjų kapsulių, ar 392 × 1 (14 pakuočių po 28 × 1) kietosios kapsulės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

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

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

50 mg kietosios kapsulės

EU/1/24/1845/001 40 kapsulių  
EU/1/24/1845/002 40 x 1 kapsulių (dalomoji)  
EU/1/24/1845/003 120 (3 x 40) kapsulių (sudėtinė pakuotė)  
EU/1/24/1845/004 120 (3 x 40 x 1) kapsulių (dalomoji) (sudėtinė pakuotė)

150 mg kietosios kapsulės

EU/1/24/1845/005 28 kapsulės  
EU/1/24/1845/006 28 x 1 kapsulės (dalomoji)  
EU/1/24/1845/007 40 kapsulių  
EU/1/24/1845/008 40 x 1 kapsulių (dalomoji)  
EU/1/24/1845/009 112 (4 x 28) kapsulių (sudėtinė pakuotė)  
EU/1/24/1845/010 120 (3 x 40) kapsulių (sudėtinė pakuotė)  
EU/1/24/1845/011 392 (14 x 28) kapsulės (sudėtinė pakuotė)  
EU/1/24/1845/012 112 (4 x 28 x 1) kapsulių (dalomoji) (sudėtinė pakuotė)  
EU/1/24/1845/013 120 (3 x 40 x 1) kapsulių (dalomoji) (sudėtinė pakuotė)  
EU/1/24/1845/014 392 (14 x 28 x 1) kapsulės (dalomoji) (sudėtinė pakuotė)

200 mg kietosios kapsulės

EU/1/24/1845/015 28 kapsulės  
EU/1/24/1845/016 28 x 1 kapsulės (dalomoji)  
EU/1/24/1845/017 40 kapsulių  
EU/1/24/1845/018 40 x 1 kapsulių (dalomoji)  
EU/1/24/1845/019 112 (4 x 28) kapsulių (sudėtinė pakuotė)  
EU/1/24/1845/020 120 (3 x 40) kapsulių (sudėtinė pakuotė)  
EU/1/24/1845/021 392 (14 x 28) kapsulės (sudėtinė pakuotė)  
EU/1/24/1845/022 112 (4 x 28 x 1) kapsulių (dalomoji) (sudėtinė pakuotė)  
EU/1/24/1845/023 120 (3 x 40 x 1) kapsulių (dalomoji) (sudėtinė pakuotė)  
EU/1/24/1845/024 392 (14 x 28 x 1) kapsulės (dalomoji) (sudėtinė pakuotė)

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 22 rugpjūtis 2024

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

APIS Labor GmbH  
Resslstraße 9  
9065 Ebenthal in Kärnten, Austrija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nilotinib Accord 50 mg kietosios kapsulės  
*nilotinibum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg nilotinibo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės – dėl papildomos informacijos žr. pakuotės lapelį.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės

40 kietųjų kapsulių  
40 × 1 kietųjų kapsulių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

#### 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nilotinib Accord 50 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ (120 KJETŲJŲ KAPSULIŲ SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nilotinib Accord 50 mg kietosios kapsulės  
*nilotinibum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg nilotinibo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės – dėl papildomos informacijos žr. pakuotės lapelį.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės

Sudėtinė pakuotė: 120 (3 pakuotės po 40) kietųjų kapsulių.  
120 × 1 (3 pakuotės po 40 × 1) kietųjų kapsulių.

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

#### 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nilotibin Accord 50 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ BE MĖLYNOJO LANGELIO**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nilotinib Accord 50 mg kietosios kapsulės  
*nilotinibum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg nilotinibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės – dėl papildomos informacijos žr. pakuotės lapelį.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietosios kapsulės

40 kietųjų kapsulių. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodamos atskirai.  
40 × 1 kietųjų kapsulių. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodamos atskirai.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nilotibin Accord 50 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nilotinib Accord 50 mg kapsulės  
*nilotinibum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Accord

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Vartoti per burną.

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nilotinib Accord 150 mg kietosios kapsulės  
*nilotinibum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg nilotinibo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės – dėl papildomos informacijos žr. pakuotės lapelį.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės

28 kietosios kapsulės

40 kietųjų kapsulių

28 × 1 kietosios kapsulės

40 × 1 kietųjų kapsulių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|-------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)</b> |
|----------------------------------------------------|

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

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

Nilotinib Accord 150 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS</b> |
|------------------------------------------------------------|

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ LAPELĮ)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nilotinib Accord 150 mg kietosios kapsulės  
*nilotinibum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg nilotinibo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės – dėl papildomos informacijos žr. pakuotės lapelį.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės

Sudėtinė pakuotė: 112 (4 pakuotės po 28) kietųjų kapsulių.  
120 (3 pakuotės po 40) kietųjų kapsulių.  
392 (14 pakuočių po 28) kietosios kapsulės.  
112 × 1 (4 pakuotės po 28 × 1) kietųjų kapsulių.  
120 × 1 (3 pakuotės po 40 × 1) kietųjų kapsulių.  
392 × 1 (14 pakuočių po 28 × 1) kietosios kapsulės.

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nilotinib Accord 150 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nilotinib Accord 150 mg kietosios kapsulės  
*nilotinibum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg nilotinibo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės – dėl papildomos informacijos žr. pakuotės lapelį.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės

28 kietosios kapsulės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodamos atskirai.

40 kietųjų kapsulių. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodamos atskirai.

28 × 1 kietosios kapsulės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodamos atskirai.

40 × 1 kietųjų kapsulių. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodamos atskirai.

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|-------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)</b> |
|----------------------------------------------------|

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

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

Nilotinib Accord 150 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS</b> |
|------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nilotinib Accord 150 mg kapsulės  
*nilotinibum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Accord

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Vartoti per burną

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nilotinib Accord 200 mg kietosios kapsulės  
*nilotinibum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg nilotinibo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir alura raudonojo AC – dėl papildomos informacijos žr. pakuotės lapelį.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės

28 kietosios kapsulės

40 kietųjų kapsulių

28 × 1 kietosios kapsulės

40 × 1 kietųjų kapsulių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nilotinib Accord 200 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nilotinib Accord 200 mg kietosios kapsulės  
*nilotinibum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg nilotinibo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir alura raudonojo AC – dėl papildomos informacijos žr. pakuotės lapelį.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės

Sudėtinė pakuotė: 112 (4 pakuotės po 28) kietųjų kapsulių.  
120 (3 pakuotės po 40) kietųjų kapsulių.  
392 (14 pakuočių po 28) kietosios kapsulės.  
112 × 1 (4 pakuotės po 28 × 1) kietųjų kapsulių.  
120 × 1 (3 pakuotės po 40 × 1) kietųjų kapsulių.  
392 × 1 (14 pakuočių po 28 × 1) kietosios kapsulės.

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nilotinib Accord 200 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nilotinib Accord 200 mg kietosios kapsulės  
*nilotinibum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg nilotinibo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir alura raudonojo AC – dėl papildomos informacijos žr. pakuotės lapelį.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės

28 kietosios kapsulės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodamos atskirai.

40 kietųjų kapsulių. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodamos atskirai.

28 × 1 kietosios kapsulės. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodamos atskirai.

40 × 1 kietųjų kapsulių. Sudėtinės pakuotės dalis. Neparduodamos atskirai.

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

- |                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)</b> |
| <b>11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b>                                                                   |

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)</b> |
|----------------------------------------------------|

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

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

Nilotinib Accord 200 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS</b> |
|------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nilotinib Accord 200 mg kapsulės

*nilotinibum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Accord

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Vartoti per burną.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Nilotinib Accord 50 mg kietosios kapsulės**  
**Nilotinib Accord 150 mg kietosios kapsulės**  
**Nilotinib Accord 200 mg kietosios kapsulės**  
nilotinibas (*nilotinibum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Nilotinib Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nilotinib Accord
3. Kaip vartoti Nilotinib Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nilotinib Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **1. Kas yra Nilotinib Accord ir kam jis vartojamas**

#### **Kas yra Nilotinib Accord**

Nilotinib Accord yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos nilotinibu.

#### **Nuo ko Nilotinib Accord vartojamas**

Nilotinib Accord vartojamas tam tikram leukemijos tipui, vadinamajai *Philadelphia* chromosomai teigiamai lėtinei mieloleukemijai (Ph-teigiamai LML) gydyti. LML yra kraujo vėžys, kurio metu organizmas priverčiamas gaminti per didelį kiekį nenormalių baltųjų kraujo ląstelių.

Nilotinib Accord vartojamas suaugusiems pacientams ir vaikams, kuriems LML diagnozuota pirmą kartą, ir LML sergantiems pacientams, kuriems nepadeda anksčiau vartoti vaistai, įskaitant imatinibą. Jis taip pat vartojamas suaugusiems pacientams ir vaikams, kuriems nuo anksčiau vartotų vaistų pasireiškė sunkių šalutinių reiškinių ir kurie dėl to negali tęsti ankstesnio gydymo.

#### **Kaip Nilotinib Accord veikia**

Pakitusi LML sergančių pacientų ląstelių DNR (genetinė medžiaga) sukelia signalą, kurio poveikyje organizmas pradeda gaminti nenormalias baltąsias kraujo ląsteles. Nilotinib Accord blokuoja šį signalą ir tokiu būdu sustabdo šių ląstelių gamybą.

#### **Būklės stebėjimas gydymo Nilotinib Accord metu**

Gydymo metu reguliariai bus atliekami tyrimai, įskaitant kraujo tyrimus. Atliekant šiuos tyrimus bus stebima:

- kraujo ląstelių (baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų) kiekis organizme ir vertinama, kaip Nilotinib Accord toleruojamas;
- kepenų ir kasos funkcija ir vertinama, kaip Nilotinib Accord toleruojamas;
- elektrolitų (kalio, magnio) kiekis organizme. Šie elektrolitai svarbūs širdies veiklai.
- cukraus ir riebalų kiekis kraujyje.

Taip pat bus tikrinamas širdies susitraukimų dažnis, naudojant širdies elektrinio aktyvumo registravimo prietaisą (atliekamas tyrimas, kuris vadinamas EKG).

Gydytojas reguliariai įvertins Jums skiriamą gydymą ir nuspręs, ar Jums reikia tęsti Nilotinib Accord vartojimą. Jeigu Jums buvo nurodyta nutraukti gydymą šiuo vaistu, gydytojas ir toliau stebės LML būklę bei gali Jums pasakyti vėl atnaujinti Nilotinib Accord vartojimą, jeigu Jūsų būklė rodys, jog tai būtina.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų apie tai, kaip Nilotinib Accord veikia ar kodėl jis buvo Jums ar Jūsų vaikui paskirtas, kreipkitės į gydytoją.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Nilotinib Accord

Atidžiai laikykitės visų Jūsų gydytojo nurodymų, net jei jie skiriasi nuo šiame lapelyje pateiktos informacijos.

### Nilotinib Accord vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija nilotinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu manote, kad esate alergiškas, **prieš pradėdami vartoti Nilotinib Accord** apie tai pasakykite gydytojui.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Nilotinib Accord:

- jeigu Jūs anksčiau sirgote širdies ir kraujagyslių liga, pavyzdžiui, įvyko širdies priepuolis (miokardo infarktas), Jums buvo krūtinės ląstos skausmas (krūtinės angina), sutrikusi galvos smegenų kraujotaka (insultas) ar sutrikusi kojos kraujotaka (šlubumas), arba Jums yra širdies ir kraujagyslių sutrikimų pasireiškimo rizikos veiksnių, pavyzdžiui, padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija), cukrinis diabetas ar pakitęs riebalų kiekis kraujyje (lipidų apykaitos sutrikimas);
- jeigu Jums yra **širdies sutrikimų**, pavyzdžiui, sutrikęs elektrinis širdies laidumas, vadinamasis „pailgėjęs QT intervalas“;
- jeigu anksčiau Jums buvo **skiriama vaistų**, kurie sumažina cholesterolio kiekį kraujyje (statinų) arba veikia širdies ritmą (vaistų nuo aritmijos) ar kepenis (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Nilotinib Accord**“);
- jeigu Jūsų organizme trūksta kalio ar magnio;
- jeigu Jums yra kepenų ar kasos sutrikimų;
- jeigu Jums pasireiškė tokie simptomai, kaip lengvai susidaranti kraujosruvos, nuovargis ar dusulys, arba pasikartojanti infekcijos;
- jeigu Jūs turėjote chirurginių operacijų, susijusių su skrandžio pašalinimu (visiškas skrandžio pašalinimas);
- jeigu Jums kada nors buvo diagnozuota hepatito B infekcija arba šiuo metu galite būti užsikrėtę šiuo virusu. Tai būtina, nes Nilotinib Accord gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdami gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių.

Jei bet kuri šių pastabų Jums ar Jūsų vaikui tinka, pasakykite gydytojui.

### Vartojant Nilotinib Accord

- jeigu šio vaisto vartojimo metu Jūs alpstate (prarandate sąmonę) ar sutrinka širdies ritmas, **nedelsiant kreipkitės į gydytoją**, nes tai gali būti sudėtingos širdies būklės požymis. QT intervalo pailgėjimas arba nereguliarus širdies plakimas gali baigtis staigia mirtimi. Gauta pranešimų apie nedažnus pacientų, vartojančių Nilotinib Accord, staigios mirties atvejus.
- jei Jums yra staigus širdies plakimas, stiprus raumenų silpnumas ar paralyžius, traukuliai ar staigūs mąstymo ar budrumo pokyčiai, **nedelsiant apie tai pasakykite gydytojui**, nes tai gali būti greito vėžinių ląstelių irimo požymis, vadinamas auglio irimo sindromu. Gauta pranešimų apie retus auglio irimo sindromo atvejus pacientams, gydytiems Nilotinib Accord.

- jeigu Jums atsirastų krūtinės ląstos skausmas ar diskomforto pojūtis krūtinėje, galūnių tirpimo pojūtis ar silpnumas, sutrikusios eisena ar kalba, galūnės skausmas, spalvos pasikeitimas ar šalimo pojūtis, **nedelsiant apie tai pasakykite gydytojui**, nes tai gali būti širdies ir kraujagyslių sutrikimo požymiai. Nilotinib Accord vartojantiems pacientams nustatyta sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimo reiškinių, įskaitant sutrikusią kojos kraujotaką (periferinių arterijų okliuzinę ligą), išeminę širdies ligą ir sutrikusią galvos smegenų kraujotaką (išeminio tipo smegenų kraujagyslių ligą). Prieš paskirdamas vartoti Nilotinib Accord ir gydymo metu Jūsų gydytojas turi iširti riebalų (lipidų) bei cukraus kiekį Jūsų kraujyje.
- jeigu Jums atsirastų pėdų ar plaštakų patinimas, išplitęs kūno patinimas ar greitai didėtų kūno svoris, pasakykite apie tai gydytojui, nes tai gali būti sunkaus skysčių susilaikymo organizme požymiai. Nilotinib Accord vartojantiems pacientams nustatyta nedažnų sunkaus skysčių susilaikymo organizme atvejų.

Jeigu Nilotinib Accord skiriamas Jūsų vaikui ir jeigu Jūsų vaikui tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų, pasakykite apie tai gydytojui.

### **Vaikams ir paaugliams**

Nilotinib Accord skirtas LML sergančių vaikų ir paauglių gydymui. Neturima šio vaisto vartojimo patirties jaunesniems kaip 2 metų vaikams. Taip pat neturima Nilotinib Accord vartojimo patirties jaunesniems kaip 10 metų vaikams, kuriems yra pirmą kartą diagnozuota liga, o vaisto skyrimo patirties jaunesniems kaip 6 metų vaikams, kuriems nepadaeda anksčiau vartoti vaistai nuo LML, yra nedaug.

Kai kurių vaikų ir paauglių, vartojančių Nilotinib Accord, augimas gali būti lėtesnis nei įprasta. Todėl gydytojas tikrins augimą įprastų vizitų metu.

### **Kiti vaistai ir Nilotinib Accord**

Nilotinib Accord gali sąveikauti su kai kuriais kitais vaistais.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai ypač svarbu, jei vartojate:

- vaistų nuo aritmijos, vartojamų sutrikusiam širdies ritmui gydyti;
- chlorokvino, halofantrino, klaritromicino, haloperidolio, metadono, moksifloksacino – vaistų, kurie gali sukelti nepageidaujamą poveikį širdies elektroaktyvumui;
- ketokonazolo, itakonazolo, vorikonazolo, klaritromicino, telitromicino – infekcijoms gydyti vartojamų vaistų;
- ritonaviro – proteinazių inhibitorių grupės vaisto, vartojamo nuo ŽIV;
- karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino – vartojamų epilepsijai gydyti;
- rifampicino – vartojamo tuberkuliozei gydyti;
- jonažolės (taip pat vadinamos *Hypericum perforatum*) preparatų – augalinių preparatų, vartojamų depresijai ir kitoms būklėms gydyti;
- midazolamo – vartojamo nerimui šalinti prieš chirurginę operaciją;
- alfentanilio ar fentanilio – vartojamų skausmui malšinti ir kaip raminamųjų prieš operaciją ar medicininės procedūras arba jų metu;
- ciklosporino, sirolimuzo ir takrolimuzo – vaistų, kurie slopina apsaugines organizmo savybes kovojant su infekcijomis ir dažnai vartojami siekiant apsaugoti nuo persodintų organų (pavyzdžiui, kepenų, širdies ar inksto) atmetimo;
- dihidroergotamino ar ergotamino – vartojamų demencijai gydyti;
- lovastatino, simvastatino – vartojamų padidėjusiam riebalų kiekiui kraujyje gydyti;
- varfarino – vartojamo sutrikusiam kraujo krešėjimui (pvz., kraujo krešuliams arba trombozei) gydyti;
- astemizolo, terfenadino, cisaprido, pimozido, chinidino, bepridilio ar skalsių alkaloidų (ergotamino, dihidroergotamino).

Šių vaistų reikia vengti vartoti kartu su Nilotinib Accord. Jei Jūs vartojate kurių nors iš šių vaistų, gydytojas gali Jums skirti alternatyvių vaistų.

Jeigu vartojate statiną (tam tikrą vaistą cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti), pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nilotinib Accord, vartojamas kartu su tam tikrais statinais, gali padidinti su statinais susijusių raumenų ligų riziką, o tai retais atvejais gali sukelti sunkų raumenų irimą (rabdomiolizę), galintį pakenkti inkstams.

Be to, prieš pradėdami vartoti Nilotinib Accord pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurių antacidinių vaistų (rėmeniui slopinti skirtų vaistų). Šių vaistų reikia vartoti atskirai nuo Nilotinib Accord:

- H2 receptorių blokatorių, kurie slopina rūgšties susidarymą skrandyje. H2 receptorių blokatorių reikia vartoti maždaug 10 valandų prieš ir maždaug 2 valandas po Nilotinib Accord pavartojimo;
- antacidinių vaistų (pavyzdžiui tokių, kurių sudėtyje yra aliuminio hidroksido, magnio hidroksido ar simetikono), kurie neutralizuoja padidėjusį skrandžio rūgštingumą. Šių antacidinių vaistų reikia vartoti maždaug 2 valandas prieš arba maždaug 2 valandas po Nilotinib Accord pavartojimo.

**Jeigu Jūs jau vartojate Nilotinib Accord** ir Jums paskiriama naujų iki tol kartu su Nilotinib Accord nevartotų vaistų, apie tai pasakykite savo gydytojui.

#### **Nilotinib Accord vartojimas su maistu ir gėrimais**

**Nilotinib Accord negalima vartoti valgant.** Maistas gali padidinti Nilotinib Accord absorbciją ir todėl gali padidėti Nilotinib Accord kiekis kraujyje iki galimai pavojingo lygio. Negalima gerti greipfrutų sulčių ar valgyti greipfrutų. Tai gali padidinti Nilotinib Accord kiekį kraujyje, galimai iki žalingo lygio.

#### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- **Nilotinib Accord nerekomenduojama vartoti nėštumo metu**, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jeigu esate ar manote, kad galite būti nėščia, apie tai pasakykite gydytojui, kuris rekomenduos, ar galite vartoti šio vaisto nėštumo metu.
- Vartojant Nilotinib Accord, **galinčioms pastoti moterims** rekomenduojama naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones ir dvi savaites po gydymo pabaigos.
- Nilotinib Accord vartojimo metu ir 2 savaites po paskutinės dozės pavartojimo, **žindyti nerekomenduojama**. Jei žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jei pavartojus šio vaisto, Jums pasireiškia gebėjimą saugiai vairuoti ir valdyti mechanizmus galinčių įtakoti šalutinių reiškinių (pvz., galvos svaigimas ar neryškus matymas), Jums reikia vengti atlikti šiuos veiksmus tol, kol minėti reiškiniai neišnyks.

#### **Nilotinib Accord sudėtyje yra laktozės (monohidrato pavidalu)**

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (taip pat vadinamos pieno cukrumi). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

#### **Nilotinib Accord sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto vienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

#### **Nilotinib Accord sudėtyje yra kalio**

Šio vaisto vienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

#### **Nilotinib Accord sudėtyje yra alura raudonojo AC**

Šio vaisto sudėtyje yra alura raudonojo AC, kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

### 3. Kaip vartoti Nilotinib Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### Kokį Nilotinib Accord kiekį vartoti

##### Vartojimas suaugusiesiems

- **Pacientams, kuriems LML diagnozuota pirmą kartą:** rekomenduojama dozė yra 600 mg per parą. Ši dozė pasiekama vartojant po dvi 150 mg kietąsias kapsules du kartus per parą.
- **Pacientams, kuriems nepadeda anksčiau vartoti vaistai nuo LML:** rekomenduojama dozė yra 800 mg per parą. Ši dozė pasiekama geriant po dvi 200 mg kietąsias kapsules du kartus per parą.

##### Vartojimas vaikams ir paaugliams

- Jūsų vaikui skiriama vaisto dozė priklausys nuo Jūsų vaiko kūno svorio ir ūgio. Gydytojas apskaičiuos reikiamą dozę ir pasakys Jums, kaip ir kiek Nilotinib Accord kapsulių reikia duoti vaikui. Bendroji paros dozė, kurią duosite savo vaikui, negali viršyti 800 mg.

Gydytojas, atsižvelgdamas į Jūsų reakciją į gydymą, gali skirti mažesnę dozę.

#### Senyviems asmenims (65 metų ir vyresniems)

65 metų ir vyresniems asmenims Nilotinib Accord galima vartoti tokiomis pačiomis dozėmis kaip ir suaugusiesiems.

#### Kada vartoti Nilotinib Accord

Kietąsias kapsules vartoti:

- du kartus per parą (maždaug kas 12 valandų);
- praėjus mažiausiai 2 valandoms po valgio;
- išgėrus vaisto, mažiausiai vieną valandą negalima valgyti jokio maisto.

Jeigu kiltų klausimų dėl to, kada vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Nilotinib Accord vartojimas kasdien tuo pačiu metu padės nepamiršti laiku išgerti kietųjų kapsulių.

#### Kaip vartoti Nilotinib Accord

- Kietąsias kapsules nurykite nepažeistas užgerdami vandeniu.
- Kartu su kietosiomis kapsulėmis negalima valgyti jokio maisto.
- Neatidarykite kietųjų kapsulių, nebent negalite jų nuryti. Atidarę, kiekvienos kietosios kapsulės turinį galite išmaišyti **viename** arbatiniame šaukštelyje obuolių tyrės (trintų obuolių), kurią turite nedelsiant suvartoti. Negalima naudoti daugiau kaip vieną arbatinį šaukštelį obuolių tyrės kiekvienai kietajai kapsulei ar kitokį maistą nei obuolių tyrę.

#### Kaip ilgai vartoti Nilotinib Accord

Nilotinib Accord vartokite kasdien tol, kol gydytojas nurodo tai daryti. Tai ilgalaikis gydymas.

Gydytojas reguliariai stebės Jūsų būklę, kad įsitikintų, jog vaistas tinkamai veikia.

Gydytojas remdamasis specifiniais kriterijais gali nuspręsti nutraukti Jūsų gydymą Nilotinib Accord.

Jeigu kiltų klausimų dėl to, kaip ilgai vartoti Nilotinib Accord, kreipkitės į gydytoją.

#### Ką daryti pavartojus per didelę Nilotinib Accord dozę?

Jei pavartojote per didelę Nilotinib Accord dozę arba kas nors kitas atsitiktinai išgėrė kietųjų kapsulių, nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba į ligoninę. Kartu su savimi pasiimkite kietųjų kapsulių pakuotę ir šį pakuotės lapelį. Tokiais atvejais gali prireikti medicininės pagalbos.

#### Pamiršus pavartoti Nilotinib Accord

Jei pamiršote išgerti vaisto dozę, kitą dozę gerkite įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą kietąją kapsulę.

### **Nustojus vartoti Nilotinib Accord**

Nenustokite vartoti šio vaisto tol, kol gydytojas nenurodys baigti gydymo. Nilotinib Accord vartojimo nutraukimas be gydytojo nurodymo gali sukelti Jūsų ligos pablogėjimą, kuris gali turėti gyvybei pavojingų pasekmių. Jei Jūs svarstote apie Nilotinib Accord vartojimo nutraukimą, būtinai pasitarkite su gydytoju, slaugytoju ir (arba) vaistininku.

### **Jeigu gydytojas Jums rekomenduoja nutraukti gydymą Nilotinib Accord**

Gydytojas reguliariai įvertins Jums skiriamą gydymą, paskirdamas atlikti specifinius diagnostinius tyrimus, ir nuspręs, ar Jums reikia tęsti šio vaisto vartojimą. Jeigu gydytojas Jums nurodys nutraukti Nilotinib Accord vartojimą, gydytojas ir toliau atidžiai stebės LML būklę prieš gydymo Nilotinib Accord nutraukimą, jo metu ir po to. Gydytojas gali Jums pasakyti vėl atnaujinti Nilotinib Accord vartojimą, jeigu Jūsų būklė rodys, jog tai būtina.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir vis kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Daugelis šalutinių reiškinių yra lengvi ar vidutinio sunkumo, paprastai jie išnyksta praėjus keletui dienų ar keletui gydymo savaitių.

### **Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs.**

- raumenų ir kaulų skausmo požymiai: sąnarių ir raumenų skausmas;
- širdies sutrikimų požymiai: krūtinės skausmas ar diskomfortas, padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis, nereguliarus širdies ritmas (dažnas ar retas), širdies tvinkسėjimas (greito širdies plakimo pojūtis), alpimas, lūpų, liežuvio ar odos pamėlimas;
- arterijų užsikimšimo požymiai: skausmas, diskomfortas, kojų raumenų silpnumas ar mėšlungis, kuris gali būti susijęs su sumažėjusiu kraujo pratekėjimu; opos ant kojų ar rankų, kurios užgyja lėtai arba nepilnai ir lieka pastebimi kojų ar rankų spalvos (mėlynumas ar blyškumas) ar temperatūros (šaltumas) pakitimai; šie simptomai gali būti pažeistos galūnės (kojos ar rankos) ir pirštų (kojų ar rankų);
- skydliaukės nepakankamumo požymiai: svorio augimas, nuovargis, plaukų slinkimas, raumenų silpnumas, šalčio pojūtis;
- skydliaukės padidėjimo požymiai: greitas širdies plakimas, išverstos akys; svorio kritimas; priekinės kaklo dalies patinimas;
- inkstų ar šlapimo takų sutrikimo požymiai: troškulys, odos sausumas, dirglumas, tamsios spalvos šlapimas, sumažėjęs šlapimo kiekis, pasunkėjęs ar skausmingas šlapinimasis, nenumaldomas noras šlapintis, kraujas šlapime, neįprasta šlapimo spalva;
- padidėjusios gliukozės koncentracijos kraujyje požymiai: labai didelis troškulys, padidėjęs šlapimo kiekis, padidėjęs apetitas ir mažėjantis kūno svoris, nuovargis;
- galvos svaigimo požymiai: svaigulys ar supimo pojūtis;
- pankreatito požymiai: sunkūs viršutinės (vidurinės ar kairės dalies) pilvo dalies skausmai;
- odos sutrikimų požymiai: skausmingi raudoni gumbai, odos skausmas, paraudusi oda, lupimasis ar pūslelinės;
- skysčio susilaikymo požymiai: greitai didėjantis kūno svoris, rankų, kulkšnių, pėdų ar veido patinimas;
- migrenos požymiai: stiprus galvos skausmas, dažnai lydymas pykinimo, vėmimo ir jautrumo šviesai;
- kraujo sutrikimų požymiai: karščiavimas, lengvai atsirandančios mėlynės ar neaiškios kilmės kraujavimas, sunkios ar dažnos infekcijos, nepaaiškinamas silpnumas;
- venoje susidariusio krešulio požymiai: vienos kūno dalies patinimas ar skausmas;
- nervų sistemos sutrikimų požymiai: galūnių ar veido silpnumas ar paralyžius, sutrikusi kalba, stiprus galvos skausmas, nesamų daiktų matymas, jautimas ar girdėjimas, regos pokyčiai, sąmonės netekimas, sumišimas, sutrikusi orientacija, drebulys, dilgčiojimo pojūtis, pirštų ir kojų skausmas arba tirpimas;

- plaučių sutrikimų požymiai: pasunkėjęs ar skausmingas kvėpavimas, kosulys, švokštimas su karščiavimu arba be jo, pėdų ar kojų patinimas;
- virškinimo trakto sutrikimų požymiai: pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas krauju, išmatos su krauju, užkietėję viduriai, rėmuo, skrandžio rūgšties refluksas, išpūstas pilvas;
- kepenų sutrikimų požymiai: odos ir akių gelta, pykinimas, apetito stoka, tamsios spalvos šlapimas;
- kepenų infekcija: hepatito B infekcijos atsinaujinimas (reaktyvacija), jeigu praeityje Jums buvo diagnozuotas hepatitas B;
- akių sutrikimų požymiai: regos pokyčiai, kaip neryškus matymas, matomi šviesos spinduliai, apakimas, kraujas akyje, akių skausmas, paraudimas, niežėjimas ar sudirgimas, akies sausumas, akių vokų patinimas ar niežėjimas;
- elektrolitų pusiausvyros sutrikimo požymiai: pykinimas, oro trūkumas, nereguliarus širdies ritmas, drumstas šlapimas, nuovargis ir (arba) sąnarių diskomfortas, susijęs su pablogėjusiais kraujo tyrimų rezultatais (tokiais kaip didelis kalio, šlapimo rūgšties ir fosforo kiekis, ir mažas kalcio kiekis kraujyje).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote bet kurį iš aukščiau išvardytų šalutinių poveikių.

**Kai kurių šalutinių reiškinių pasireiškia labai dažnai** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viduriavimas;
- galvos skausmas;
- energijos stoka;
- raumenų skausmas;
- niežulys, išbėrimas;
- pykinimas;
- užkietėję viduriai;
- vėmimas;
- plaukų slinkimas;
- galūnių skausmas, kaulų skausmas ir nugaros skausmas, pasireiškiantys nutraukus gydymą Nilotinib Accord;
- sulėtėjęs vaikų ir paauglių augimas;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, įskaitant gerklės skausmą ir slogą ar užgulusią nosį, čiaudulį;
- žemas kraujo kūnelių skaičius kraujyje (leukocitų, eritrocitų, trombocitų) ar hemoglobino;
- aukštas lipazės kiekis kraujyje (kasos funkcija);
- aukštas bilirubino kiekis kraujyje (kepenų funkcija);
- aukštas alanino aminotransferazių kiekis kraujyje (kepenų fermentų).

**Kai kurių šalutinių reiškinių pasireiškia dažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- plaučių uždegimas;
- pilvo skausmas, nemalonus skrandžio pojūtis pavalgis, vidurių pūtimas, pilvo padidėjimas ar pūtimas;
- kaulų skausmas, raumenų spazmai;
- skausmas (įskaitant kaklo skausmą);
- odos sausumas, spuogai, sumažėjęs odos jautrumas;
- sumažėjęs arba padidėjęs kūno svoris;
- nemiga, depresija, nerimas;
- naktinis prakaitavimas, sustiprėjęs prakaitavimas;
- bendras negalavimas;
- kraujavimas iš nosies;
- podagros požymiai: sąnarių skausmingumas ir patinimas;
- negalėjimas pasiekti ar išlaikyti erekcijos;
- į gripą panašūs simptomai;
- gerklės skausmas;
- bronchitas;
- ausų skausmas, girdimas triukšmas (pvz., skambėjimas, dūzgimas) ausyse, kurie neturi išorinio šaltinio (taip pat vadinamas spengimu ausyse [ūžesiu]);

- hemorojus;
- sunkios mėnesinės;
- plaukų folikulų niežėjimas;
- burnos ar makšties pienligė;
- konjunktyvito požymiai: išskyros iš akies su niežėjimu, paraudimu ir patinimu;
- akių dirglumas, akių paraudimas;
- hipertenzijos požymiai: padidėjęs kraujospūdis, galvos skausmas, svaigulys;
- paraudimas;
- periferinių arterijų okliuzinės ligos požymiai: skausmas, diskomfortas, kojų raumenų silpnumas ar mėšlungis, kuris gali būti susijęs su sumažėjusiu kraujo pratekėjimu; opos ant kojų ar rankų, kurios užgyja lėtai arba nepilnai ir lieka pastebimi kojų ar rankų spalvos (mėlynumas ar blyškumas) ar temperatūros (šaltumas) pakitimai; šie simptomai gali būti pažeistos galūnės (kojos ar rankos) ir pirštų (kojų ar rankų) arterijų užsikimšimo požymiai);
- oro trūkumas (taip pat vadinamas dusuliu);
- burnos opos su dantenų uždegimu (taip pat vadinamos stomatitu);
- aukštas amilazės kiekis kraujyje (kasos funkcija);
- aukštas kreatinino kiekis kraujyje (inkstų funkcija);
- didelis šarminė fosfatazė ar kreatinfosfokinazė kiekis kraujyje;
- didelis aspartato aminotransferazės (kepenų fermentų) kiekis kraujyje;
- didelis gama glutamilo transferazės (kepenų fermentų) kiekis kraujyje;
- leukopenijos ar neutropenijos požymiai: mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius kraujyje;
- padidėjęs trombocitų ar baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- mažas magnio, kalio, natrio, kalcio ar fosforo kiekis kraujyje;
- padidėjęs kalio, kalcio ar fosforo kiekis kraujyje;
- didelis riebalų kiekis kraujyje (įskaitant cholesterolį);
- didelis šlapimo rūgšties kiekis kraujyje.

**Kai kurie šalutiniai reiškiniai pasireiškia nedažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- alergija (padidėjęs jautrumas vaistui Nilotinib Accord);
- burnos sausumas;
- krūties skausmas;
- skausmas ar diskomfortas šone;
- padidėjęs apetitas;
- padidėjusios krūtys vyrams;
- herpes viruso infekcija;
- raumenų ar sąnarių sustingimas, sąnarių patinimas;
- pasikeitusios kūno temperatūros pojūtis (įskaitant karščio pojūtį ir šalčio pojūtį);
- skonio pojūčio sutrikimas;
- dažnas šlapinimasis;
- skrandžio gleivinės uždegimo požymiai: pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo padidėjimas ar pūtimas;
- atminties netekimas;
- odos cistos, odos suplonėjimas ar susitraukimas, poodinio sluoksnio sustorėjimas, odos spalvos pokytis;
- psoriazės požymiai: raudonos ar sidabrinės spalvos sustorėjusios odos sritys;
- padidėjęs odos jautrumas šviesai;
- sutrikusi klausa;
- sąnarių uždegimas;
- šlapimo nesulaikymas;
- žarnyno uždegimas (taip pat vadinamas enterokolitu);
- išangės srities abscesas;
- spenelių patinimas;
- neramių kojų sindromo simptomai (nenumaldomas potraukis judinti kurią nors kūno dalį, paprastai koją, lydimas nemalonių pojūčių);
- sepsio požymiai: gripas, krūtinės skausmas, padažnėjęs ar padidėjęs širdies susitraukimų dažnis, dusulys arba dažnas kvėpavimas;
- odos infekcija (poodinis abscesas);

- odos karpas;
- tam tikrų tipų baltųjų kraujo kūnelių (vadinamų eozinofilų) skaičiaus padidėjimas;
- limfopenijos požymiai: mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- padidėjęs parathormono kiekis kraujyje (kalcio ir fosforo koncentraciją reguliuojančio hormono);
- didelis laktatdehidrogenazės (fermento) kiekis kraujyje;
- mažo cukraus kiekio kraujyje požymiai: pykinimas, prakaitavimas, silpnumas, galvos svaigimas, drebulys, galvos skausmas;
- dehidratacija;
- nenormalus riebalų kiekis kraujyje;
- nevalingas drebulys (taip pat vadinamas tremoru);
- sunkumas susikaupti;
- nemalonus ir nenormalus pojūtis prisilietus (taip pat vadinamas dizestezija);
- nuovargis (taip pat vadinamas nuovargimu);
- rankų ir kojų pirštų tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis (taip pat vadinamas periferine neuropatija);
- bet kurio veido raumens paralyžius;
- raudona dėmė akies baltyme, atsiradusi dėl pažeistų kraujagyslių (taip pat vadinama junginės hemoragija);
- kraujavimas į akis (taip pat vadinamas akies hemoragija);
- akies sudirgimas;
- širdies priepuolio požymiai (taip pat vadinami miokardo infarktu): staigus ir gniuždantis krūtinės skausmas, nuovargis, nereguliarus širdies plakimas;
- širdies užesio požymiai: nuovargis, diskomfortas krūtinėje, galvos svaigimas, krūtinės skausmas, širdies tvinksėjimas;
- grybelinė pėdų infekcija;
- širdies nepakankamumo požymiai: dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas gulint, pėdų ar kojų patinimas;
- skausmas už krūtinkaulio (taip pat vadinamas perikarditu);
- hipertenzinės krizės požymiai: stiprus galvos skausmas, svaigulys, pykinimas;
- kojų skausmas ir silpnumas, atsirandantis vaikščiojant (taip pat vadinamas protarpiniu šlubavimu);
- galūnių arterijų susiaurėjimo požymiai: galimas aukštas kraujospūdis, vieno ar abiejų klubų, šlaunų ar blauzdos raumenų mėšlungis po tam tikros veiklos, pvz., ėjimo ar lipimo laiptais, kojų tirpimas ar silpnumas;
- mėlynių atsiradimas (kai nesusižeidėte);
- riebalų sankaupos arterijose, kurios gali sukelti užsikimšimą (taip pat vadinamos ateroskleroze);
- žemo kraujospūdžio požymiai (taip pat vadinami hipotenzija): galvos sukimasis, svaigulys arba alpimas;
- plaučių edemos požymiai: dusulys;
- pleuros efuzijos požymiai: skysčių kaupimasis ertmėje tarp plaučių ir krūtinės sienos (jei sunkus, gali sumažinti širdies gebėjimą pumpuoti kraują), krūtinės skausmas, kosulys, žagsulys, greitas kvėpavimas;
- intersticinės plaučių ligos požymiai: kosulys, pasunkėjęs kvėpavimas, skausmingas kvėpavimas;
- pleuritinio skausmo požymiai: krūtinės skausmas;
- pleurito požymiai: kosulys, skausmingas kvėpavimas;
- užkimęs balsas;
- plautinės hipertenzijos požymiai: padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijose;
- švokštimas;
- jautrūs dantys;
- uždegimo požymiai (taip pat vadinami gingivitu): kraujavimas iš dantenu, jautrios arba padidėjusios dantenos;
- didelis karbamido kiekis kraujyje (inkstų funkcija);
- kraujo baltymų kiekio pokytis (mažas globulinių kiekis arba paraproteino buvimas);
- didelis nekonjuguoto bilirubino kiekis kraujyje;
- didelis troponinų kiekis kraujyje.

**Kai kurie šalutiniai reiškiniai pasireiškia retai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- paraudimas ir (arba) patinimas ir galimas delnų ir padų lupimasis (vadinamas plaštakų-pėdų sindromu);
- karpos burnoje;
- krūtų sukietėjimo ar sustingimo pojūtis;
- skydliaukės uždegimas (taip pat vadinamas tiroiditu);
- pablogėjusi ar prisilėgta nuotaika;
- antrinio hiperparatiroidizmo požymiai: kaulų ir sąnarių skausmas, gausus šlapinimasis, pilvo skausmas, silpnumas, nuovargis;
- smegenų arterijų susiaurėjimo požymiai: abiejų akių dalinis arba visiškas regėjimo praradimas, svaigulys (sukimosi pojūtis), tirpimas ar dilgčiojimas, koordinacijos praradimas, galvos svaigimas arba sumišimas;
- smegenų patinimas (galimas galvos skausmas ir (arba) psichinės būklės pokyčiai);
- optinio neurito požymiai: neryškus matymas, regėjimo praradimas;
- širdies veiklos sutrikimo požymiai (sumažėjusi išstūmimo frakcija): nuovargis, diskomfortas krūtinėje, galvos svaigimas, skausmas, širdies tvinksėjimas;
- sumažėjęs arba padidėjęs insulino (cukraus koncentraciją kraujyje reguliuojančio hormono) kiekis kraujyje;
- sumažėjęs insulino C peptido kiekis kraujyje (kasos funkcija);
- staigi mirtis.

**Toliau išvardijami šalutiniai reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negalima apskaičiuoti pagal turimus duomenis):**

- širdies veiklos sutrikimo požymiai (sutrikusi skilvelių funkcija): dusulys, širdies krūvis ramybės būsenoje, nereguliarus širdies ritmas, diskomfortas krūtinėje, svaigulys, skausmas, širdies tvinksėjimas, gausus šlapinimasis, pėdų, kulkšnių patinimas ir pilvo pūtimas.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Nilotinib Accord**

- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Pastebėjus vaisto pakuotės pažeidimo ar sugadinimo žymių, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Nilotinib Accord sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra nilotinibas.  
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg, 150 mg ir 200 mg nilotinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:  
Kapsulės turinys: laktozė monohidratas, krospovidonas, polisorbatai 80, magnio aliuminio metasilikatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.  
Kapsulės apvalkalas (50 mg ir 150 mg): želatina, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172)  
Kapsulės apvalkalas (200 mg): želatina, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172).

Spaustuviniai dažai (50 mg ir 150 mg): šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis, kalio hidroksidas.  
Spaustuviniai dažai (200 mg): šelakas, propilenglikolis, natrio hidroksidas, titano dioksidas (E171), povidonas, alura raudonasis AC (E129).

Žr. 2 skyrelį „Nilotinib Accord sudėtyje yra laktozės, kalio ir alura raudonojo AC“.

### **Nilotinib Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Nilotinib Accord 50 mg tiekiamas kietųjų kapsulių pavidalu. Kietoji želatinos kapsulė („4“ dydžio) (apytiksliai 14 mm ilgio) su raudonu nepermatomu dangteliu ir šviesiai geltonu nepermatomu korpusu, su juodo rašalo užrašu „SML“ ant dangtelio ir „39“ ant korpuso; kapsulės viduje yra balkšvi ar pilki granuluoti milteliai.

Nilotinib Accord 150 mg tiekiamas kietųjų kapsulių pavidalu. Kietoji želatinos kapsulė („1“ dydžio) (apytiksliai 19 mm ilgio) su raudonu nepermatomu dangteliu ir raudonu nepermatomu korpusu, su juodo rašalo užrašu „SML“ ant dangtelio ir „26“ ant korpuso; kapsulės viduje yra balkšvi ar pilki granuluoti milteliai.

Nilotinib Accord 200 mg tiekiamas kietųjų kapsulių pavidalu. Kietoji želatinos kapsulė („0“ dydžio) (apytiksliai 21 mm ilgio) su šviesiai geltonu nepermatomu dangteliu ir šviesiai geltonu nepermatomu korpusu, su juodo rašalo užrašu „SML“ ant dangtelio ir „27“ ant korpuso; kapsulės viduje yra balkšvi ar pilki granuluoti milteliai.

Nilotinib Accord 50 mg kietosios kapsulės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 40 kietųjų kapsulių ir sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 120 kietųjų kapsulių (3 dėžutės po 40 kietųjų kapsulių) arba perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse po 40 × 1 kietųjų kapsulių ir sudėtinėse pakuotėse po 120 × 1 kietųjų kapsulių (3 dėžutės po 40 × 1 kietųjų kapsulių).

Nilotinib Accord 150 mg ir 200 mg kietosios kapsulės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 28 arba 40 kietųjų kapsulių ir sudėtinėse pakuotėse po 112 kietųjų kapsulių (4 dėžutės po 28 kietąsias kapsules), 120 kietųjų kapsulių (3 dėžutės po 40 kietųjų kapsulių) arba 392 kietosios kapsulės (14 dėžučių po 28 kietąsias kapsules), arba perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse po 28 × 1 arba 40 × 1 kietųjų kapsulių ir sudėtinėse pakuotėse po 112 × 1 kietųjų kapsulių (4 dėžutės po 28 × 1 kietąsias kapsules), 120 × 1 kietųjų kapsulių (3 dėžutės po 40 × 1 kietųjų kapsulių) arba 392 × 1 kietosios kapsulės (14 dėžučių po 28 × 1 kietąsias kapsules).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas ir gamintojas**

#### Registruotojas

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

#### Gamintojas

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

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

APIS Labor GmbH  
Resslstraße 9  
9065 Ebenthal in Kärnten, Austrija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu/>.