

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilotinib Accord 50 mg cietās kapsulas
Nilotinib Accord 150 mg cietās kapsulas
Nilotinib Accord 200 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Nilotinib Accord 50 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 50 mg nilotiniba (*nilotinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viena cietā kapsula satur aptuveni 40 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Nilotinib Accord 150 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 150 mg nilotiniba (*nilotinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur aptuveni 120 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Nilotinib Accord 200 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 200 mg nilotiniba (*nilotinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur aptuveni 160 mg laktozes (monohidrāta veidā) un alūra sarkano AC.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Nilotinib Accord 50 mg cietās kapsulas

Cietās, 4. izmēra (aptuveni 14 mm garas) želatīna kapsulas ar sarkanu, necaurspīdīgu vāciņu un gaiši dzeltenu, necaurspīdīgu korpusu ar melnu uzrakstu „SML” uz vāciņa un „39” uz korpusa, satur gandrīz baltu vai pelēku granulētu pulveri.

Nilotinib Accord 150 mg cietās kapsulas

Cietās, 1. izmēra (aptuveni 19 mm garas) želatīna kapsulas ar sarkanu, necaurspīdīgu vāciņu un sarkanu, necaurspīdīgu korpusu ar melnu uzrakstu „SML” uz vāciņa un „26” uz korpusa, satur gandrīz baltu vai pelēku granulētu pulveri.

Nilotinib Accord 200 mg cietās kapsulas

Cietās, 0. izmēra (aptuveni 21 mm garas) želatīna kapsulas ar gaiši dzeltenu, necaurspīdīgu vāciņu un gaiši dzeltenu, necaurspīdīgu korpusu ar sarkanu uzrakstu „SML” uz vāciņa un „27” uz korpusa, satur gandrīz baltu vai pelēku granulētu pulveri.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nilotinib Accord indicēts:

- pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem nesen diagnosticētas Filadelfijas hromosomas pozitīvas hroniskas mieloleikozes hroniskā fāzē (HML-HF) ārstēšanai;
- pieaugušiem pacientiem Filadelfijas hromosomas pozitīvas HML hroniskā fāzē (HML-HF) un akcelerācijas fāzē (HML-AF) ārstēšanai ar rezistenci pret iepriekšēju terapiju, to vidū ar imatinibu, vai šīs terapijas nepanesību. Dati par lietošanas efektivitāti pacientiem ar HML blastu krīzi (HML-BK) nav pieejami;
- pediatrikiem pacientiem Filadelfijas hromosomas pozitīvas HML hroniskā fāzē (HML-HF) ārstēšanai ar rezistenci pret iepriekšēju terapiju, to vidū ar imatinibu, vai šīs terapijas nepanesību.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk ārstam, kuram ir pieredze HML pacientu diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr novēro klīnisku ieguvumu vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Ja pacients ir aizmirsis iedzert devu, papildu devu nedrīkst lietot – jālieto parastā parakstītā nākamā deva.

Pieaugušiem pacientiem ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu HML

Ieteicamā deva ir:

- 300 mg divas reizes dienā pacientiem ar nesen diagnosticētu HML hroniskā fāzē;
- 400 mg divas reizes dienā pacientiem ar HML hroniskā vai akcelerācijas fāzē un rezistenci pret iepriekšēju terapiju vai šīs terapijas nepanesību.

Pediatrikiem pacientiem ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu HML

Pediatrikiem pacientiem dozēšana ir individuāla un balstās uz ķermeņa virsmas laukumu (mg/m^2). Ieteicamā nilotiniba deva ir $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ divas reizes dienā, noapaļojot līdz tuvākajai 50 mg devai (maksimālai vienreizējai devai 400 mg) (skatīt 1. tabulu). Var apvienot dažādu stiprumu nilotiniba cietās kapsulas, lai sasniegtu vēlamu devu.

Nav pieredzes ar pediatriko pacientu, kas jaunāki par 2 gadiem, ārstēšanu. Nav datu par pirmreizēji diagnosticētiem pediatrikiem pacientiem līdz 10 gadu vecumam un dati par bērniem līdz 6 gadu vecumam, kas ir rezistenti pret imatinibu vai arī to nepanes, ir ierobežoti.

1. tabula Nilotiniba 230 mg/m² divas reizes dienā dozēšanas shēma pediatriem pacientiem

Ķermeņa virsmas laukums (ĶVL)	Deva mg (divas reizes dienā)
Līdz 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥1,64 m ²	400 mg

Pieaugušie pacienti ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu hronisku mieloleikozi (HML) hroniskā fāzē, kuri ārstēti ar nilotinibu kā pirmās izvēles terapiju un kuri sasnieguši stabilu pilnīgu molekulārās atbildes reakciju (MR4.5)

Ārstēšanas pārtraukšanu var apsvērt atbilstošiem pieaugušiem pacientiem ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph⁺) HML hroniskā fāzē, kuriem, ārstējoties ar nilotinibu 300 mg divas reizes dienā vismaz 3 gadus, tieši pirms ārstēšanas pārtraukšanas vismaz vienu gadu ir bijusi stabila pilnīga molekulārā atbildes reakcija. Nilotiniba terapijas pārtraukšana jā sāk ārstam, kuram ir pieredze HML pacientu ārstēšanā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Atbilstošiem pacientiem, kuri pārtrauc ārstēšanu ar nilotinibu, BCR-ABL kopiju daudzuma līmenis un pilna asins aina ar leukocitāro formulu jākontrolē katru mēnesi pirmajā gadā, ik 6 nedēļas otrajā gadā, un turpmāk ik pēc 12 nedēļām. BCR-ABL kopiju daudzuma līmenis jākontrolē, izmantojot kvantitatīvos diagnostiskos testus, kas apstiprināti molekulārās atbildes reakcijas noteikšanai starptautiskā skalā (*International Scale – IS*) un kuru jutība ir vismaz MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS).

Pacientiem, kuriem no terapijas brīvajā fāzē MR4.0 zūd (MR4=BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS), bet MMR saglabājas (MMR=BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS), BCR-ABL kopiju daudzuma līmenis jākontrolē ik pēc 2 nedēļām, kamēr BCR-ABL kopiju daudzuma līmenis atgriežas diapazonā starp MR4 un MR4.5.

Pacienti, kuriem BCR-ABL kopiju daudzuma līmenis saglabājas diapazonā starp MMR un MR4 vismaz 4 secīgos mērījumos, var atgriezties pie sākotnējās uzraudzības shēmas.

Pacientiem, kuriem zūd MMR no terapijas brīvajā fāzē, jāatsāk ārstēšana 4 nedēļu laikā no brīža, kad uz zināts par remisijas izzušanu. Nilotiniba terapiju jāatsāk ar 300 mg divas reizes dienā vai ar samazinātu devu – 400 mg vienu reizi dienā, ja pirms terapijas pārtraukšanas pacientam ir bijusi devas samazināšana. Pacientiem, kuri atsāk ārstēšanu ar nilotinibu, BCR-ABL kopiju daudzuma līmenis jākontrolē katru mēnesi līdz MMR atjaunojas un turpmāk ik pēc 12 nedēļām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieaugušie pacienti ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu hronisku mieloleikozi (HML) hroniskā fāzē, kuri sasnieguši stabilu pilnīgu molekulārās atbildes reakciju (MR4.5), lietojot nilotinibu pēc iepriekš saņemtas imatiniba terapijas

Ārstēšanas pārtraukšanu var apsvērt atbilstošiem pieaugušiem pacientiem ar nesen diagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph⁺) HML hroniskā fāzē, kuriem, ārstējoties ar nilotinibu vismaz 3 gadus, tieši pirms ārstēšanas pārtraukšanas vismaz vienu gadu ir bijusi stabila pilnīga molekulārā atbildes reakcija. Nilotiniba terapijas pārtraukšana jā sāk ārstam, kuram ir pieredze HML pacientu ārstēšanā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Atbilstošiem pacientiem, kuri pārtrauc ārstēšanu ar nilotinibu, BCR-ABL kopiju daudzuma līmenis un pilna asins aina ar leukocitāro formulu jākontrolē katru mēnesi pirmajā gadā, ik 6 nedēļas otrajā gadā, un turpmāk ik pēc 12 nedēļām. BCR-ABL kopiju daudzuma līmenis jākontrolē, izmantojot

kvantitatīvos diagnostiskos testus, kas apstiprināti molekulārās atbildes reakcijas noteikšanai starptautiskā skalā (*International Scale – IS*) un kuru jutība ir vismaz MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS).

Pacientiem, kuriem apstiprināts MR4 (MR4= BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) zudums no terapijas brīvajā fāzē (divi secīgi mērījumi ar vismaz 4 nedēļu intervālu uzrāda MR4 zudumu) vai molekulārās atbildes reakcijas (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) zudums, jāatsāk ārstēšana 4 nedēļu laikā no brīža, kad uzziņāts par remisijas izzušanu. Nilotiniba terapiju jāatsāk ar 300 mg vai 400 mg divas reizes dienā. Pacientiem, kuri atsāk ārstēšanu ar nilotinibu, BCR-ABL kopiju daudzuma līmenis jākontrolē katru mēnesi līdz atjaunojas iepriekšējais MMR vai MR4 līmenis un turpmāk ik pēc 12 nedēļām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana vai korekcija

Hematoloģiskas toksicitātes (neitropēnijas, trombocitopēnijas) gadījumā, kas nav saistīta ar esošo leikozī, nilotiniba lietošana iespējams uz laiku jāpārtrauc un/vai jāsamazina deva (skatīt 2. tabulu).

2. tabula Devas pielāgošana neitropēnijas un trombocitopēnijas gadījumā

Pieaugušie pacienti ar nesen diagnosticētu HML hroniskā fāzē, lietojot 300 mg divas reizes dienā, un HML hroniskā fāzē ar rezistenci vai nepanesību pret imatinibu, lietojot 400 mg divreiz dienā	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits $<50 \times 10^9/l$	1. Ārstēšana ar nilotinibu jāpārtrauc un jāpārbauda asinsaina. 2. Ārstēšanu drīkst atsākt 2 nedēļu laikā iepriekšējā devā, ja ANC $>1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $>50 \times 10^9/l$. 3. Ja asins šūnu skaits vēl arvien ir mazs, var būt nepieciešama devas samazināšana līdz 400 mg reizi dienā.
Pieaugušie pacienti ar HML akcelerācijas fāzē ar rezistenci vai nepanesību pret imatinibu, lietojot 400 mg divreiz dienā	ANC* $<0,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits $<10 \times 10^9/l$	1. Ārstēšana ar nilotinibu jāpārtrauc un jāpārbauda asinsaina. 2. Ārstēšanu drīkst atsākt 2 nedēļu laikā iepriekšējā devā, ja ANC $>1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $>20 \times 10^9/l$. 3. Ja asins šūnu skaits vēl arvien ir mazs, var būt nepieciešama devas samazināšana līdz 400 mg reizi dienā.
Pediatriiskie pacienti ar nesen diagnosticētu HML hroniskā fāzē, lietojot 230 mg/m ² divas reizes dienā un HML hroniskā fāzē ar rezistenti vai nepanesību pret imatinibu, lietojot 230 mg/m ² divas reizes dienā	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits $<50 \times 10^9/l$	1. Ārstēšana ar nilotinibu jāpārtrauc un jāpārbauda asinsaina. 2. Ārstēšanu drīkst atsākt 2 nedēļu laikā iepriekšējā devā, ja ANC $>1,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $>75 \times 10^9/l$. 3. Ja asins šūnu skaits vēl arvien ir mazs, var būt nepieciešama devas samazināšana līdz 230 mg/m² vienu reizi dienā. 4. Ja notikums rodas pēc devas samazināšanas, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

*ANC (*absolute neutrophil count*) = absolūtais neitrofilu skaits

Ja attīstās klīniski nozīmīga vidēji smaga vai smaga nehematoloģiska toksicitāte, zāļu lietošana ir jāpārtrauc un pacienti jānovēro un atbilstoši jāārstē. Ja iepriekšējā deva pieaugušiem pacientiem ar nesen diagnosticētu HML hroniskā fāzē bija 300 mg divas reizes dienā, vai pieaugušiem pacientiem ar HML hroniskā vai akcelerācijas fāzē ar rezistenci vai nepanesību pret imatinibu – 400 mg divas reizes dienā, vai pediatriiskiem pacientiem 230 mg/m² divas reizes dienā, dozēšanu var atsākt ar 400 mg devu

vienu reizi dienā pieaugušiem pacientiem un 230 mg/m² vienu reizi dienā - pediatriem pacientiem, kad toksicitāte ir izzudusi. Ja iepriekšējā deva bija 400 mg deva vienu reizi dienā pieaugušiem pacientiem un 230 mg/m² - pediatriem pacientiem, ārstēšana ir jāpārtrauc. Ja tas ir klīniski pieņemams, jāapsver atkārtota devas palielināšana, sākumdevu nosakot 300 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem ar nesen diagnosticētu HML hroniskā fāzē vai 400 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem ar HML hroniskā vai akcelerācijas fāzē un rezistenci pret iepriekšēju terapiju vai šīs terapijas nepanesību vai 230 mg/m² divas reizes dienā pediatriem pacientiem.

Paaugstināts lipāzes līmenis serumā: 3./4. pakāpes lipāzes līmeņa paaugstināšanās gadījumā pieaugušiem pacientiem devas jāsamazina līdz 400 mg reizi dienā vai ārstēšana jāpārtrauc. Pediatriem pacientiem ārstēšana jāpārtrauc līdz lipāzes līmeņa paaugstināšanās pakāpe atjaunojas līdz ≤1. pakāpei. Pēc tam, ja iepriekšējā deva bija 230 mg/m² divas reizes dienā, ārstēšanu var atsākt ar 230 mg/m² vienu reizi dienā. Ja iepriekšējā deva bija 230 mg/m² vienu reizi dienā, ārstēšana ir jāpārtrauc. Lipāzes līmenis serumā jāpārbauda katru mēnesi vai pēc klīniskām indikācijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstināts bilirubīna un aknu transamināžu līmenis asinīs: 3./4. pakāpes bilirubīna un aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumā pieaugušiem pacientiem devas jāsamazina līdz 400 mg reizi dienā vai ārstēšana jāpārtrauc. ≥2. pakāpes bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā un ≥3. pakāpes aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumā pediatriem pacientiem ārstēšana jāpārtrauc līdz bilirubīna un aknu transamināžu līmeņu paaugstināšanās pakāpe atgriežas līdz ≤1. pakāpei. Pēc tam, ja iepriekšējā deva bija 230 mg/m² divas reizes dienā, ārstēšanu var atsākt ar 230 mg/m² vienu reizi dienā. Ja iepriekšējā deva bija 230 mg/m² vienu reizi dienā un atlabšana līdz ≤1. pakāpei ir garāka kā 28 dienas, ārstēšana ir jāpārtrauc. Bilirubīna un aknu transamināžu līmenis asinīs jāpārbauda katru mēnesi vai pēc klīniskām indikācijām.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Aptuveni 12% III fāzes klīnisko pētījumu dalībnieku ar nesen diagnosticētu HML hroniskā fāzē un aptuveni 30% II fāzes klīnisko pētījumu dalībnieku ar HML hroniskā vai akcelerācijas fāzē un rezistenci vai nepanesību pret imatinibu bija 65 gadus veci vai vecāki. Salīdzinājumā ar 18-65 gadus veciem pieaugušajiem, pacientiem vecumā ≥65 gadu netika novērotas nozīmīgas drošības un efektivitātes atšķirības.

Nieru darbības traucējumi

Klīniskie pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Nilotinibs un tā metabolīti netiek izvadīti caur nierēm, tāpēc nav paredzams, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem samazināsies kopējais organisma klīrenss.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumiem ir neliela ietekme uz nilotiniba farmakokinētiku. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana. Tomēr, ārstējot pacientus ar aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sirds darbības traucējumi

Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar nekontrolētiem vai klīniski nozīmīgiem sirds darbības traucējumiem (piemēram, nesen pārciestu miokarda infarktu, sastrēguma sirds mazspēju, nestabilu stenokardiju vai klīniski nozīmīgu bradikardiju). Pacientiem ar nozīmīgiem sirds darbības traucējumiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas ar nilotinibu laikā ziņots par holesterīna kopējā līmeņa paaugstināšanos serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lipīdu profili jānosaka pirms ārstēšanas ar nilotinibu uzsākšanas, jākontrolē 3 un 6 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas, un vismaz vienu reizi gadā ilgstošas ārstēšanas laikā.

Ārstēšanas ar nilotinibu laikā ziņots par glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu). Glikozes līmenis asinīs jānosaka pirms ārstēšanas ar nilotinibu uzsākšanas un jākontrolē ārstēšanas laikā.

Pediātriskā populācija

Nilotiniba drošums un efektivitāte ir pierādīti pediātriskiem pacientiem ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu HML hroniskā fāzē vecumā no 2 līdz mazāk kā 18 gadiem (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Nav pieredzes ar pediātriskiem pacientiem līdz 2 gadu vecumam vai pediātriskiem pacientiem ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu HML akcelerācijas fāzē vai blastu krīzē. Nav datu par pirmreizēji diagnosticētiem pediātriskiem pacientiem līdz 10 gadu vecumam un dati par bērniem līdz 6 gadu vecumam, kas ir rezistenti pret imatinibu vai arī to nepanes, ir ierobežoti.

Lietošanas veids

Nilotinib Accord jālieto divreiz dienā ar aptuveni 12 stundu starplaiku, un to nedrīkst lietot kopā ar uzturu. Cietās kapsulas jānorij veselā veidā, uzdzertot ūdeni. 2 stundas pirms devas lietošanas, kā arī vismaz vienu stundu pēc devas lietošanas nedrīkst neko ēst.

Pacientiem, kuri nespēj norīt cietās kapsulas, katras cietās kapsulas saturu var izšķīdināt vienā tējkarotē ābolu mērces (sarīvētu ābolu), un tas jālieto nekavējoties. Nedrīkst lietot vairāk kā vienu tējkaroti ābolu mērces un citus pārtikas produktus, izņemot ābolu mērci (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kaulu smadzeņu nomākums

Ārstēšana ar nilotinibu izraisa (3. un 4. pakāpes pēc Nacionālā vēža institūta Vispārpieņemtajiem toksicitātes kritērijiem) trombocitopēniju, neitropēniju un anēmiju. Biežāk tas rodas imatiniba rezistentiem vai to nepanesošiem HML pacientiem, it īpaši pacientiem ar akcelerācijas fāzes HML. Pirmo 2 mēnešu laikā ik pa divām nedēļām un pēc tam reizi mēnesī vai atbilstoši klīniskajām indikācijām jāpārbauda pilna asinsaina. Kaulu smadzeņu nomākums parasti bija atgriezenisks un ārstējams bez nilotiniba lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Nosakot QT intervālu elektrokardiogrammā konstatēts, ka nilotinibs pieaugušiem un pediātriskiem pacientiem pagarina sirds kambaru repolarizāciju atkarībā no koncentrācijas.

III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar nesen diagnosticētu HML hroniskā fāzē, kuri saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, vidējā pēc laika izlīdzinātā QTcF intervāla pārmaiņa līdzsvara koncentrācijā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli līdzsvara koncentrācijā bija 6 ms. Nevienam dalībniekam nebija QTcF >480 ms. Netika novērota neviena *torsade de pointes* epizode.

II fāzes pētījumā imatiniba rezistentiem un to nepanesošiem HML pacientiem hroniskajā un akcelerācijas fāzē, kuri saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, vidējā pēc laika izlīdzinātā QTcF intervāla pārmaiņa līdzsvara koncentrācijā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 5 un 8 ms. <1% šo pacientu QTcF bija >500 ms. Klīniskajos pētījumos netika novērota neviena *torsade de pointes* epizode.

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kurā kopējā iedarbība bija līdzīga kopējai iedarbībai, kas novērota pacientiem, pēc laika izlīdzinātā vidējā, no placebo atskaitītā QTcF intervāla pārmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija 7 ms (TI ± 4 ms). Nevienam dalībniekam nebija QTcF >450 ms. Turklāt šī pētījuma laikā klīniski nozīmīgas aritmijas netika novērotas. Konkrēti, netika novērota neviena *torsade de pointes* epizode (ne pārejoša, ne ilgstoša).

Nozīmīga QT intervāla pagarināšanās var rasties, ja nilotinibs tiek neatbilstoši lietots kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem un/vai zālēm ar zināmu QT intervāla pagarinājuma potenciālu un/vai

pārtiku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Hipokaliēmija un hipomagniemija var pastiprināt šo efektu. QT intervāla pagarināšanās var pakļaut pacientu letāla iznākuma riskam.

Nilotinibs ir jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir pagarināts QT intervāls vai kuriem ir QTc intervāla pagarināšanās risks, piemēram:

- ar iedzimtu QT intervāla pagarināšanos;
- ar nekontrolētiem vai klīniski nozīmīgiem sirdsdarbības traucējumiem, tai skaitā nesen pārciestu miokarda infarktu, sastrēguma sirds mazspēju, nestabilu stenokardiju vai klīniski nozīmīgu bradikardiju;
- kuri lieto antiaritmiskas zāles vai citas zāles, kas izraisa QT intervāla pagarināšanos.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar nilotinibu un, ja klīniski indicēts, ieteicams rūpīgi izvērtēt ietekmi uz QT intervālu un veikt sākotnēju EKG. Hipokaliēmiju vai hipomagniemiju jākorrigē pirms Nilotiniba lietošanas un ārstēšanas laikā jāveic periodiska pārbaude.

Pēkšņa nāve

Pacientiem ar HML hroniskā (HML-HF) vai akcelerācijas fāzē (HML-AF), kuriem bija imatiniba nepanesamība vai rezistence pret imatinibu un kuriem anamnēzē bijuši sirdsdarbības traucējumi vai nozīmīgi sirdsdarbības traucējumu riska faktori, retos (no 0,1 līdz 1%) gadījumos ziņots par pēkšņu nāvi. Lietošana kopā ar citām zālēm ir saistīta ar mirstības biežuma palielināšanos paralēli diagnosticētā ļaundabīgā audzēja mirstības biežumam. Kā veicinošs faktors var būt sirds kambara repolarizācijas traucējumi. Nav ziņojumu par pēkšņas nāves gadījumiem III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar nesen diagnosticētu HML hroniskā fāzē.

Šķidruma aizture un tūska

III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar nesen diagnosticētu HML retos (no 0,1 līdz 1%) gadījumos novēroja smagu, ar zālēm saistītu šķidruma aizturi, piemēram, izsvīdumu pleiras dobumā, plaušu tūska un izsvīdumu perikardā. Līdzīgi notikumi novēroti pēcreģistrācijas periodā saņemtajos ziņojumos. Negaidīts, straujš pacienta ķermeņa masas pieaugums ir rūpīgi jāizmeklē. Ja ārstēšanas laikā ar nilotinibu attīstās smaga šķidruma aizture, jāizvērtē etioloģija un pacients atbilstoši jāārstē (skatīt 4.2. apakšpunktā norādījumus par nehematoloģiskas toksicitātes kontroli).

Sirds-asinsvadu notikumi

III fāzes randomizētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar nesen diagnosticētu HML ziņots par sirds-asinsvadu notikumiem un tie novēroti arī pēcreģistrācijas periodā saņemtajos ziņojumos. Šajā klīniskajā pētījumā ar vidējo ārstēšanas ilgumu 60,5 mēneši, 3.-4. smaguma pakāpes sirds-asinsvadu notikumi ietvēra: perifēro artēriju oklūziju (1,4% un 1,1%, lietojot attiecīgi 300 mg un 400 mg nilotiniba divas reizes dienā), sirds išēmisko slimību (2,2% un 6,1%, lietojot attiecīgi 300 mg un 400 mg nilotiniba divas reizes dienā), išēmiskus cerebrovaskulārus notikumus (1,1% un 2,2%, lietojot attiecīgi 300 mg un 400 mg nilotiniba divas reizes dienā). Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja rodas sirds-asinsvadu traucējumu akūtas pazīmes vai simptomi, viņiem nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Saskaņā ar standarta vadlīnijām, ārstēšanas laikā ar nilotinibu jāizvērtē pacienta sirds-asinsvadu sistēmas stāvoklis, un jāmonitorē un aktīvi jākontrolē sirds-asinsvadu sistēmas riska faktori. Lai kontrolētu sirds-asinsvadu riska faktorus, jānozīmē atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktā norādījumus par nehematoloģiskas toksicitātes kontroli).

B hepatīta reaktivācija

Pēc tam, kad pacienti, kuri ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji, bija lietojuši BRC-ABL tirozīnkināzes inhibitorus, novēroja šā vīrusa reaktivāciju. Dažos gadījumos iestājās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar nilotinibu, pacienti jātestē uz BHV infekciju. Pacientiem ar pozitīvu B hepatīta vīrusa seroloģiju (tajā skaitā pacientiem ar aktīvu slimību) pirms ārstēšanas uzsākšanas un pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā BHV infekcijas tests ir pozitīvs, jākonsultējas ar aknu slimību un

B hepatīta vīrusa ārstēšanas speciālistiem. Terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas beigšanas BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar nilotinibu, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pieaugušo pacientu ar Ph+ HML hroniskā fāzē, kuri sasnieguši stabilu pilnīgu molekulārās atbildes reakciju, īpaša uzraudzība

Atbilstība ārstēšanas pārtraukšanai

Ārstēšanas pārtraukšanu var apsvērt atbilstošiem pacientiem, kuriem ir apstiprināta tipisko BCR-ABL kopiju - e13a2/b2a2 vai e14a2/b3a2 izpausme. Pacientiem ir jābūt tipiskām BCR-ABL kopijām, lai noteiktu kvantitatīvo BCR-ABL kopiju apjomu, izvērtētu molekulārās atbildes reakcijas apjomu un noteiktu iespējamo molekulārās atbildes reakcijas zudumu pēc terapijas ar nilotinibu pārtraukšanas.

Pacientu, kuri pārtraukuši terapiju, uzraudzība

Pacientiem, kuri atbilst terapijas pārtraukšanai, bieži jākontrolē BCR-ABL kopiju daudzuma līmenis, izmantojot kvantitatīvos diagnostiskos testus, kas apstiprināti molekulārās atbildes reakcijas noteikšanai un kuru jutība ir vismaz MR4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\% \text{ IS}$). BCR-ABL kopiju daudzuma līmenis jānosaka pirms terapijas pārtraukšanas un tās laikā (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Nozīmīgas molekulārās atbildes reakcijas ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\% \text{ IS}$) zudums HML pacientiem, kuri saņēmuši nilotinibu kā pirmās vai otrās izvēles terapiju, vai apstiprināts MR4 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$) zudums (divi secīgi mērījumi ar vismaz 4 nedēļu intervālu uzrāda MR4.0 zudumu) HML pacientiem, kuri saņēmuši nilotinibu kā otrās izvēles terapiju, ir iemesls atsākt ārstēšanu 4 nedēļu laikā no brīža, kad uzziņāts par remisijas izžušanu. Molekulārais recidīvs var rasties no terapijas brīvā fāzē, un dati par ilgtermiņa rezultātiem pagaidām nav pieejami. Tādēļ ir svarīgi bieži kontrolēt BCR-ABL kopiju daudzuma līmeni un pilnu asins ainu ar leukocitāro formulu, lai noteiktu iespējamo remisijas zudumu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuri trīs mēnešu laikā kopš ārstēšanas atsākšanas nesasniedz MMR, jāveic tests BCR-ABL kināzes domēna mutācijas noteikšanai.

Laboratoriskie izmeklējumi un uzraudzība

Lipīdu līmenis asinīs

III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar nesen diagnosticētu HML 1,1% pacientu, kuri saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, novēroja 3.-4. pakāpes holesterīna kopējā līmeņa paaugstināšanos; 3.-4. pakāpes paaugstināšanās netika novērota pacientu grupā, kuri saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lipīdu profili jānosaka pirms ārstēšanas ar nilotinibu uzsākšanas, jākontrolē 3 un 6 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas, un vismaz vienu reizi gadā ilgstošas ārstēšanas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja nepieciešams lietot HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (lipīdu līmeni pazeminošas zāles), pirms ārstēšanas uzsākšanas, lūdz, skatīt 4.5. apakšpunktu, jo daži HMG-CoA reduktāzes inhibitori arī tiek metabolizēti izmantojot CYP3A4 mehānismu.

Glikozes līmenis asinīs

III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar nesen diagnosticētu HML 6,9% un 7,2% pacientu, kuri saņēma attiecīgi 400 mg nilotiniba divas reizes dienā un 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, novēroja 3.-4. pakāpes glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs. Ir ieteicams kontrolēt glikozes līmeni asinīs pirms ārstēšanas ar nilotinibu uzsākšanas un, ja klīniski indicēts, arī ārstēšanas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pārbaūžu rezultāti attaisno terapiju, ārstiem jāievēro lokālie prakses standarti un ārstēšanas vadlīnijas.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Jāizvairās no nilotiniba lietošanas kopā ar līdzekļiem, kas ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori (pie tiem

pieder, bet ne tikai, ketokonazols, itraconazols, vorikonazols, klaritromicīns, telitromicīns, ritonavīrs). Ja nepieciešama ārstēšana ar kādu no šiem līdzekļiem, ieteicams pārtraukt terapiju ar nilotinibu, ja tas ir iespējams (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja īslaicīga ārstēšanas pārtraukšana nav iespējama, nepieciešama rūpīga pacienta novērošana, vai nepagarinās QT intervāls (skatīt 4.2., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Nilotiniba lietošana vienlaikus ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A4 induktori (piemēram, fenitoīnu, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu un asinszāles preparātiem), var klīniski nozīmīgā apjomā samazināt nilotiniba kopējo iedarbību. Tāpēc pacientiem, kuri saņem nilotinibu, jāizvēlas lietot citu alternatīvu ārstēšanas līdzekli, kam ir mazāka spēja inducēt CYP3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Uztura ietekme

Uzturs palielina nilotiniba bioloģisko pieejamību. Nilotinibu nedrīkst lietot kopā ar uzturu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu), un tas jālieto 2 stundas pēc ēšanas. Vismaz vienu stundu pēc devas lietošanas nedrīkst neko ēst. Jāizvairās no greipfrūtu sulas un citiem pārtikas produktiem, kuri, kā zināms, inhibē CYP3A4.

Pacientiem, kuri nespēj norīt cietās kapsulas, katras cietās kapsulas saturu var izšķīdināt vienā tējkarotē ābolu mērces, un tas jālieto nekavējoties. Nedrīkst lietot vairāk par vienu tējkaroti ābolu mērces un citus pārtikas produktus, izņemot ābolu mērci (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumiem ir neliela ietekme uz nilotiniba farmakokinētiku. Pēc vienas 200 mg nilotiniba devas lietošanas pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem tā AUC palielinājās attiecīgi par 35%, 35% un 19%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem ar normālu aknu funkciju. Nilotiniba sagaidāmā līdzsvara koncentrācija C_{max} koncentrācija palielinājās attiecīgi par 29%, 18% un 22%. Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti, kuriem alanīna aminotransamināze (ALAT) un/vai aspartāta aminotransamināze (ASAT) >2,5 (vai >5, ja saistīta ar slimību) reizes pārsniedza normas augšējo robežu un/vai kopējais bilirubīns >1,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu. Nilotiniba metabolisms pārsvarā notiek aknās. Ārstējot pacientus ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo viņiem iespējama pastiprināta nilotiniba iedarbība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Seruma lipāze

Novērota lipāzes līmeņa paaugstināšanās serumā. Pacientiem ar pankreatītu anamnēzē jāievēro piesardzība. Gadījumā, ja lipāzes līmeņa paaugstināšanās izraisa simptomus vēdera dobumā, terapija ar nilotinibu jāpārtrauc un jāveic atbilstoša izmeklēšana, lai izslēgtu pankreatīta rašanos.

Pilnīga gastrektomija

Pacientiem ar pilnīgu gastrektomiju var būt samazināta nilotiniba biopieejamība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem nepieciešama biežāka novērošana.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Ņemot vērā audzēja sabrukšanas sindroma (ASS) rašanās iespējamību, pirms ārstēšanas ar nilotinibu uzsākšanas nepieciešams veikt klīniski nozīmīgas dehidratācijas korekciju un augsta urīnskābes līmeņa asinīs terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Laktoze (monohidrāta veidā) (50 mg, 150 mg un 200 mg)

Nilotinib Accord cietās kapsulas satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Kālijs (50 mg, 150 mg un 200 mg)

Šīs zāles satur kāliju, mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

Nātrijs (200 mg)

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Allura red AC (200 mg)

Šīs zāles satur alūra sarkano AC, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pediatriskā populācija

Bērniem biežāk kā pieaugušajiem novērots neliels līdz vidēji izteikts pārejošs aminotransferāžu un kopējā bilirubīna līmeņa pieaugums analīzēs, kas norāda uz augstāku hepatotoksicitātes risku pediatriskā populācijā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu darbība (bilirubīna un aknu transamināžu līmenis) jāpārbauda ik pēc mēneša vai pēc klīniskām indikācijām. Bilirubīna un aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumā nepieciešams īslaicīgi pārtraukt nilotiniba lietošanu, samazināt devu un/vai pārtraukt nilotiniba lietošanu pilnībā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pētījumā HML pediatriskā populācijā pacientiem, kurus ārstēja ar nilotinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu), dokumentēja augšanas aizturi. Ieteicams rūpīgi uzraudzīt augšanu pediatriem pacientiem, kurus ārstē ar nilotinibu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nilotinibu var lietot kombinācijā ar asinsrades augšanas faktoriem, piemēram, eritropoetīnu vai granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (G-CSF), ja tas ir klīniski indicēts. To var lietot kopā ar hidroksiurīnvielu vai anagrelīdu, ja tas ir klīniski indicēts.

Nilotinibs tiek metabolizēts galvenokārt aknās, paredzams, ka oksidatīvā metabolismā galvenokārt piedalās CYP3A4. Nilotinibs ir arī daudzu zāļu izvades sūkņa, P-glikoproteīna (P-gp) substrāts. Tāpēc vielas, kas ietekmē CYP3A4 un/vai P-gp, var iespaidot sistēmiski absorbētā nilotiniba uzsūkšanos un turpmāko elimināciju.

Vielas, kas var palielināt nilotiniba koncentrāciju serumā

Nilotiniba lietošana kopā ar imatinibu (P-gp un CYP3A4 substrāts un moderators) izraisīja nelielu CYP3A4 un/vai P-gp inhibīciju. Imatiniba AUC palielinājās no 18% līdz 39% robežās, un nilotiniba AUC palielinājās no 18% līdz 40% robežās. Šīs izmaiņas nav klīniski būtiskas.

Nilotiniba iedarbība veseliem indivīdiem palielinājās 3 reizes, kad tas tika lietots vienlaikus ar spēcīgo CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu. Tāpēc jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, to vidū ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, ritonavīru, klaritromicīnu un telitromicīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nilotiniba iedarbības pastiprināšanās iespējama arī lietojot to kopā ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem. Jāapsver alternatīvu vienlaikus lietojamu zāļu izvēle, kuras neinhibētu CYP3A4 vai arī inhibīcija būtu minimāla.

Vielas, kas var samazināt nilotiniba koncentrāciju serumā

Rifampicīns, kas ir spēcīgs CYP3A4 induktors, samazina nilotiniba C_{max} par 64% un AUC par 80%. Nilotinibu nedrīkst lietot kopā ar rifampicīnu.

Vienlaicīga citu zāļu, kas inducē CYP3A4 (piemēram, fenitoīna, karbamazepīna, fenobarbitāla un asinszāles preparātu) lietošana var klīniski nozīmīgā apjomā samazināt nilotiniba kopējo iedarbību. Pacientiem, kuriem ir indicēti CYP3A4 induktori, jāapsver iespēja ordinēt alternatīvus līdzekļus ar mazāku spēju inducēt enzīmus.

Nilotiniba šķīdību ietekmē pH līmenis: jo augstāks pH, jo zemāka šķīdība. Veseliem pacientiem lietojot esomeprazolu 40 mg vienu reizi dienā 5 dienas, kuņģa pH ievērojami paaugstinājās, bet nilotiniba absorbcija samazinājās tikai nedaudz (C_{max} samazinājās par 27% un $AUC_{0-\infty}$ samazinājās par 34%). Nepieciešamības gadījumā nilotinibu drīkst lietot kopā ar esomeprazolu vai citiem protonu sūkņu inhibitoriem.

Pētījumā ar veseliem pacientiem, lietojot vienu 400 mg nilotiniba devu 10 stundas pēc un 2 stundas pirms famotidīna lietošanas, netika novērotas būtiskas izmaiņas nilotiniba farmakokinētikā. Tādēļ, ja nilotinibu nepieciešams lietot kopā ar H2 blokatoru, to var lietot aptuveni 10 stundas pirms un 2 stundas pēc nilotiniba lietošanas.

Šajā pašā pētījumā, antacīda (alumīnija hidroksīds/magnija hidroksīds/simetikons) lietošana 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc vienas 400 mg nilotiniba devas lietošanas arī neietekmēja nilotiniba farmakokinētiskās īpašības. Tādēļ, ja nilotinibu nepieciešams lietot kopā ar antacīdu, to drīkst lietot aptuveni 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc nilotiniba devas lietošanas.

Vielas, kuru sistēmisko koncentrāciju var mainīt nilotinibs

In vitro nilotinibs ir relatīvi spēcīgs, konkurējošs CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 un UGT1A1 inhibitors, tā K_i vērtība vismazākā ir pret CYP2C9 ($K_i=0,13$ microM).

Vienreizējas devas zāļu mijiedarbības pētījumā veseliem brīvprātīgajiem, lietojot 25 mg varfarīna, jutīga CYP2C9 substrāta, un 800 mg nilotiniba, varfarīna farmakokinētiskie raksturlielumi vai farmakodinamika, vērtējot pēc protrombīna laika (PL) un starptautiskās normalizētās attiecības (INR), nemainījās. Informācijas par līdzsvara koncentrāciju nav. Šis pētījums liecina, ka klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība starp nilotinibu un varfarīnu mazāk iespējama, lietojot varfarīnu devā līdz 25 mg. Tā kā nav informācijas par līdzsvara koncentrāciju, pēc nilotiniba terapijas sākšanas (vismaz pirmās 2 nedēļas) ieteicams kontrolēt varfarīna farmakodinamikas marķierus (INR vai PL).

HML pacientiem, 12 dienas lietojot nilotinibu 400 mg devu divas reizes dienā, iekšķīgi lietota midazolāma (CYP3A4 substrāts) sistēmiskā iedarbība (AUC un C_{max}) palielinājās attiecīgi 2,6 un 2,0 reizes. Nilotinibs ir vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Tā rezultātā, lietojot nilotinibu kopā ar citām zālēm, kuras primāri metabolizē CYP3A4 (piemēram, dažiem HMG CoA reduktāzes inhibitoriem), var pastiprināties šo zāļu sistēmiskā iedarbība. Lietojot nilotinibu kopā ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un kurām ir šaurs terapeitiskais indekss (tostarp, bet ne tikai, alfentanilu, ciklosporīnu, dihidroergotamīnu, ergotamīnu, fentanilu, sirolimu un takrolimu), var būt nepieciešama atbilstoša kontrole un šo zāļu devas pielāgošana.

Nilotiniba kombinācija ar tādiem statīniem, kurus galvenokārt eliminē CYP3A4, var palielināt statīnu izraisītas miopātijas, tostarp rabdomiolīzes, potenciālu.

Antiaritmiskie līdzekļi un citas vielas, kas var pagarināt QT intervālu

Nilotinibs jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir vai var attīstīties QT intervāla pagarināšanās, to skaitā tiem pacientiem, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus, piemēram, amiodaronu, dizopiramīdu, prokainamīdu, hinidīnu un sotalolu, vai citas zāles, kas izraisa QT intervāla pagarināšanos, piemēram, hlorohīnu, halofantrīnu, klaritromicīnu, haloperidolu, metadonu un moksifloksacīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar pārtiku

Nilotiniba uzsūkšanās un biopieejamība palielinās, ja to lieto kopā ar uzturu, kas izraisa koncentrācijas palielināšanos serumā (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Jāizvairās no greipfrūtu sulas un citiem pārtikas produktiem, kuri, kā zināms, inhibē CYP3A4.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar nilotinibu un līdz divām nedēļām pēc ārstēšanas beigām jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par nilotiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nilotinibu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar nilotinibu. Ja šīs zāles lieto grūtniecības laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Ja sieviete, kuru ārstē ar nilotinibu, plāno grūtniecību, ārstēšanas pārtraukšana jāapsver, pamatojoties uz terapijas pārtraukšanas kritērijiem, kas aprakstīti 4.2. un 4.4. apakšpunktā. Dati par ietekmi uz pacientēm grūtniecības laikā, kuras cenšas sasniegt no terapijas brīvu remisiju (*treatment-free remission* – TFR), ir ierobežoti. Ja grūtniecība ir plānota TFR laikā, paciente jāinformē par iespējamu nepieciešamību atsākt ārstēšanu ar nilotinibu grūtniecības laikā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nilotinibs izdalās cilvēka pienā. Pieejamie toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par nilotiniba izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, sievietēm nevajadzētu barot bērnu ar krūti terapijas ar nilotinibu laikā un 2 nedēļas pēc pēdējās devas.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem vīriešu un sieviešu dzimuma žurkām nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nilotinib Accord neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ieteicams pacientiem, kuri izjūt reiboni, nogurumu, redzes traucējumus vai citas nevēlamas blakusparādības ar iespējamu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekli vai droši apkalpot mehānismus, atturēties no šīm darbībām tik ilgi, kamēr saglabājas šīs blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma profils ir balstīts uz apkopotajiem datiem par 3422 pacientiem, kuri tika ārstēti ar nilotinibu 13 klīniskajos pētījumos apstiprinātajām indikācijām: pieaugušie un bērni ar nesen diagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu hronisku mieloleikozi (HML) hroniskā fāzē (5 klīniskie pētījumi ar 2414 pacientiem), pieaugušiem pacientiem ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu HML hroniskā fāzē un akcelerācijas fāzē ar rezistenci vai nepanesību pret iepriekšējo terapiju, tostarp imatinibu (6 klīniskie pētījumi ar 939 pacientiem), un pediatriskiem pacientiem ar hroniskas fāzes Filadelfijas hromosomas pozitīvu HML ar rezistenci vai nepanesību pret iepriekšējo terapiju, tostarp imatinibu (2 klīniskie pētījumi ar 69 pacientiem). Šie apkopotie dati atspoguļo 9039,34 pacientgādus. Nilotiniba drošuma profils ir vienāds dažādām indikācijām.

Biežākās nevēlamās blakusparādības (biežums $\geq 15\%$) no apkopotajiem drošuma datiem bija: izsitumi (26,4%), augšējo elpceļu infekcija (tostarp faringīts, nazofaringīts, rinīts) (24,8%), galvassāpes (21,9%), hiperbilirubinēmija (tostarp paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs) (18,6%), artralģija (15,8%), nogurums (15,4%), slikta dūša (16,8%), nieze (16,7%) un trombocitopēnija (16,4%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas ziņojumiem (3. tabula) ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasēm un biežuma kategorijām. Biežuma kategorijas ir definētas, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

3. tabula Zāļu blakusparādības

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži:	Augšējo elpošanas ceļu infekcija (tai skaitā faringīts, nazofaringīts, rinīts).
Bieži:	Folikulīts, bronhīts, kandidoze (tai skaitā mutes dobuma kandidoze), pneimonija, gastroenterīts, urīnceļu infekcijas.
Retāk:	<i>Herpes</i> vīrusu infekcija, anāls abscess, kandidoze (<i>candida</i> infekcija), furunkuls, sepse, subkutāns abscess, <i>tinea pedis</i> .
Reti:	B hepatīta reaktivācija.
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Retāk:	Ādas papiloma.
Reti:	Mutes dobuma papiloma, paraproteinēmija.
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Anēmija, trombocitopēnija.
Bieži:	Leikopēnija, leukocitoze, neitropēnija, trombocitēmija.
Retāk:	Eozinofīlija, febrila neitropēnija, limfopēnija, pancitopēnija.
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk:	Paaugstināta jutība.
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Augšanas aizture.
Bieži:	Hipotireoze.
Retāk:	Hipertireoze.
Reti:	Sekundārs hiperparatireoidisms, tireoidīts.
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži:	Elektrolītu līdzsvara traucējumi (tai skaitā hipomagnēmija, hiperkaliēmija, hipokaliēmija, hiponatriēmija, hipokalciēmija, hiperkalciēmija, hiperfosfatēmija), cukura diabēts, hiperglikēmija, hiperholesterinēmija, hiperlipidēmija, hipertrigliceridēmija, samazināta ēstgriba, podagra, hiperurikēmija, hipofosfatēmija (tajā skaitā pazemināts fosfātu līmenis asinīs).
Retāk:	Dehidratācija, palielināta ēstgriba, dislipidēmija, hipoglikēmija.
Reti:	Ēstgribas traucējumi, audzēja sabrukšanas sindroms.
Psihiskie traucējumi	
Bieži:	Depresija, bezmiegs, trauksme.
Retāk:	Amnēzija, apjukuma stāvoklis, dezorientācija.
Reti:	Disforija.

Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Galvassāpes
Bieži:	Reibonis, hipoestēzija, parestēzija, migrēna.
Retāk:	Cerebrovaskulārs notikums, intrakraniāla/galvas smadzeņu asiņošana, išēmisks insults, pārejoša išēmiska lēkme, cerebrāls infarkts, apziņas zudums (tai skaitā sinkope), trīce, uzmanības traucējumi, hiperestēzija, dizestēzija, letarģija, perifēra neiropātija, nemierīgo kāju sindroms, sejas paralīze.
Reti:	Bazilārās artērijas stenoze, smadzeņu tūska, redzes nerva neirīts.
Acu bojājumi	
Bieži:	Konjunktivīts, sausa acs (tai skaitā kseroftalmija), acs kairinājums, hiperēmija (sklēras, konjunktīvas, acs), redzes miglošanās.
Retāk:	Redzes traucējumi, konjunktīvas asiņošana, samazināts redzes asums, acs plakstiņa tūska, blefarīts, fotopsija, alerģisks konjunktivīts, diplopija, acs asiņošana, sāpes acī, nieze acī, acu pietūkums, acs ābola virsmas bojājumi, periorbitāla tūska, fotofobija.
Reti:	Horioretinopātija, redzes nerva diska tūska.
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži:	Vertigo, sāpes ausī, troksnis ausīs.
Retāk:	Dzirdes traucējumi.
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži:	Stenokardija, aritmija (tai skaitā atrioventrikulāra blokāde, sirds plandīšanās, kambaru ekstrasistolē, tahikardija, priekškambaru mirdzēšana, bradikardija), sirdsklauves, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, koronāro artēriju slimība.
Retāk:	Miokarda infarkts, trokšņi sirdī, perikarda izsvīdums, sirds mazspēja, diastoliska disfunkcija, kreisās kājiņas zaru blokāde, perikardīts.
Reti:	Cianoze, samazināta izsviedes frakcija.
Nav zināmi:	Kambaru disfunkcija.
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Hipertensija, pietvīkums, perifēro artēriju oklūzija.
Retāk:	Hipertoniskā krīze, mijklibošana, hematoma, perifēro artēriju stenoze, hematoma, arterioskleroze, hipotensija, tromboze.
Reti:	Hemorāģisks šoks.
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži:	Klepus
Bieži:	Aizdusa, aizdusa slodzes laikā, deguna asiņošana, mutes dobuma un rīkles sāpes.
Retāk:	Plaušu tūska, pleiras izsvīdums, intersticiāla plaušu slimība, pleirālas sāpes, pleirīts, rīkles kairinājums, disfonija, plaušu hipertensija, sēkšana.
Reti:	Faringolaringeālas sāpes.
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	Slikta dūša, sāpes vēdera augšdaļā, aizcietējums, caureja, vemšana.
Bieži:	Pankreatīts, diskomforta sajūta vēderā, vēdera uzpūšanās, meteorisms, sāpes vēderā, dispepsija, gastrīts, gastroezofageāls atvilkis, hemoroīdi, stomatīts.
Retāk:	Gastrointestināla asiņošana, melēna, čūlas mutē, stomatīts, ezofageālas sāpes, sausuma sajūta mutē, gastrīts, paaugstināts zobu jutīgums (zobu hiperestēzija), garšas sajūtas izmaiņas, enterekolīts, kuņģa čūla, gingivīts, hiatala trūce, rektāla asiņošana.
Reti:	Gastrointestinālas čūlas perforācija, hematemēze, barības vada čūla, čūlains ezofagīts, retroperitoneāla asiņošana, subileuss.

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Hiperbilirubinēmija (tai skaitā paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs).
Bieži:	Izmaiņas aknu funkcijā.
Retāk:	Hepatotoksicitāte, toksisks hepatīts, dzelte, holestāze, hepatomegālija.
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži:	Izsitumi, nieze, allopēcija.
Bieži:	Svīšana naktī, ekzēma, nātrene, pastiprināta svīšana, sasitumi, akne, dermatīts (tai skaitā alerģisks, eksfoliatīvs un aknes formas), sausa āda, eritēma.
Retāk:	Eksfoliatīvi izsitumi, zāļu izraisīti izsitumi, sāpes ādā, ekhimoze, sejas pietūkums, čūlas, cistas ādā, <i>erythema nodosum</i> , hiperkeratoze, petehijas, fotosensibilizācija, psoriāze, ādas krāsas izmaiņas, ādas lobīšanās, ādas hiperpigmentācija, ādas hipertrofija, ādas čūlas.
Reti:	<i>Erythema multiforme</i> , palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, tauku dziedzeru hiperplāzija, ādas atrofija.
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži:	Mialģija, artralģija, muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs.
Bieži:	Krūšu skeleta muskuļu sāpes, sāpes skeleta muskuļos, sāpes kaklā, muskuļu vājums, muskuļu spazmas, sāpes kaulos.
Retāk:	Skeleta muskuļu stīvums, locītavu pietūkums, artrīts, sāpes sānos.
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži:	Pollakiūrija, dizūrija.
Retāk:	Neatliekama vajadzība urinēt, niktūrija, hromatūrija, hematūrija, nieru mazspēja, urīna nesaturēšana.
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Bieži:	Erektīlā disfunkcija, menorāģija.
Retāk:	Sāpīgi krūšu dziedzeri, ginekomastija, krūtsgalu pietūkums.
Reti:	Sacietējumi krūšu dziedzeros.
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži:	Nogurums, drudzis.
Bieži:	Sāpes krūtīs (tai skaitā sāpes krūtīs, kas nav saistītas ar sirds slimībām), sāpes, diskomforta sajūta krūtīs, savārgums, astēnija un perifēra tūska, drebuļi, gripai līdzīgi simptomi.
Retāk:	Sejas tūska, gravitācijas izraisīta tūska, ķermeņa temperatūras sajūtas izmaiņas (tai skaitā karstuma sajūta, aukstuma sajūta), lokāla tūska.
Reti:	Pēkšņa nāve.
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis.
Bieži:	Pazemināts hemoglobīna līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs, samazināta ķermeņa masa, palielināta ķermeņa masa, paaugstināts kreatinīna līmenis, paaugstināts holesterīna kopējais līmenis,.
Retāk:	Paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, paaugstināts nekonjugētā bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts paratireoīdā hormona līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, samazināts globulīnu daudzums, paaugstināts lipoproteīnu holesterīna līmenis asinīs (tai skaitā zema blīvuma un augsta blīvuma), paaugstināts troponīna līmenis asinīs.
Reti:	Pazemināts glikozes līmenis asinīs, pazemināts insulīna līmenis asinīs, paaugstināts insulīna līmenis asinīs, pazemināts insulīna C-peptīda līmenis.

Piezīme: Pediātriskajos pētījumos visas zāļu blakusparādības netika novērotas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēkšņa nāve

Nilotinibs klīniskajos pētījumos un/vai pacientu līdzestības programmās retos (no 0,1 līdz 1%) gadījumos ziņots par pēkšņu nāvi imatiniba rezistentiem un to nepanesošiem HML hroniskās vai akcelerācijas fāzes pacientiem, kuriem anamnēzē bijuši sirdsdarbības traucējumi vai nozīmīgu sirdsdarbības traucējumu riska faktori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

B hepatīta reaktivācija

Saistībā ar *Bcr-Abl* TKI ziņots par B hepatīta vīrusa reaktivāciju. Dažos gadījumos iestājās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Vienā galvenajā pētījumā 60 mēnešus tika pētīts nilotiniba drošums pediātriskiem pacientiem (no 2 līdz <18 gadu vecumam) ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu HML hroniskā fāzē (n=58) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pediātriskiem pacientiem novēroto blakusparādību biežums, veids un smagums kopumā bija tāds pats kā pieaugušajiem, izņemot –hiperbilirubinēmiju/bilirubīna līmeņa paaugstināšanos asinīs (3./4. pakāpe: 10,3%) un transamināžu līmeņa paaugstināšanos (ASAT 3./4. pakāpe: 1,7%, ALAT 3./4. pakāpe: 12,1%), par kuriem ziņots biežāk nekā pieaugušiem pacientiem. Ārstēšanas laikā jāuzrauga bilirubīna un aknu transamināžu līmenis (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Augšanas aizture pediātriskā populācijā

Pētījumā, kas veikts HML pediātriskā populācijā, ar iedarbības mediānu 51,9 mēneši nesen diagnosticētiem pacientiem un 59,9 mēneši Ph+HML-HF pacientiem ar rezistenci pret imatinibu/dasatinibu vai nepanesību pret imatinibu augšanas palēnināšanās (šķērsojot vismaz divas galvenās percentīlu līknes salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni) tika novērota astoņiem pacientiem: pieciem (8,6%) tika šķērsotas divas galvenās percentīlu līknes, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, un trijiem (5,2%) tika šķērsotas trīs galvenās percentīlu līknes, salīdzinot ar sākotnējo līmeni. Ar augšanas aizturi saistīti notikumi tika ziņoti 3 pacientiem (5,2%). Ieteicams rūpīgi uzraudzīt augšanu pediātriskiem pacientiem, kurus ārstē ar nilotinibu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Saņemti atsevišķi ziņojumi par nilotiniba tīšas pārdozēšanas gadījumiem, kad nezināms skaits nilotiniba cieto kapsulu tika lietots kombinācijā ar alkoholu un citām zālēm. Attīstījās neitropēnija, vemšana un miegainība. Netika ziņots par izmaiņām EKG vai hepatoksicitāti. Rezultātā tika ziņots par pacienta atveseļošanos.

Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāatrodas uzraudzībā un jāsaņem nepieciešamā uzturošā ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, BCR-ABL tirozīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EA03

Darbības mehānisms

Nilotinibs ir spēcīgs BCR-ABL onkoproteīna ABL tirozīna kināzes aktivitātes inhibitors gan šūnu līnijās, gan primāras Filadelfijas hromosomas pozitīvas leikozes šūnās. Viela ar augstu afinitāti saistās pie ATF saistīšanās vietām tādā veidā, ka ir spēcīgs dabiskā BCR-ABL tipa inhibitors un saglabā aktivitāti pret 32/33 imatiniba rezistentām mutantām BCR-ABL formām. Šīs bioķīmiskās aktivitātes sekas ir tādas, ka nilotinibs selektīvi inhibē proliferāciju un inducē apoptozi šūnu līnijās un primāras Filadelfijas hromosomas pozitīvas leikozes šūnās HML pacientiem. HML peles modeļos nilotinibs, lietots kā vienīgais līdzeklis, pēc iekšķīgas lietošanas samazina audzēja radīto slodzi un pagarina dzīvildzi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Nilotinibam ir maza ietekme uz vairumu citu pārbaudīto proteīnkināžu, to vidū Src, vai šādas ietekmes nav vispār, izņemot uz PDGF, KIT un Efrin receptoru kināzēm, ko tas inhibē tādā koncentrācijā, kāda tiek sasniegta pēc iekšķīgas HML ārstēšanai ieteikto terapeitisko devu lietošanas (skatīt 4. tabulu).

4. tabula Nilotiniba ietekme uz kināzēm (fosforilēšanas IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klīniskā efektivitāte

Klīniskie pētījumi pacientiem ar nesen diagnosticētu HML hroniskā fāzē

Tika veikts atklāts, daudzcentru, nejaušināts III fāzes pētījums, lai 846 pieaugušiem pacientiem ar citoģenētiski apstiprinātu nesen diagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu HML hroniskā fāzē noskaidrotu nilotiniba efektivitāti, salīdzinot ar imatinibu. Pacientiem kopš diagnozes uzstādīšanas bija pagājuši seši mēneši un viņi iepriekš nebija ārstēti, izņemot ārstēšanu ar hidroksiurīnvielu un/vai anagrelīdu. Pacientus randomizēja 1:1:1 grupās un ārstēja vai nu ar 300 mg nilotiniba divas reizes dienā (n=282), vai ar 400 mg nilotiniba divas reizes dienā (n=281) vai ar 400 mg imatiniba vienu reizi dienā (n=283). Randomizācija notika diagnozes noteikšanas brīdī, stratificējot pēc Sokal riska kritērijiem.

Sākumstāvokļa pamatrādītājus sabalansēja starp visām trim ārstēšanas grupām. Vidējais pacientu vecums bija 47 gadi abās nilotiniba grupās un 46 gadi imatiniba grupā. Ārstēšanas grupās, kur pacienti saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, 400 mg nilotiniba divas reizes dienā un 400 mg imatiniba vienu reizi dienā, attiecīgi 12,8%, 10,0% un 12,4% pacientu bija vecāki par ≥65 gadiem. Pētījumā piedalījās nedaudz vairāk vīriešu nekā sieviešu (attiecīgi 56,0%, 62,3% un 55,8% ārstēšanas grupā ar 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, 400 mg nilotiniba divas reizes dienā un 400 mg imatiniba vienu reizi dienā). Vairāk nekā 60% pacientu bija baltās rases un 25% pacientu bija aziātiskās rases.

Primāras datu analīzes laika punkts bija brīdis, kad visi 846 pacienti ir pabeiguši 12 mēnešu ārstēšanu (vai pārtraukuši to ātrāk). Turpmākās analīzes atspoguļoja brīdi, kad pacienti pabeidza 24, 36, 48, 60 un 72 mēnešu ārstēšanu (vai pārtrauca to ātrāk). Ārstēšanas ilguma mediāna nilotiniba grupās bija aptuveni 70 mēneši un 64 mēneši imatiniba grupā. Vidējā faktiskā devu intensitāte, lietojot 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, bija 593 mg/dienā, lietojot 400 mg nilotiniba divas reizes dienā – 772 mg/dienā un lietojot un 400 mg imatiniba vienu reizi dienā – 400 mg/dienā. Pētījums turpinās.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs pacientiem bija nozīmīga molekulāra atbildes reakcija (MMR – *major molecular response*) pēc 12 mēnešu ārstēšanas. MMR definēta kā $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL% (nosakot ar reāla laika kvantitatīvo reversas transkriptāzes PCR testu pēc starptautiskās skalas (IS)), kas atbilst BCR-ABL kopiju daudzuma samazinājumam par ≥ 3 logaritmiem, salīdzinot ar standartizētu sākumstāvokli. Pēc 12 mēnešu ārstēšanas MMR rādītājs pacientu grupā, kuri saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, bija būtiski lielāks, salīdzinot ar pacientu grupu, kuri saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā (44,3%, salīdzinot ar 22,3%, $p < 0,0001$). Pēc 12 mēnešu ārstēšanas MMR rādītājs pacientu grupā, kuri saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, bija būtiski lielāks, salīdzinot ar pacientu grupu, kuri saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā (42,7%, salīdzinot ar 22,3%, $p < 0,0001$).

Pēc 3, 6, 9 un 12 mēnešu ārstēšanas MMR rādītāji bija attiecīgi 8,9%, 33,0%, 43,3% un 44,3%, pacientu grupā, kuri saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, 5,0%, 29,5%, 38,1% un 42,7% pacientu grupā, kuri saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, un 0,7%, 12,0%, 18,0% un 22,3% pacientu grupā, kuri saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā.

MMR rādītājs pēc 12, 24, 36, 48, 60 un 72 mēnešiem parādīts 5. tabulā.

5. tabula MMR rādītājs

	Nilotinibs 300 mg divas reizes dienā n=282 (%)	Nilotinibs 400 mg divas reizes dienā n=281 (%)	Imatinibs 400 mg vienu reizi dienā n=283 (%)
MMR pēc 12 mēnešiem			
Atbildes reakcija (95% TI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR pēc 24 mēnešiem			
Atbildes reakcija (95% TI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR pēc 36 mēnešiem			
Atbildes reakcija (95% TI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR pēc 48 mēnešiem³			
Atbildes reakcija (95% TI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR pēc 60 mēnešiem⁴			
Atbildes reakcija (95% TI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR pēc 72 mēnešiem⁵			
Atbildes reakcija (95% TI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testa p-vērtība atbildes reakcijas rādītājam (salīdzinot ar imatinibu 400 mg) $< 0,0001$

² tikai pacienti ar MMR noteiktā laika punktā ir iekļauti kā pacienti ar atbildes reakciju attiecīgajā laika punktā. Pēc 36 mēnešiem kopumā 199 (35,2%) no visiem pacientiem nevarēja novērtēt MMR (87 grupā, kurā pacienti saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, un 112 grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā) sakarā ar trūkstošu/nenosakāmu PCR novērtējumu (n=17), atipisku transkripciju sākotnējā stāvoklī (n=7) vai sakarā ar terapijas pārtraukšanu pirms 36 mēnešu laika punkta (n=175).

³ tikai pacienti ar MMR noteiktā laika punktā ir iekļauti kā pacienti ar atbildes reakciju attiecīgajā laika punktā. Pēc 48 mēnešiem kopumā 305 (36,1%) no visiem pacientiem nevarēja novērtēt MMR (98 grupā, kurā pacienti saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, 88 grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, un 119 grupā, kurā pacienti saņēma imatinibu) sakarā ar trūkstošu/nenosakāmu PCR novērtējumu (n=18), atipisku transkripciju sākotnējā stāvoklī (n=8) vai sakarā ar terapijas pārtraukšanu pirms 48 mēnešu laika punkta (n=279).

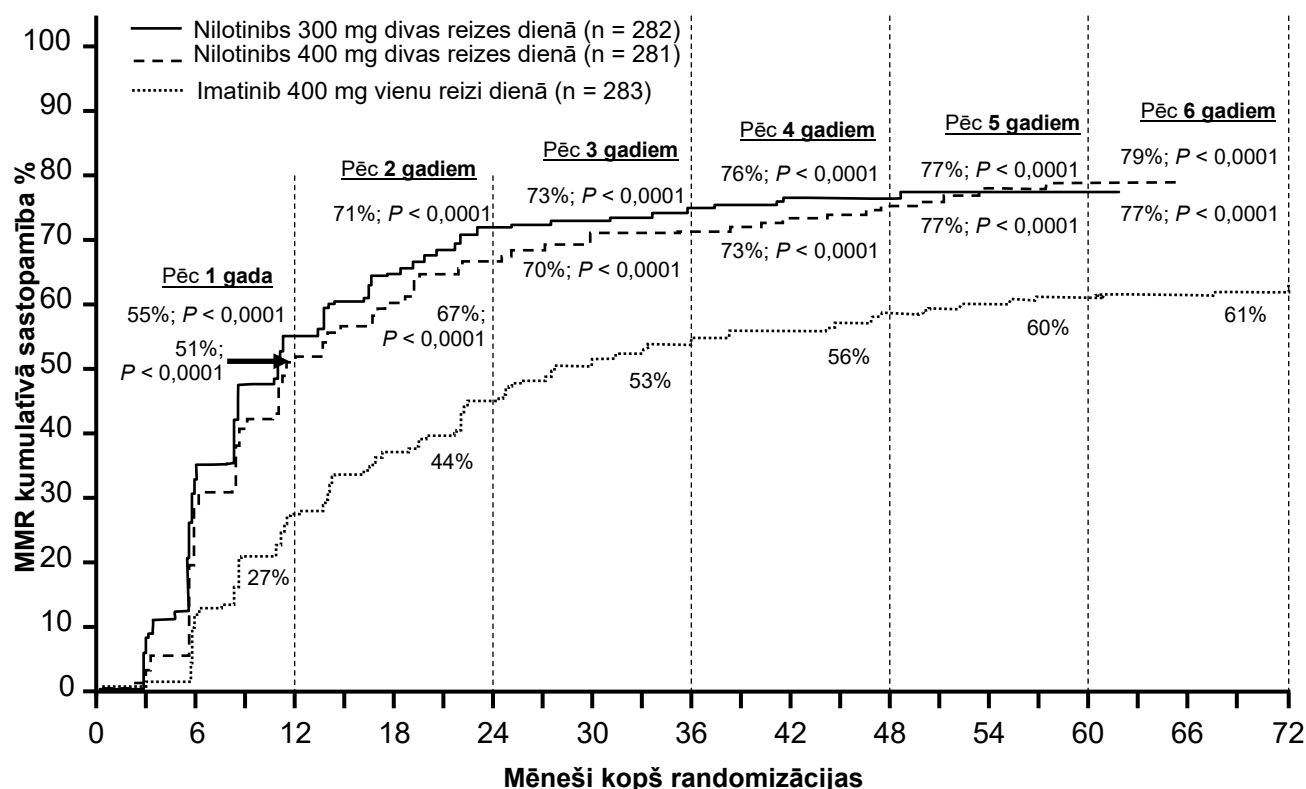
⁴ tikai pacienti ar MMR noteiktā laika punktā ir iekļauti kā pacienti ar atbildes reakciju attiecīgajā laika punktā. Pēc 60 mēnešiem kopumā 322 (38,1%) no visiem pacientiem nevarēja novērtēt MMR (99 grupā, kurā pacienti saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, 93 grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, un 130 grupā, kurā pacienti saņēma imatinibu) sakarā ar

trūkstošu/nenosakāmu PCR novērtējumu (n=9), atipisku transkripciju sākotnējā stāvoklī (n=8) vai sakarā ar terapijas pārtraukšanu pirms 60 mēnešu laika punkta (n=305).

⁵ tikai pacienti ar MMR noteiktā laika punktā ir iekļauti kā pacienti ar atbildes reakciju attiecīgajā laika punktā. Pēc 72 mēnešiem kopumā 395 (46,7%) no visiem pacientiem nevarēja novērtēt MMR (130 grupā, kurā pacienti saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, 110 grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, un 155 grupā, kurā pacienti saņēma imatinibu) sakarā ar trūkstošu/nenosakāmu PCR novērtējumu (n=25), atipisku transkripciju sākotnējā stāvoklī (n=8) vai sakarā ar terapijas pārtraukšanu pirms 72 mēnešu laika punkta (n=362).

MMR rādītāji dažādos laika punktos (ieskaitot pacientus, kuri MMR kā atbildes reakciju sasniedza noteiktos laika punktos vai pirms tiem) parādīti kā MMR kumulatīvā sastopamība (skatīt 1. attēlu).

1. attēls MMR kumulatīvā sastopamība



Visās Sokal riska grupās, MMR rādītāji visos noteiktos laika punktos saglabājās nemainīgi augstāki abās nilotiniba grupās, salīdzinot ar imatiniba grupu.

Retrospektīvā analizē, pēc 3 mēnešu ārstēšanas 91% (234/258) pacientu, kuri saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, sasniedza BCR-ABL līmeni $\leq 10\%$, salīdzinot ar 67% (176/264) pacientu, kuri saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā. Pēc 72 mēnešu ārstēšanas pacientiem, kuri pēc 3 mēnešu ārstēšanas sasniedza BCR-ABL līmeni $\leq 10\%$, novēroja lielāku kopējo dzīvildzi, salīdzinot ar tiem pacientiem, kuri nesasniedza molekulāru atbildes reakciju (attiecīgi 94,%, salīdzinot ar 77,1% [$p=0,0005$]).

Pamatojoties uz *Kaplan-Meier* laiku līdz pirmajam MMR, dažādos noteiktos laika punktos abās nilotiniba grupās, kur pacienti saņēma 300 mg un 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, bija lielāka iespējamība sasniegt MMR, salīdzinot ar imatiniba grupu, kur pacienti saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā, (salīdzinot 300 mg nilotiniba divas reizes dienā un 400 mg imatiniba vienu reizi dienā lietošanu $RA=2,17$ un stratificēts $\log\text{-rank } p<0,0001$; salīdzinot 400 mg nilotiniba divas reizes dienā un 400 mg imatiniba vienu reizi dienā lietošanu $RA=1,88$ un stratificēts $\log\text{-rank } p<0,0001$).

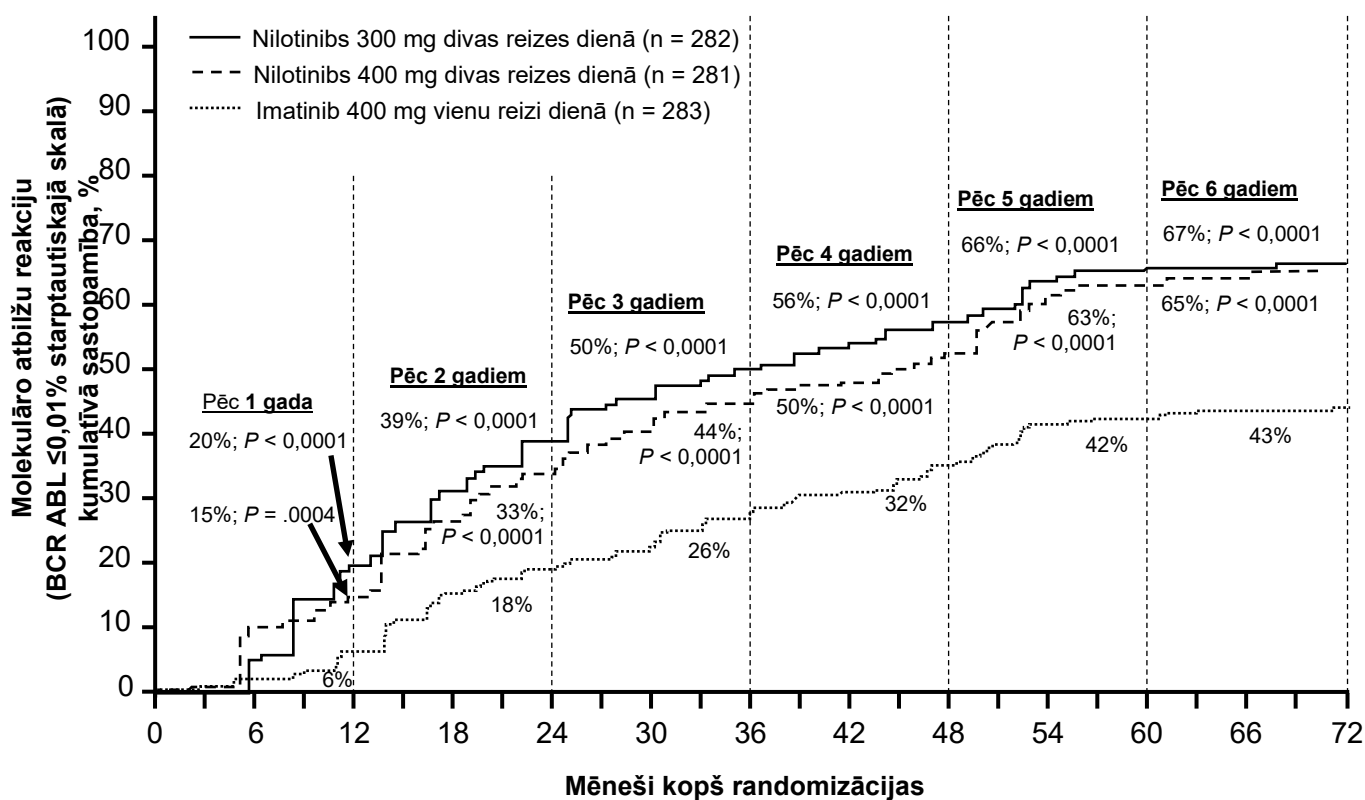
Pacientu īpatsvars, kuri noteiktos laika punktos sasniedza molekulāru atbildes reakciju $\leq 0,01\%$ un $\leq 0,0032\%$ pēc starptautiskā standarta, parādīti 6. tabulā un pacientu īpatsvars, kuri dažādos laika

punktos (noteiktos laika punktos vai pirms tiem) sasniedza molekulāru atbildes reakciju $\leq 0,01\%$ un $\leq 0,0032\%$ pēc starptautiskā standarta, parādīti 2. un 3. attēlā. Molekulāras atbildes reakcijas $\leq 0,01\%$ un $\leq 0,0032\%$ pēc starptautiskā standarta atbilst attiecīgi ≥ 4 logaritmiskam un $\geq 4,5$ logaritmiskam BCR-ABL transkripcijas samazinājumam, salīdzinot ar standartizēto sākuma stāvokli.

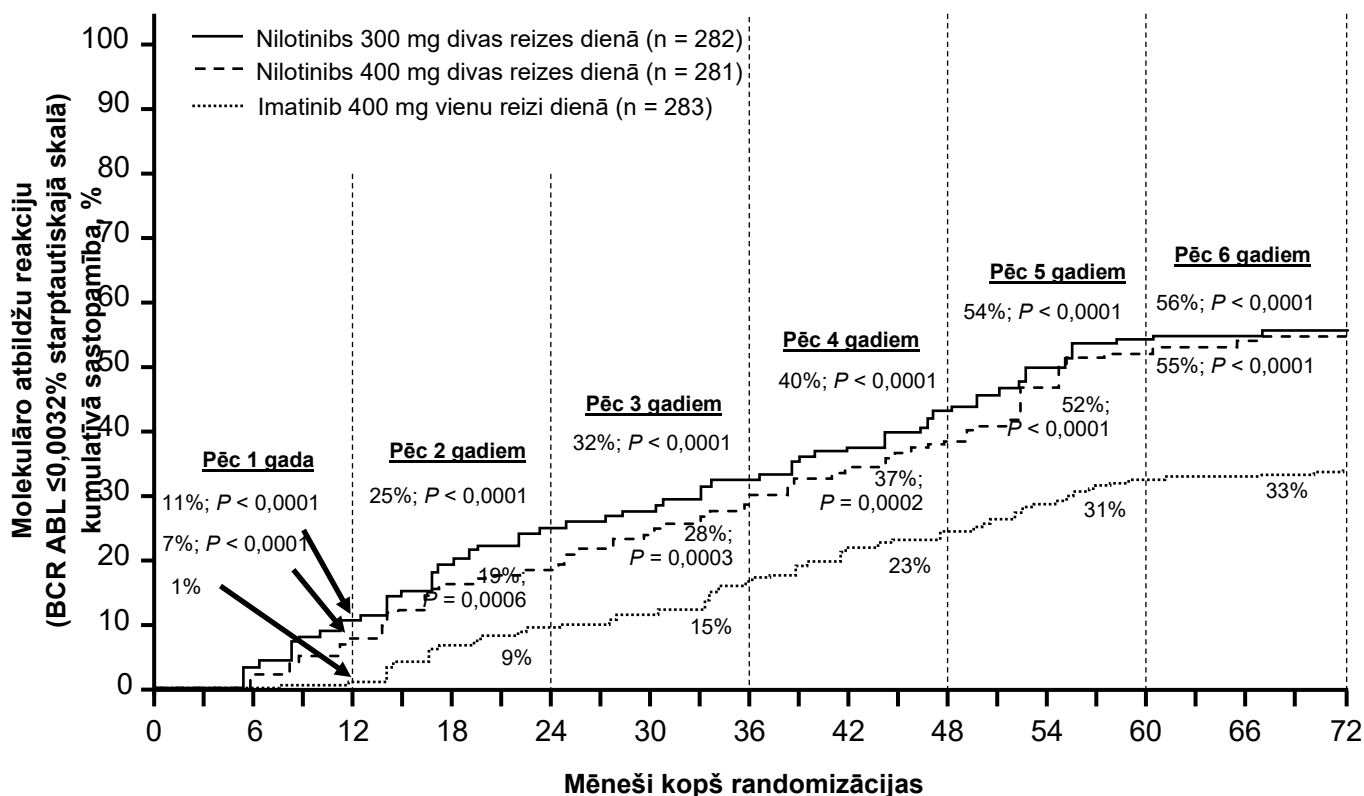
6. tabula Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza molekulāru atbildes reakciju $\leq 0,01\%$ (4 logaritmisks samazinājums) un $\leq 0,0032\%$ (4,5 logaritmisks samazinājums)

	Nilotinibs 300 mg divas reizes dienā n=282 (%)		Nilotinibs 400 mg divas reizes dienā n=281 (%)		Imatinibs 400 mg vienu reizi dienā n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
Pēc 12 mēnešiem	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
Pēc 24 mēnešiem	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
Pēc 36 mēnešiem	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
Pēc 48 mēnešiem	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
Pēc 60 mēnešiem	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
Pēc 72 mēnešiem	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

2. attēls Molekulāro atbilžu reakciju $\leq 0,01\%$ (4 logaritmisks samazinājums) kumulatīvā sastopamība



3. attēls Molekulāro atbilstu reakciju $\leq 0,0032\%$ (4,5 logaritmisks samazinājums) kumulatīvā sastopamība



Pamatojoties uz *Kaplan-Meier* aprēķinātajiem pirmās MMR ilguma rādītājiem, no pacientiem, kuri sasniedza MMR, pacientu daļa, kuri saglabāja atbildes reakciju 72 mēnešus, bija 92,5% (95% TI: 88,6-96,4%) grupā, kurā pacienti saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, 92,2% (95% TI: 88,5-95,9%) grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, un 88,0% (95% TI: 83,0-93,1%) grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā.

Kā pilnīga citogēnētiska atbildes reakcija (CCyR – *complete cytogenetic response*) definēta 0% Ph+ metastāžu kaulu smadzenēs, pamatojoties uz vismaz 20 metastāžu pārbaužu rezultātiem. Pēc 12 mēnešu ārstēšanas labākais CCyR rādītājs (ieskaitot pacientus, kuri sasniedza CCyR 12. mēnesī vai pirms tam) bija statistiski ievērojami lielāks abās nilotiniba grupās, kur pacienti saņēma 300 mg un 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, salīdzinot ar imatiniba grupu, kur pacienti saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā, skatīt 7. tabulu.

Pēc 24 mēnešu ārstēšanas CCyR rādītājs (ieskaitot pacientus, kuri sasniedza CCyR 24. mēnesī vai pirms tam) bija statistiski ievērojami lielāks abās nilotiniba grupās, kurās pacienti saņēma 300 mg un 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, salīdzinot ar imatiniba grupu, kurā pacienti saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā.

7. tabula Labākais CCyR rādītājs

	Nilotinibs 300 mg divas reizes dienā n=282 (%)	Nilotinibs 400 mg divas reizes dienā n=281 (%)	Imatinibs 400 mg vienu reizi dienā n=283 (%)
Pēc 12 mēnešu ārstēšanas			
Atbildes reakcija (95% TI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Nav atbildes reakcijas	19,9	22,1	35,0
CMH testa p-vērtība atbildes reakcijai (salīdzinot ar 400 mg imatiniba vienu reizi dienā)	<0,0001	0,0005	
Pēc 24 mēnešu ārstēšanas			
Atbildes reakcija (95% TI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Nav atbildes reakcijas	13,1	15,3	23,0
CMH testa p-vērtība atbildes reakcijai (salīdzinot ar 400 mg imatiniba vienu reizi dienā)	0,0018	0,0160	

Pamatojoties uz *Kaplan-Meier* aprēķinātajiem rādītājiem, no pacientiem, kuri sasniedza CCyR, pacientu daļa, kuri saglabāja atbildes reakciju 72 mēnešus, bija 99,1% (95% TI: 97,9-100%) grupā, kurā pacienti saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, 98,7% (95% TI: 97,1-100%) grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, un 97,0% (95% TI: 94,7-99,4%) grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā.

Ārstēšanas laikā progresija līdz akcelerācijas fāzei (AF) vai blastu krīzei (BK) ir definēta kā laiks no randomizācijas brīža līdz pirmajai dokumentētajai slimības progresijai līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei, vai ar HML saistītam letālam iznākumam. Kopā 17 pacientiem novēroja slimības progresiju līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei: 2 pacientiem grupā, kurā pacienti saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, 3 pacientiem grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, un 12 pacientiem grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā. Pacientu bez progresijas līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei rādītāji pēc 72 mēnešu ārstēšanas bija attiecīgi 99,3%, 98,7% un 95,2% (RA=0,1599 un stratificēta *log-rank* testa p=0,0059, salīdzinot 300 mg nilotiniba divas reizes dienā ar imatinibu vienu reizi dienā; RA=0,2457 un stratificēta *log-rank* testa p=0,0185, salīdzinot 400 mg nilotiniba divas reizes dienā ar imatinibu vienu reizi dienā). Pēc 2 gadu analīzes netika ziņots par jauniem slimības progresēšanas gadījumiem līdz AF/BK gadījumiem.

Iekļaujot klonālo evolūciju kā progresijas kritēriju, ārstēšanas laikā līdz analīzes brīdim kopā 25 pacientiem novēroja progresiju līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei (3 pacienti grupā, kurā pacienti saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, 5 pacienti grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, un 17 pacienti grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā). Pēc 72 mēnešu ārstēšanas aptuvenie rādītāji pacientiem bez progresijas līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei (ieskaitot pacientus ar klonālo evolūciju) bija attiecīgi 98,7%, 97,9% un 93,2% (RA=0,1626 un stratificēta *log-rank* testa p=0,0009, salīdzinot 300 mg nilotiniba divas reizes dienā ar imatinibu vienu reizi dienā; RA=0,2848 un stratificēta *log-rank* testa p=0,0085, salīdzinot 400 mg nilotiniba divas reizes dienā ar imatinibu vienu reizi dienā).

Kopumā ārstēšanas laikā un novērošanas periodā pēc ārstēšanas pārtraukšanas nomira 55 pacienti (21 pacients grupā, kurā pacienti saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, 11 pacienti grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, un 23 pacienti grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā). Divdesmit seši (26) no šiem 55 nāves gadījumiem bija saistīti ar HML (6 pacienti grupā, kurā pacienti saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, 4 pacienti grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, un 16 pacienti grupā, kurā pacienti saņēma 400 mg imatiniba vienu reizi dienā). Pēc 72 mēnešu ārstēšanas aprēķinātie dzīvildzes rādītāji bija attiecīgi 91,6%, 95,8% un 91,4% (RA=0,8934 un stratificēta *log-rank* testa p=0,7085, salīdzinot

grupu, kurā pacienti saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, un grupu, kurā pacienti saņēma imatinibu, RA=0,4632 un stratificēta *log-rank* testa $p=0,0314$, salīdzinot grupu, kurā pacienti saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, un grupu, kurā pacienti saņēma imatinibu). Ņemot vērā vienīgi ar HML saistītos nāves gadījumus, pēc 72 mēnešu ārstēšanas aprēķinātie dzīvildzes rādītāji bija attiecīgi 97,7%, 98,5% un 93,9% (RA=0,3694 un stratificēta *log-rank* testa $p=0,0302$, salīdzinot grupu, kurā pacienti saņēma 300 mg nilotiniba divas reizes dienā, un grupu, kurā pacienti saņēma imatinibu, RA=0,2433 un stratificēta *log-rank* testa $p=0,0061$, salīdzinot grupu, kurā pacienti saņēma 400 mg nilotiniba divas reizes dienā, un grupu, kurā pacienti saņēma imatinibu).

Klīniskie pētījumi imatiniba rezistentiem un to nepanesošiem HML hroniskās vai akcelerācijas fāzes pacientiem

Tika veikts atklāts, nekontrolēts, daudzcentru II fāzes pētījums, lai noskaidrotu nilotiniba efektivitāti HML pieaugušiem pacientiem ar rezistenci pret imatinibu vai tā nepanesību, izdalot atsevišķas ārstēšanas grupas hroniskas un akcelerācijas fāzes slimībai. Efektivitāte pamatojās uz iekļautajiem 321 HF pacientiem un 137 AF pacientiem. Vidējais ārstēšanas ilgums bija 561 diena HF pacientiem un 264 diena AF pacientiem (skatīt 8. tabulu). Nilotinibs tika lietots nepārtraukti (divreiz dienā 2 stundas pēc ēšanas un bez ēšanas vēl vismaz vienu stundu pēc lietošanas), ja vien nebija nepietiekamas atbildes reakcijas vai slimības progresēšanas pazīmju. Deva bija 400 mg divas reizes dienā un bija atļauta devas palielināšana līdz 600 mg divas reizes dienā.

8. tabula Nilotiniba kopējās iedarbības ilgums

	Hroniskā fāze n=321	Akcelerācijas fāze n=137
Vidējais terapijas ilgums dienās (25.-75. procentīles)	561 (196-852)	264 (115-595)

Rezistence pret imatinibu ietvēra nespēju sasniegt pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju (līdz 3. mēnesim), citoģenētisku atbildes reakciju (līdz 6. mēnesim) vai nozīmīgu citoģenētisku atbildes reakciju (līdz 12. mēnesim), vai slimības progresēšanu pēc iepriekšējas citoģenētiskas vai hematoloģiskas atbildes reakcijas. Imatiniba nepanesība ietvēra pacientus, kuri pārtrauca imatiniba lietošanu toksicitātes dēļ un kuriem nebija nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas iekļaušanas brīdī pētījumā.

Kopumā 73% pacientiem bija rezistence pret imatinibu, bet 27% bija imatiniba nepanesība. Vairumam pacientu bija liels HML stāžs, kas ietvēra plašu iepriekšēju ārstēšanu ar citiem antineoplastiskiem līdzekļiem, to vidū imatinibu, hidroksiurīnvielas atvasinājumiem, interferonu, un dažiem bija pat neveiksmīgi veikta orgāna transplantācija (9. tabula). Vidējā lielākā iepriekšējā imatiniba deva bija 600 mg dienā. Lielākā iepriekšējā imatiniba deva 74% visu pacientu bija ≥ 600 mg dienā, turklāt 40% pacientu saņēma ≥ 800 mg imatiniba dienas devas.

9. tabula HML slimības vēstures raksturojums

	Hroniskā fāze (n=321)	Akcelerācijas fāze (n=137)*
Vidējais laiks kopš diagnosticēšanas mēnešos (robežas)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinibs		
Rezistenti	226 (70%)	109 (80%)
Nepanesība bez MCyR	95 (30%)	27 (20%)
Vidējais ārstēšanas ilgums ar imatinibu dienās (25.-75. procentīles)	975 (519-1 488)	857 (424-1 497)
Iepriekš hidroksikarbamīds	83%	91%
Iepriekš interferons	58%	50%
Iepriekš kaulu smadzeņu transplantācija	7%	8%

* Nav informācijas par imatiniba rezidenta/nepanesoša pacienta stāvokli.

Primārais mērķa kritērijs HF pacientiem bija nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija (MCyR), kas definēta kā likvidēšana (CCyR, pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija) vai nozīmīga samazināšanās līdz <35% (daļēja citoģenētiska atbildes reakcija) Ph⁺ hematopoētisko šūnu Ph⁺ metafāzei. Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (CHR – *complete haematological response*) HF pacientiem tika vērtēta kā sekundārais mērķa kritērijs. Primārais mērķa kritērijs AF pacientiem bija vispārēja apstiprināta hematoloģiskā atbildes reakcija (HR), kas definēta vai nu kā pilnīga hematoloģiskā atbildes reakcija, nekādu leikēmijas pazīmju, vai kā hroniskās fāzes atkārtota iestāšanās.

Hroniskā fāze

MCyR rādītājs 321 HF pacientiem bija 51%. Vairums pacientu, kuriem bija atbildes reakcija, strauji sasniedza MCyR 3 mēnešu laikā (vidēji 2,8 mēnešos) pēc nilotiniba terapijas sākšanas. Vidējais laiks CCyR sasniegšanai bija nedaudz vairāk kā 3 mēneši (vidēji 3,4 mēneši). No pacientiem, kuri sasniedza MCyR, 77% (95% TI: 70%-84%) saglabājās atbildes reakcija pēc 24 mēnešiem. Vidējais MCyR ilgums vēl nav noskaidrots. No pacientiem, kuri sasniedza CCyR, 85% (95% TI: 78%-93%) saglabājās atbildes reakcija pēc 24 mēnešiem. Vidējais CCyR ilgums vēl nav noskaidrots. Pacienti ar CHR sākotnēji sasniedza MCyR ātrāk (1,9, salīdzinot ar 2,8 mēnešiem). No HF pacientiem bez sākotnējā CHR, 70% sasniedza CHR, un vidējais laiks līdz CHR bija 1 mēnesis, un vidējais CHR ilgums bija 32,8 mēneši. Kopējais 24 mēnešu dzīvildzes koeficients HML-HF pacientiem bija aptuveni 87%.

Akcelerācijas fāze

Kopējā apstiprinātā HR sastopamība 137 AF pacientiem bija 50%. Vairums pacientu, kuriem bija atbildes reakcija, ar nilotiniba terapiju ātri sasniedza HR (vidēji 1,0 mēnesī), un tas bija ilgstoši (vidējais apstiprinātā HR ilgums bija 24,2 mēneši). No pacientiem, kuri sasniedza HR, 53% (95% TI: 39%-67%) saglabājās atbildes reakcija pēc 24 mēnešiem. MCyR raksturlielums bija 30%, vidējais laiks līdz atbildes reakcijas sasniegšanai bija 2,8 mēneši. No pacientiem, kuri sasniedza MCyR, 63% (95% TI: 45%-80%) saglabājās atbildes reakcija pēc 24 mēnešiem. Vidējais MCyR ilgums bija 32,7 mēneši. Kopējais 24 mēnešu dzīvildzes koeficients HML-HF pacientiem bija aptuveni 70%.

Atbildes reakcijas sastopamība divās ārstēšanas grupās parādīta 10. tabulā.

10. tabula Atbildes reakcija HML gadījumā

(Labākais atbildes reakcijas rādītājs)	Hroniskā fāze			Akcelerācijas fāze		
	Nepanesība (n=95)	Rezistenti (n=226)	Kopā (n=321)	Nepanesība (n=27)	Rezistenti (n=109)	Kopā* (n=137)
Hematoloģiska atbildes reakcija (%)						
Vispārēja (95% TI)	-	-	-	48	51	50
Pilnīga	87	65	70 ¹	(29-68)	(42-61)	(42-59)
NEL	(74-94)	(56-72)	(63-76)	37	28	30
HF atjaunošanās	-	-	-	7	10	9
	-	-	-	4	13	11
Citoģenētiska atbildes reakcija (%)						
Nozīmīga (95% TI)	57	49	51 (46-57)	33	29	30
Pilnīga	(46-67)	(42-56)	37	(17-54)	(21-39)	(22-38)
Daļēja	41	35	15	22	19	20
	16	14		11	10	10

NEL = nekādu leukēmijas pazīmju/kaulu smadzeņu atbildes reakcija

¹ 114 HF pacientiem bija CHR sākotnēji un tāpēc nebija iespējams veikt pilnīgu hematoloģisku atbildes reakcijas novērtējumu.

* Nav informācijas par imatiniba rezistentā/nepanesošā pacienta stāvokli.

Vēl nav pieejami dati par lietošanas efektivitāti pacientiem ar HML-BK. II fāzes pētījumā tika iekļautas arī atsevišķas ārstēšanas grupas, lai pētītu Nilotiniba HF un AF pacientu grupā, kuri iepriekš bija intensīvi ārstēti ar dažādiem līdzekļiem, to vidū tirozīna kināzes inhibitoru papildus imatinībam. No šiem pacientiem 30/36 (83%) bija rezistence pret ārstēšanu, bet ne nepanesība. 22 HF pacientiem, kuriem tika vērtēta efektivitāte, nilotinibs izraisīja 32% MCyR raksturlielumu un 50% CHR raksturlielumu. 11 AF pacientiem, kuriem tika vērtēta efektivitāte, ārstēšana izraisīja 36% kopējo HR raksturlielumu. Pēc neveiksmīgas ārstēšanas ar imatinību 42% hroniskās fāzes un 54% akcelerācijas fāzes HML pacientiem, kuriem tika pārbaudītas mutāciju neveiksmes, tika atklātas 24 dažādas BCR-ABL mutācijas. Nilotinībam tika pierādīta efektivitāte pacientiem, kuriem bija dažādas BCR-ABL mutācijas, kas saistītas ar rezistenci pret imatinību, izņemot T315I.

Ārstēšanas pārtraukšana pieaugušiem pacientiem ar Ph+ HML hroniskā fāzē, kuri ārstēti ar nilotinību kā pirmās izvēles terapiju un kuri sasnieguši stabilu pilnīgu molekulārās atbildes reakciju

Atklātā, vienas grupas pētījumā 215 pieaugušus pacientus ar Ph+ HML hroniskā fāzē, kurus ārstēja ar nilotinību (pirmās izvēles zāles) ≥ 2 gadus un kuri sasniegta MR4.5 (noteikts ar MolecularMD MRDx BCR-ABL testu), iekļāva grupā, kas turpināja nilotiniba terapiju papildu 52 nedēļas (nilotiniba konsolidācijas fāze). 190 no 215 pacientiem (88,4 %) pārgāja TFR fāzē pēc stabilas pilnīgas molekulārās atbildes reakcijas sasniegšanas konsolidācijas fāzē, ko definēja atbilstoši sekojošiem kritērijiem:

- pēdējie 4 kvartāla novērtējumi (veikti ik pēc 12 nedēļām) bija vismaz MR4.0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS), un tādi saglabājās vienu gadu;
- pēdējais novērtējums ir MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS);
- ne vairāk kā divi novērtējumi ir robežās starp MR4.0 un MR4.5 ($0,0032$ % IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS).

Primārais mērķa kritērijs bija procentuālais pacientu daudzums ar MMR 48 nedēļas pēc TFR fāzes uzsākšanas (pacienti, kuriem bija nepieciešama terapijas atsākšana, tika uzskatīti kā pacienti bez

atbildes reakcijas).

11. tabula No terapijas brīva remisija pēc nilotiniba kā pirmās izvēles terapijas

TFR fāzē iekļautie pacienti	190	
Nedēļas pēc TFR fāzes uzsākšanas	48 nedēļas	264 nedēļas
Pacienti, kam saglabājās MMR vai labāka reakcija	98 (51,6%, [95% TI: 44,2; 58,9])	79 ^[2] (41,6%, 95% TI: 34,5; 48,9)
Pacienti, kas pārtrauca TFR fāzi	93 ^[1]	109
MMR zuduma dēļ	88 (46,3%)	94 (49,5%)
Citu iemeslu dēļ	5	15
Pacienti, kas atsāka ārstēšanu pēc MMR zuduma	86	91
Atgūstot MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
Atgūstot MR4.5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

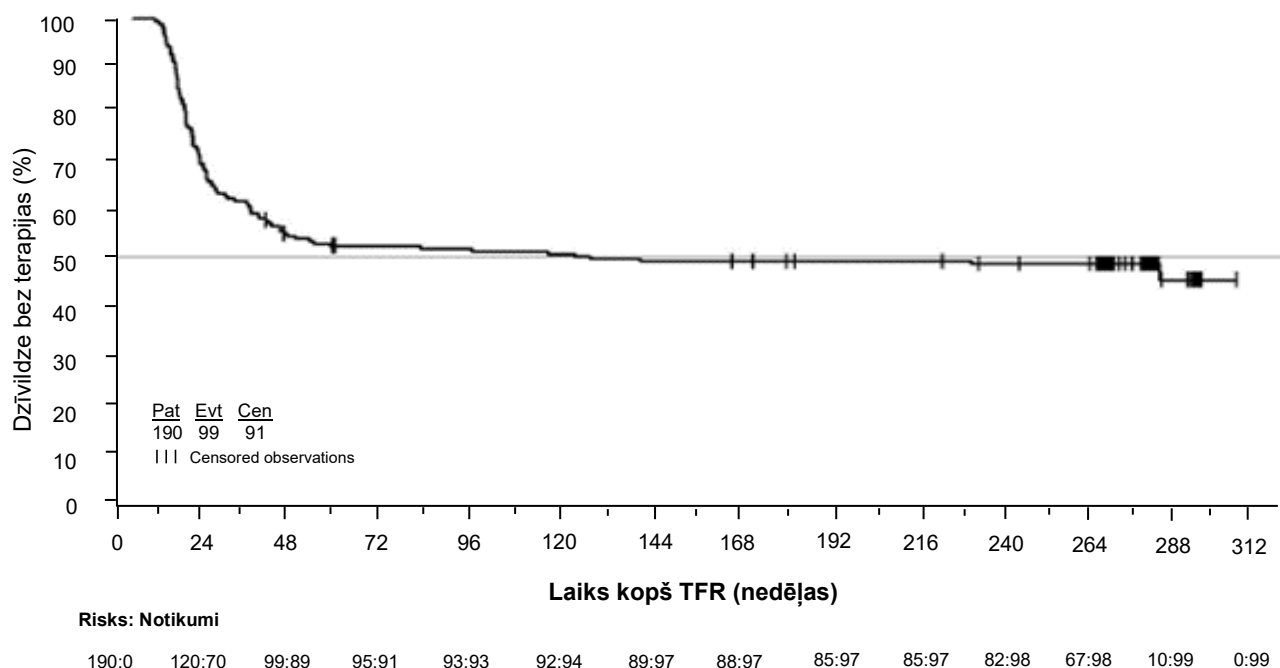
[1] Vienam pacientam nebija MMR zuduma līdz 48 nedēļai, bet viņš pārtrauca TFR fāzi.

[2] 2 pacientiem PCR novērtējums 264 nedēļā nebija pieejams, tādēļ viņu atbildes reakcija netika iekļauta 264 nedēļas datu apkopošanas analīzē.

Laiks, līdz kuram 50% no visiem atkārtoti ārstētajiem pacientiem atguva MMR un MR4.5, bija attiecīgi 7 un 12,9 nedēļas. Pēc 24 nedēļām pēc ārstēšanas atsākšanas atgūtais MMR kumulatīvais rādītājs bija 97,8% (89 no 91 pacients) un MR4.5 48 nedēļās atjaunojās 91,2% (83 no 91 pacients).

Pēc *Kaplan Meier* metodes aprēķinātā mediāna dzīvildzei bez terapijas (TFS - *treatment-free survival*) bija 120,1 nedēļa (95% TI: 36,9, nav nosakāms [NN]) (4. attēls); 91 no 190 pacientiem (47,9%) nebija TFS.

4. attēls Kaplan-Meier aprēķinātā dzīvildze bez terapijas pēc TFR uzsākšanas (pilna analīze)



Ārstēšanas pārtraukšanas pieaugušiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē, kuri sasnieguši stabilu pilnīgu molekulārās atbildes reakciju, lietojot nilotinību pēc iepriekš bijušas imatiniba terapijas

Atklātā, vienas grupas pētījumā 163 pieauguši pacienti ar Ph+ HML hroniskā fāzē, kuri lieto

tirozīnkināzes inhibitorus (TKI) ≥ 3 gadus (imatinibs kā sākotnējā TKI terapija vairāk kā 4 nedēļas bez dokumentēta MR4.5 imatinibam terapijas maiņas uz nilotinibu brīdī, tad pilnīga terapijas maiņa uz nilotinibu vismaz divus gadus) un kuri, lietojot nilotinibu, sasnieguši MR4.5 (noteikts ar MolecularMD MRDx BCR-ABL testu), iekļāva grupā, kas turpināja nilotiniba terapiju papildu 52 nedēļas (nilotiniba konsolidācijas fāze). 126 no 163 pacientiem (77,3%) pārgāja TFR fāzē pēc stabilas pilnīgas molekulārās atbildes reakcijas sasniegšanas konsolidācijas fāzē, ko definēja atbilstoši sekojošiem kritērijiem:

- pēdējie 4 kvartāla novērtējumi (veikti ik pēc 12 nedēļām) neuzrādīja MR4.5 zudumu (BCR-ABL/ABL $\leq 0.0032\%$ IS) viena gada laikā.

Primārais mērķa kritērijs bija procentuālais pacientu daudzums bez apstiprināta MR4.0 zuduma vai MMR zuduma 48 nedēļu laikā no terapijas pārtraukšanas brīža.

12. tabula No terapijas brīva remisija pēc ārstēšanas ar nilotinibu pēc iepriekšējas terapijas ar imatinibu

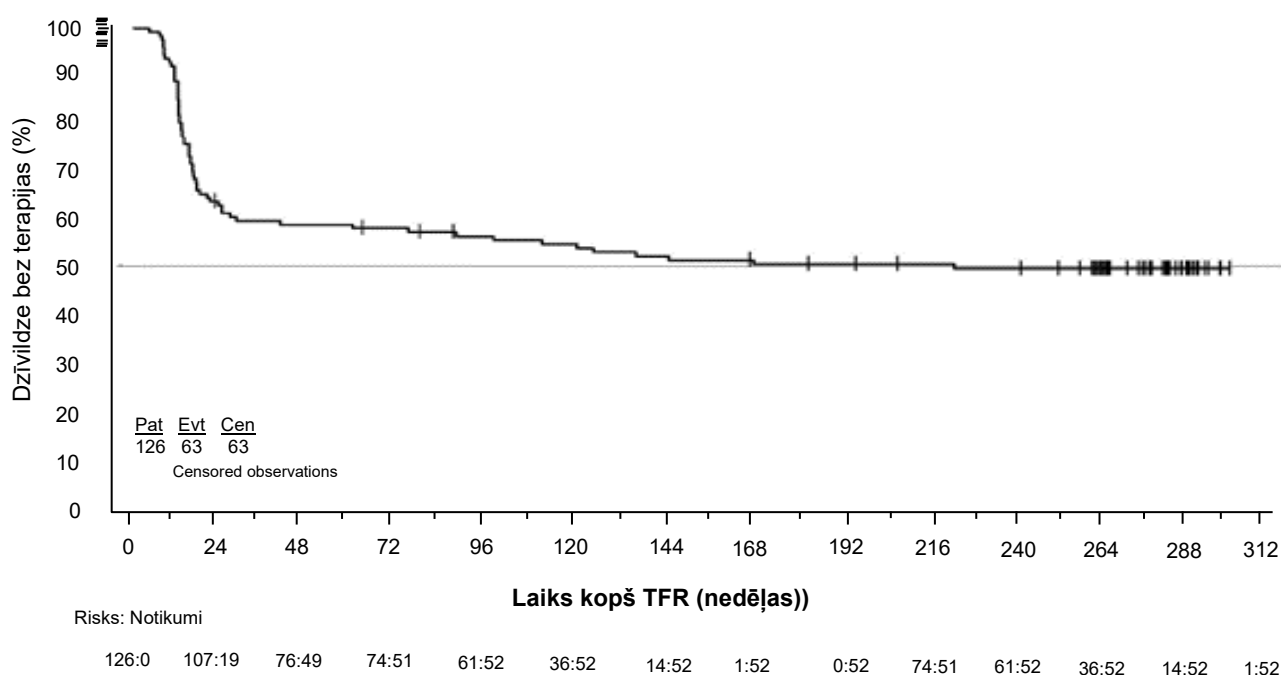
TFR fāzē iekļautie pacienti	126	
Nedēļas pēc TFR fāzes uzsākšanas	48 nedēļas	264 nedēļas
Pacienti, kam saglabājās MMR, nav apstiprināts MR4.0 zudums un nav atsākta nilotiniba lietošana	73 (57,9%, [95% TI: 48,8; 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% TI: 34,1; 52,0])
Pacienti, kas pārtrauca TFR fāzi	53	74 ^[1]
Apstiprināta MR4.0 zuduma dēļ vai MMR zuduma dēļ	53 (42,1%)	61 (82,4%)
Citu iemeslu dēļ	0	13
Pacienti, kas atsāka ārstēšanu pēc MMR zuduma vai apstiprināta MR4.0 zuduma dēļ	51	59
Atgūstot MMR	48 (94,1%)	56 (94,9%)
Atgūstot MR4.5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] Diviem pacientiem bija MMR (PCR novērtējums) 264 nedēļā, bet vēlāk viņi pārtrauca pētījumu, un turpmāka PCR novērtējuma nebija.

Kaplan-Meier aprēķinātā laika mediāna līdz MMR un MR4.5 atgūšanai, lietojot nilotinibu, bija attiecīgi 11,1 nedēļa (95% TI: 8,1; 12,1) un 13,1 nedēļa (95% TI: 12,0; 15,9). 48 nedēļas pēc terapijas atsākšanas MR4 un MR4.5 kumulatīvais rādītājs bija attiecīgi 94,9% (56/59 pacienti) un 91,5% (54/59 pacienti).

Kaplan Meier aprēķinātā TFS mediāna ir 224 nedēļas (95% TI: 39,9; NN) (5. attēls); 63 no 126 pacientiem (50,0%) nebija TFS.

5. attēls Kaplan-Meier aprēķinātā dzīvildze bez terapijas pēc TFR uzsākšanas (pilna analīze)



Pediatriiskā populācija

Galvenajā pediatriiskajā pētījumā, kas tika veikts ar nilotinibu, kopumā 58 pacienti no 2 līdz <18 gadu vecumam (25 pacienti ar nesen diagnosticētu Ph + HML hroniskā fāzē un 33 pacienti ar Ph + HML hroniskā fāzē ar rezistenci pret imatinibu/dasatinibu vai nepanesību pret imatinibu) saņēma nilotinibu devā 230 mg/m² divas reizes dienā, noapaļojot līdz tuvākajai 50 mg devai (līdz maksimālajai vienreizējai devai 400 mg). Galvenie pētījuma dati ir apkopoti 13. tabulā.

13. tabula Apkopotie dati galvenajam pediatriiskajam pētījumam, kas veikts ar nilotinibu

	Nesen diagnosticēta Ph+ HML-HF (n=25)	Ph+ HML-HF pacienti ar rezistenci vai nepanesamību (n=33)
Ārstēšanas laika mediāna, (diapazons)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Faktiskās devas intensitātes (mg/m ² /dienā) mediāna (diapazons)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Relatīvās devas intensitāte (%), salīdzinot ar plānoto devu 230 mg/m ² divas reizes dienā Mediāna (diapazons) Pacientu skaits ar >90%	82,0 (32-102) 12 (48,0%)	95,0 (43-107) 19 (57,6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) 12 ciklos, (95% TI)	60%, (38,7; 78,9)	48,5%, (30,8; 66,5)
MMR līdz 12. ciklam, (95% TI)	64,0%, (42,5; 82,0)	57,6%, (39,2; 74,5)
MMR līdz 66. ciklam, (95% TI)	76,0%, (54,9; 90,6)	60,6%, (42,1; 77,1)
Laika mediāna līdz MMR, mēneši (95% TI)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Pacientu skaits (%), kuri sasnieguši MR4.0	14 (56,0%)	9 (27,3%)

(BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) līdz 66. ciklam		
Pacientu skaits (%), kuri sasnieguši MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) līdz 66. ciklam	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Apstiprināts MMR zudums starp pacientiem, kuri sasniedza MMR	3 no 19	Neviens no 20
Jauna mutācija ārstēšanas laikā	Neviens	Neviens
Slimības progresēšana ārstēšanas laikā	1 pacients īslaicīgi atbilda AF/BK progresēšanas tehniskajai definīcijai*	Pēc 10,1 mēneša ārstēšanas 1 pacients progresēja līdz AF/BK
Kopējā dzīvildze Notikumu skaits Nāve ārstēšanas laikā Nāve dzīvildzes novērojuma laikā	0 3 (12%) Nav novērtējams	0 1 (3%) Nav novērtējams

* Viens pacients mēnesi pēc nilotiniba lietošanas sākuma īslaicīgi atbilda AF/BK progresēšanas tehniskajai definīcijai (palielināta bazofilo šūnu skaita dēļ) (ar pagaidu ārstēšanas pārtraukumu 13 dienu laikā pirmajā ciklā). Pacients palika pētījumā, atgriezās HF un bija pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija un CCyR līdz 6. ārstēšanas ar nilotinibu ciklam.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Maksimālā nilotiniba koncentrācija tiek sasniegta 3 stundas pēc iekšķīgas lietošanas. Nilotiniba uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 30%. Nilotiniba absolūtā biopieejamība nav noteikta. Salīdzinot ar šķīdumu iekšķīgai lietošanai (pH no 1,2 līdz 1,3), nilotiniba kapsulu relatīvā biopieejamība ir aptuveni 50%. Veseliem brīvprātīgajiem nilotiniba C_{max} un laukums zem koncentrācijas-laika līknes serumā (AUC), lietojot nilotinibu kopā ar uzturu, palielinās attiecīgi par 112% un 82%, salīdzinot ar stāvokli tukšā dūšā. Nilotiniba lietošana 30 minūtes vai 2 stundas pēc ēšanas palielināja nilotiniba bioloģisko pieejamību attiecīgi par 29% un 15% (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem ar pilnīgu gastrektomiju vai daļēju gastrektomiju nilotiniba uzsūkšanās (relatīvā biopieejamība) var būt samazināta attiecīgi par 48% un 22%.

Izkliede

Nilotiniba attiecība asinīs pret plazmu ir 0,71. Saskaņā ar *in vitro* eksperimentu rezultātiem, ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 98%.

Biotransformācija

Nozīmīgākie veseliem indivīdiem atklātie metabolisma ceļi ir oksidēšanās un hidroksilēšanās. Nilotinibs ir galvenā viela, kas atrodas serumā. Neviena no metabolītiem nozīmīgi nepapildina nilotiniba farmakoloģisko darbību. Nilotinibu galvenokārt metabolizē CYP3A4, nedaudz, iespējams, arī CYP2C8.

Eliminācija

Pēc vienas radioaktīvi iezīmētas nilotiniba devas lietošanas veseliem indivīdiem vairāk nekā 90% devas tiek izvadīta 7 dienās – pārsvarā ar izkārnījumiem (94% devas). Neizmainītais nilotinibs veidoja 69% devas.

Šķietamais eliminācijas pusperiods, kas aprēķināts no vairāku devu farmakokinētikas, lietojot reizi dienā, ir aptuveni 17 stundas. Nilotiniba farmakokinētikas atšķirības dažādiem pacientiem ir vidēji vai stipri izteiktas.

Linearitāte/nelinearitāte

Kopējā nilotiniba iedarbība līdzsvara koncentrācijā ir atkarīga no devas ar mazāk nekā devai proporcionālu sistēmiskās iedarbības palielināšanos, kad deva pārsniedz 400 mg reizi dienā. Ikdienas kopējā nilotiniba sistēmiskā iedarbība, lietojot pa 400 mg divas reizes dienā, līdzsvara koncentrācijā bija par 35% lielāka nekā lietojot 800 mg reizi dienā. Nilotiniba sistēmiskā iedarbība (AUC) līdzsvara koncentrācijā, lietojot 400 mg devu divas reizes dienā, bija aptuveni par 13,4% augstāka nekā lietojot 300 mg divas reizes dienā. Nilotiniba vidējā kopējā un maksimālā koncentrācija 12 mēnešu laikā bija aptuveni par 15,7% un 14,8% augstāka, lietojot 400 mg divas reizes dienā, salīdzinot ar 300 mg divas reizes dienā. Devu palielinot no 400 mg divas reizes dienā līdz 600 mg divas reizes dienā, nilotiniba kopējā iedarbība nozīmīgi nepalielinājās.

Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 8 dienu laikā. Nilotiniba kopējās iedarbības palielināšanās serumā starp pirmo devu un līdzsvara koncentrāciju bija aptuveni 2 reizes, lietojot reizi dienā, un 3,8 reizes, lietojot divas reizes dienā.

Biopieejamības/bioekvivalences pētījumi

Tika pierādīts, ka vienas 400 mg nilotiniba devas lietošana, izmantojot 2 cietās kapsulas pa 200 mg, kad katras cietās kapsulas saturs tika izšķīdināts vienā tējkarotē ābolu mērces, ir bioekvivalenta 2 neskartu 200 mg cieto kapsulu vienreizējas devas lietošanai.

Pediatriskā populācija

Pēc nilotiniba lietošanas pediatriskiem pacientiem devā 230 mg/m² divas reizes dienā, noapaļojot līdz tuvākajai 50 mg devai (līdz maksimālai vienreizējai devai 400 mg), tika konstatēts, ka zāļu iedarbība līdzsvara koncentrācijā un nilotiniba klirens ir līdzīgi (līdz divkārtšam līmenim) kā pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar 400 mg devu divas reizes dienā. Nilotiniba farmakokinētiskās īpašības pēc vienas vai vairākām devām bija salīdzināmas starp pediatriskiem pacientiem no 2 gadiem līdz <10 gadiem un no ≥10 gadiem līdz <18 gadiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nilotinibs vērtēts drošības farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, reproduktīvās toksicitātes, fototoksicitātes un kancerogenitātes (žurkām un pelēm) pētījumos.

Drošuma farmakoloģiskie pētījumi

Nilotinibs neietekmēja ne CNS, ne elpošanas funkcijas. *In vitro* kardiālās drošuma pētījumos nilotinibam konstatēja preklīniskos QT intervāla pagarināšanās signālus, pamatojoties uz hERG (*human Ether-a-go-go Related Gene*) strāvu blokādi un darbības potenciāla paildzināšanos izolētās trušu sirdīs. Suņiem un pērtiķiem, kas tika ārstēti līdz 39 nedēļām, kā arī speciālā telemetrijas pētījumā suņiem netika konstatēta nekāda ietekme uz EKG mērījumiem.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi suņiem līdz 4 nedēļu ilgumā un *Macaca* sugas pērtiķiem līdz 9 mēnešu ilgumā atklāja, ka primārais nilotiniba toksicitātes mērķa orgāns ir aknas. Pārmaiņas bija palielināta alanīna aminotransferāzes un sārmainās fosfatāzes aktivitāte un histopatoloģiskas atrades (galvenokārt sinusoidālo šūnu jeb Kupfera šūnu hiperplāzija/hipertrofija, žultsceļu hiperplāzija un periportāla fibroze). Bioķīmiskās pārmaiņas parasti bija pilnībā atgriezeniskas pēc četrus nedēļus atlabšanas perioda un histoloģiskās pārmaiņas bija daļēji atgriezeniskas. Kopējā iedarbība, lietojot mazāko devu, kuras gadījumā konstatēja ietekmi uz aknām, bija mazāka nekā kopējā iedarbība

cilvēkam, lietojot 800 mg dienas devu. Pelēm un žurkām, kas tika ārstētas līdz 26 nedēļām, konstatēja tikai nelielas pārmaiņas aknās. Žurkām, suņiem un pērtiķiem novēroja pārsvarā atgriezenisku holesterīna līmeņa paaugstināšanos.

Genotoksicitātes pētījumi

Genotoksicitātes pētījumi baktēriju *in vitro* sistēmās un zīdītāju *in vitro* un *in vivo* sistēmās ar vai bez metaboliskas aktivācijas neatklāja nekādas nilotiniba mutagēniskas iedarbības pazīmes.

Kancerogenitātes pētījumi

2 gadu kancerogenitātes pētījumā ar žurkām galvenais ne-neoplastisku bojājumu mērķa orgāns bija dzemde (dilatācija, vaskulāra ektāzija, endotēlija šūnu hiperplāzija, iekaisums un/vai epitēlija hiperplāzija). Lietojot nilotinibu 5, 15 un 40 mg/kg/dienā, netika iegūti pierādījumi par kancerogenitāti. Iedarbība (attiecībā uz AUC) pēc augstākās devas lietošanas aptuveni 2 līdz 3 reizes pārsniedza cilvēka dienas līdzsvara koncentrācijas iedarbību (pēc AUC), lietojot nilotinibu 800 mg/dienā.

26 nedēļu ilgā kancerogenitātes pētījumā ar transgēnām (TG.rasH2) pelēm tika lietotas nilotiniba 30, 100 un 300 mg/kg/dienā devas. Ādas papillomas/karcinomas tika konstatētas lietojot 300 mg/kg devu, kas aptuveni 30 līdz 40 reizes (balstoties uz AUC) pārsniedz iedarbību cilvēkiem, lietojot maksimālo atļauto devu 800 mg/dienā (lietojot 400 mg divas reizes dienā). Līmenis (NOAEL - *No-Observed-Adverse-Effect-Level*), pie kura netika novēroti neoplastiski ādas bojājumi, bija 100 mg/kg/dienā, kas aptuveni 10 līdz 20 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkiem, lietojot maksimālo atļauto devu 800 mg/dienā (lietojot 400 mg divas reizes dienā). Galvenie neoplastisku bojājumu mērķa orgāni bija āda (epidermas hiperplāzija), augoši zobi (emaljas orgāna deģenerācija/atrofija augšējiem incīzīviem un incīzīvu smaganu/odontogēnā epitēlija iekaisums) un aizkrūts dziedzeris (samazināta limfocītu skaita paaugstināts sastopamības biežums un/vai smagums).

Reproduktīvā toksicitāte un fertilitātes pētījumi

Nilotinibs neizraisīja teratogenitāti, bet bija embrio- un fetotoksisks devās, kas bija toksiskas arī mātiņai. Gan auglības pētījumos, kas ietvēra gan tēviņu, gan mātiņu ārstēšanu, gan embriotoksicitātes pētījumā, kurā tika ārstētas mātiņas, tika novērots palielināts pēc-implantācijas bojāeju skaits. Embriotoksicitātes pētījumos tika konstatēta embrioletalitāte un ietekme uz augli (galvenokārt samazināta augļa masa, priekšlaicīga sejas kaulu saaugšana (saaudzis augšžoklis/vaiga kauls), viscerālas un skeleta pārmaiņas) žurkām un palielināts augļu rezorbciju biežums un skeleta pārmaiņas trušiem. Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos žurkām, nilotiniba lietošana mātiņām izraisīja jaundzimušo ķermeņa masas samazināšanos, kas savukārt saistīta ar fiziskās attīstības traucējumiem pēcnācējiem, kā arī pārošanās un reprodukcijas spēju samazināšanos. Kopējā nilotiniba iedarbība mātiņām līmenī, kad netika novērotas blakusparādības (*No-Observed-Adverse-Effect-Levels*), kopumā bija mazāka vai tāda pati kā cilvēkam, lietojot pa 800 mg dienā.

Pētījumos ar vīriešu un sieviešu dzimuma žurkām, lietojot lielas devas, kas aptuveni 5 reizes pārsniedza cilvēkiem ieteicamo devu, netika konstatēta ietekme uz spermatozoīdu skaitu/kustīgumu vai auglību.

Pētījumi ar jauniem dzīvniekiem

Attīstības pētījumā ar jauniem dzīvniekiem, jaunām žurkām nedēļu pēc dzimšanas līdz brieduma sasniegšanai (70. diena pēc dzimšanas) iekšķīgi ar zondi ievadīja nilotinibu 2, 6 un 20 mg/kg/dienā. Papildus standarta pētījuma parametriem noteica ietekmi uz attīstības stadijām, CNS, pārošanos un fertilitāti. Pamatojoties uz ķermeņa masas samazināšanos abiem dzimumiem un prepūcija separācijas aizkavēšanos vīriešu dzimuma dzīvniekiem (kas var būt saistīts ar ķermeņa masas samazināšanos), iedarbība jaunām žurkām līmenī, kad netika novērotas blakusparādības, noteikta 6 mg/kg/dienā. Jaunām žurkām, atšķirībā no vecākām žurkām, nenovēroja paaugstinātu jutību pret nilotinibu. Turklāt toksicitātes profils jaunām žurkām bija līdzīgs tam, ko novēroja vecākām žurkām.

Fototoksicitātes pētījumi

Konstatēts, ka nilotinibs absorbē gaismu UV-B un UV-A spektrā, izkliedējas ādā, un *in vitro* konstatēta fototoksiska iedarbība, taču *in vivo* nekāda ietekme nav novērota. Tāpēc risks, ka nilotinibs izraisīs fotosensitizāciju pacientiem, tiek uzskatīts par ļoti mazu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Laktozes monohidrāts

Krospovidons

Polisorbāts 80

Magnija aluminometasilikāts

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Nilotinib Accord 50 mg un 150 mg cietās kapsulas

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E 171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Nilotinib Accord 200 mg cietās kapsulas

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E 171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Nilotinib Accord 50 mg un 150 mg cietās kapsulas

Apdrukas tinte

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E 172)

Propilēnglikols

Kālija hidroksīds

Nilotinib Accord 200 mg cietās kapsulas

Apdrukas tinte

Šellaka

Propilēnglikols

Nātrijs hidroksīds

Titāna dioksīds (E 171)

Povidons

Alūra sarkanais AC

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Nilotinib Accord ir pieejamas šādos iepakojumu lielumos:

Nilotinib Accord 50 mg cietās kapsulas

PVH/PVDH/Al blisteri vai PVH/PVDH/Al perforēti dozējumu vienību blisteri.

- Atsevišķās kastītēs ir 40 cietās kapsulas (5 blisteri, katrs satur 8 cietās kapsulas) vai perforēti dozējumu vienību blisteri ar 40×1 cieto kapsulu (5 blisteri, katrs satur 8 cietās kapsulas).
- Vairāku kastīšu iepakojumos ir 120 (3 iepakojumi pa 40) cietās kapsulas vai 120×1 (3 iepakojumi pa 40×1) cietā kapsula.

Nilotinib Accord 150 mg un 200 mg cietās kapsulas

PVH/PVDH/Al blisteri vai PVH/PVDH/Al perforēti dozējumu vienību blisteri.

- Atsevišķās kastītēs ir 28 cietās kapsulas (4 blisteri, katrs satur 7 cietās kapsulas vai 2 blisteri, katrs satur 14 cietās kapsulas vai 7 vienas dienas blisteri, katrs satur 4 cietās kapsulas) vai 40 cietās kapsulas (5 blisteri, katrs satur 8 cietās kapsulas) vai perforēti dozējumu vienību blisteri ar 28×1 cieto kapsulu (4 blisteri, katrs satur 7 cietās kapsulas vai 2 blisteri, katrs satur 14 cietās kapsulas vai 7 dienas blisteri, katrs satur 4 cietās kapsulas) vai 40×1 cietās kapsulas (5 blisteri, katrs satur 8 cietās kapsulas).
- Vairāku kastīšu iepakojumos ir 112 (4 iepakojumi pa 28) cietās kapsulas, 120 (3 iepakojumi pa 40) cietās kapsulas vai 392 (14 iepakojumi pa 28) cietās kapsulas vai perforēti dozējumu vienību blisteri ar 112×1 (4 iepakojumi pa 28×1) cieto kapsulu, 120×1 (3 iepakojumi pa 40×1) cieto kapsulu vai 392×1 (14 iepakojumi pa 28×1) cieto kapsulu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

50 mg cietā kapsula

EU/1/24/1845/001 40 kapsulas

EU/1/24/1845/002 40×1 kapsula (dozējama vienība)

EU/1/24/1845/003 120 (3 x 40) kapsulas (vairāku kastīšu iepakojums)

EU/1/24/1845/004 120 (3 x 40×1) kapsulas (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)

150 mg cietā kapsula

EU/1/24/1845/005 28 kapsulas
 EU/1/24/1845/006 28 x 1 kapsula (dozējama vienība)
 EU/1/24/1845/007 40 kapsulas
 EU/1/24/1845/008 40 x 1 kapsula (dozējama vienība)
 EU/1/24/1845/009 112 (4 x 28) kapsulas (vairāku kastīšu iepakojums)
 EU/1/24/1845/010 120 (3 x 40) kapsulas (vairāku kastīšu iepakojums)
 EU/1/24/1845/011 392 (14 x 28) kapsulas (vairāku kastīšu iepakojums)
 EU/1/24/1845/012 112 (4 x 28 x 1) kapsulas (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)
 EU/1/24/1845/013 120 (3 x 40 x 1) kapsulas (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)
 EU/1/24/1845/014 392 (14 x 28 x 1) kapsulas (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)

200 mg cietā kapsula

EU/1/24/1845/015 28 kapsulas
 EU/1/24/1845/016 28 x 1 kapsula (dozējama vienība)
 EU/1/24/1845/017 40 kapsulas
 EU/1/24/1845/018 40 x 1 kapsula (dozējama vienība)
 EU/1/24/1845/019 112 (4 x 28) kapsulas (vairāku kastīšu iepakojums)
 EU/1/24/1845/020 120 (3 x 40) kapsulas (vairāku kastīšu iepakojums)
 EU/1/24/1845/021 392 (14 x 28) kapsulas (vairāku kastīšu iepakojums)
 EU/1/24/1845/022 112 (4 x 28 x 1) kapsulas (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)
 EU/1/24/1845/023 120 (3 x 40 x 1) kapsulas (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)
 EU/1/24/1845/024 392 (14 x 28 x 1) kapsulas (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, Austrija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nilotinib Accord 50 mg cietās kapsulas
nilotinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena cietā kapsula satur 50 mg nilotiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi –plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

40 cietās kapsulas
40 × 1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nilotinib Accord 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS- DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS AR 120 CIETAJĀM KAPSULĀM AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilotinib Accord 50 mg cietās kapsulas
nilotinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena cietā kapsula satur 50 mg nilotiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi –plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

Vairāku kastīšu iepakojums 120 (3 iepakojumi pa 40) cietās kapsulas.
120 × 1 (3 iepakojumi pa 40 × 1) cietā kapsula.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nilotinib Accord 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS- DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMIEM BEZ BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilotinib Accord 50 mg cietās kapsulas
nilotinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena cietā kapsula satur 50 mg nilotiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi –plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

40 cietās kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi
40 × 1 cietās kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nilotinib Accord 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS- DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilotinib Accord 50 mg kapsulas
nilotinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilotinib Accord 150 mg cietās kapsulas
nilotinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena cietā kapsula satur 150 mg nilotiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi –plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

28 cietās kapsulas

40 cietās kapsulas

28 × 1 cietās kapsulas

40 × 1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nilotinib Accord 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS- DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilotinib Accord 150 mg cietās kapsulas
nilotinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena cietā kapsula satur 150 mg nilotiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi –plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

Vairāku kastīšu iepakojums 112 (4 iepakojumi pa 28) cietās kapsulas.

120 (3 iepakojumi pa 40) cietās kapsulas.

392 (14 iepakojumi pa 28) cietās kapsulas.

112 × 1 (4 iepakojumi pa 28 × 1) cietā kapsula.

120 × 1 (3 iepakojumi pa 40 × 1) cietā kapsula.

392 × 1 (14 iepakojumi pa 28 × 1) cietā kapsula.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nilotinib Accord 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS- DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilotinib Accord 150 mg cietās kapsulas
nilotinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena cietā kapsula satur 150 mg nilotiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi –plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

28 cietās kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.
40 cietās kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.
28 × 1 cietā kapsula Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.
40 × 1 cietā kapsula Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nilotinib Accord 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS- DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilotinib Accord 150 mg kapsulas
nilotinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilotinib Accord 200 mg cietās kapsulas
nilotinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena cietā kapsula satur 200 mg nilotiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un alūra sarkano AC–plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

28 cietās kapsulas

40 cietās kapsulas

28 × 1 cietās kapsulas

40 × 1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nilotinib Accord 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS- DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilotinib Accord 200 mg cietās kapsulas
nilotinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena cietā kapsula satur 200 mg nilotiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un alūra sarkano AC–plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

Vairāku kastīšu iepakojums	112 (4 iepakojumi pa 28) cietās kapsulas. 120 (3 iepakojumi pa 40) cietās kapsulas. 392 (14 iepakojumi pa 28) cietās kapsulas. 112 × 1 (4 iepakojumi pa 28 × 1) cietā kapsula. 120 × 1 (3 iepakojumi pa 40 × 1) cietā kapsula. 392 × 1 (14 iepakojumi pa 28 × 1) cietā kapsula.
----------------------------	--

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nilotinib Accord 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS- DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilotinib Accord 200 mg cietās kapsulas
nilotinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena cietā kapsula satur 200 mg nilotiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, alūra sarkano AC—plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

28 cietās kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.
40 cietās kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.
28 × 1 cietā kapsula. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.
40 × 1 cietā kapsula. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nilotinib Accord 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS- DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nilotinib Accord 200 mg kapsulas
nilotinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Nilotinib Accord 50 mg cietās kapsulas
Nilotinib Accord 150 mg cietās kapsulas
Nilotinib Accord 200 mg cietās kapsulas
nilotinibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Nilotinib Accord un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nilotinib Accord lietošanas
3. Kā lietot Nilotinib Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nilotinib Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Nilotinib Accord un kādam nolūkam tās/to lieto

Kas ir Nilotinib Accord

Nilotinib Accord ir zāles, kuru aktīvo vielu sauc par nilotinibu.

Kādam nolūkam lieto Nilotinib Accord

Nilotinib Accord lieto, lai ārstētu tādu leikozes veidu, ko sauc par Filadelfijas hromosomas pozitīvu hronisku mieloleikozi (Ph-pozitīva HML). HML ir asins vēzis, kas liek organismam izstrādāt pārāk daudz bojātu balto asins šūnu.

Nilotinib Accord lieto pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar nesen diagnosticētu HML vai HML pacientiem, kuriem iepriekšējā ārstēšana, arī ar imatinibu vairs nedod rezultātus. To lieto arī pieaugušiem un pediatriem pacientiem, kuriem iepriekšējā ārstēšana izraisījusi smagas blakusparādības, kā arī tiem, kuri vairs to nevarēja turpināt.

Kā Nilotinib Accord darbojas

HML slimniekiem DNS (ģenētiskā materiāla) pārmaiņas ierosina signālu, kas liek organismam izstrādāt bojātas baltās asins šūnas. Nilotinib Accord bloķē šo signālu un tādējādi aptur šo šūnu veidošanos.

Uzraudzība Nilotinib Accord terapijas laikā

Ārstēšanas laikā tiks veiktas regulāras pārbaudes, to vidū asins analīzes. Šajās analīzēs tiks pārbaudīts:

- asins šūnu skaits (balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu) organismā, lai redzētu, kā Jūs panesat Nilotinib Accord;
- aizkuņģa dziedzera un aknu funkcija organismā, lai redzētu, kā Jūs panesat Nilotinib Accord;
- elektrolītu (kālija, magnija) līmeni organismā. Šie elementi ir būtiski sirds funkcionēšanai;
- cukura un lipīdu līmenis asinīs.

Sirdsdarbību arī pārbaudīs ar ierīci, kas reģistrē sirds elektrisko aktivitāti (metode, ko sauc par "EKG").

Ārsts regulāri izvērtēs Jūsu ārstēšanu un izlems, vai Jums nepieciešams turpināt lietot Nilotinib Accord. Ja Jums ir teikts pārtraukt lietot šīs zāles, ārsts joprojām turpinās uzraudzīt Jūsu HML un, ja

Jūsu veselības stāvoklis norādīs uz tādu nepieciešamību, var likt atsākt lietot Nilotinib Accord.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Nilotinib Accord iedarbību vai par to, kāpēc Jums vai Jūsu bērnam parakstītas šīs zāles, jautāiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Nilotinib Accord lietošanas

Rūpīgi ievērojiet ārsta norādījumus. Tie var atšķirties no vispārīgās informācijas, kas sniegta šajā instrukcijā.

Nelietojiet Nilotinib Accord šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret nilotinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, pastāstiet to ārstam, **pirms Nilotinib Accord lietošanas**.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nilotinib Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums iepriekš ir bijuši sirds-asinsvadu sistēmas traucējumi, piemēram, miokarda infarkts, sāpes krūtīs (stenokardija), asins apgādes traucējumi galvas smadzenēs (insults) vai asins apgādes traucējumi kājās (mijklibošana), vai Jums ir sirds-asinsvadu sistēmas slimības riska faktori, piemēram, paaugstināts asinsspiediens (hipertensija), diabēts vai problēmas ar lipīdu līmeni asinīs (lipīdu vielmaiņas traucējumi);
- ja Jums ir **sirdsdarbības traucējumi**, piemēram, izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē, ko sauc par „QT intervāla pagarināšanos”;
- ja Jūs tiekat **ārstēti ar zālēm**, kas pazemina holesterīna līmeni asinīs (statīni) vai ietekmē sirdsdarbību (antiaritmiskiem līdzekļiem) vai aknas (skatīt **Citas zāles un Nilotinib Accord**);
- ja Jūs ciešat no kālija vai magnija trūkuma organismā;
- ja Jums ir aknu vai aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi;
- ja Jums ir šādi simptomi, piemēram, ātra zilumu veidošanās, nogurums vai elpas trūkums vai Jums ir bijušas atkārtotas infekcijas;
- ja Jums ir bijusi ķirurģiska operācija, kuras laikā tika pilnīgi izgriezts kungis (pilnīga gastrektomija)
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Nilotinib Accord var izraisīt B hepatīta atkārtošanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēs pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu, pastāstiet to ārstam.

Ārstēšanas laikā ar Nilotinib Accord

- ja Jums ārstēšanas laikā ar šīm zālēm attīstās ģībonis (samaņas zudums) vai neregulāra sirdsdarbība, **nekavējoties pastāstiet to savam ārstam** jo tie var būt smagu sirdsdarbības traucējumu simptomi. QT intervāla pagarināšanās vai neregulāra sirdsdarbība var izraisīt pēkšņu nāvi. Retos gadījumos ziņots par pēkšņu nāvi pacientiem, kuri tika ārstēti ar Nilotinib Accord.
- Ja Jums pēkšņi ir sirdsklauves, izteikts muskuļu vājums vai paralīze, krampji vai pēkšņas izmaiņas Jūsu domāšanā vai modrības līmenī, **nekavējoties pastāstiet to savam ārstam** jo tie var būt ātras audzēju šūnas sabrukšanas, jeb tā saucamā audzēja sabrukšanas sindroma simptomi. Retos gadījumos tika ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu pacientiem, ārstētiem ar Nilotinib Accord.
- ja Jums rodas sāpes vai diskomforta sajūta krūtīs, nejutīgums vai vājums, grūtības staigāt vai runas traucējumi, sāpes, ādas krāsas maiņa vai vēsuma sajūta ekstremitātēs, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam**, jo šie simptomi var liecināt par sirds-asinsvadu sistēmas traucējumiem. Pacientiem, kuri lietoja Nilotinib Accord, ziņots par smagiem sirds-asinsvadu sistēmas traucējumiem, tajā skaitā par asinsrites traucējumiem kājā (perifēro artēriju oklūzija), sirds išēmisko slimību un asins apgādes traucējumiem galvas smadzenēs (išēmiska cerebrovaskulāra slimība). Pirms uzsākt ārstēšanu ar Nilotinib Accord un ārstēšanas laikā ārstam Jums jākontrolē tauku (lipīdu) un cukura līmenis asinīs.
- ja Jums rodas pēdu vai plaukstu pietūkums, vispārēja tūska vai strauja ķermeņa masas

palielināšanās, pastāstiet par to savam ārstam, jo šie simptomi var liecināt par smagu šķidruma aizturi. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Nilotinib Accord, retos gadījumos ziņots par smagu šķidruma aizturi.

Ja Jūs esat vecāks bērnam, kuru ārstē ar Nilotinib Accord, pastāstiet ārstam, ja jebkas no augstāk minētā attiecas uz Jūsu bērnu.

Bērni un pusaudži

Nilotinib Accord ir zāles bērniem un pusaudžiem ar HML. Nav pieredzes par šo zāļu lietošanu bērniem jaunākiem par 2 gadiem. Nav pieredzes par Nilotinib Accord lietošanu pirmreizēji diagnosticētiem bērniem līdz 10 gadu vecumam un ir ierobežota pieredze par bērniem līdz 6 gadu vecumam, kuriem iepriekšējā HML ārstēšana vairs nedod rezultātu.

Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri lieto Nilotinib Accord, var novērot lēnāku augšanu, nekā tam jābūt normāli. Regulāro vizīšu laikā ārsts pārbaudīs augšanu.

Citas zāles un Nilotinib Accord

Nilotinib Accord var mijiedarboties ar dažām citām zālēm.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši tas attiecas uz šādām zālēm:

- antiaritmiskie līdzekļi – lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai;
- hlrohīns, halofantrīns, klaritromicīns, haloperidols, metadons, moksifloksacīns – zāles, kurām var būt nevēlama iedarbība uz sirds elektrisko aktivitāti;
- ketokonazols, itraconazols, vorikonazols, klaritromicīns, telitromicīns – lieto infekciju ārstēšanai;
- ritonavīrs – zāles no „antiproteāžu” grupas, ko lieto HIV ārstēšanai;
- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns – lieto epilepsijas ārstēšanai;
- rifampicīns – lieto tuberkulozes ārstēšanai;
- asinszāles preparāti – ārstniecības augs, ko lieto depresijas un citu traucējumu ārstēšanai (latīniskais nosaukums ir *Hypericum perforatum*);
- midazolāms – lieto trauksmes mazināšanai pirms ķirurģiskas operācijas;
- alfentanils un fentanils – lieto sāpju ārstēšanai un kā nomierinošu līdzekli pirms ķirurģiskām operācijām vai citām medicīniskām procedūrām;
- ciklosporīns, sirolīms un takrolīms – zāles, kas nomāc organisma „pašaizsardzības” spējas un spējas cīnīties ar infekcijām, un ko bieži izmanto, lai novērstu transplantēto orgānu, piemēram, aknas, sirds un nieres, atgrūšanu;
- dihidroergotamīns un ergotamīns – lieto demences ārstēšanai;
- lovastatīns, simvastatīns – lieto augsta tauku līmeņa asinīs ārstēšanai;
- varfarīns – lieto asinsreces traucējumu (piemēram, asins recekļu vai trombožu) ārstēšanai;
- astemizols, terfenadīns, cisaprīds, pimozijs, hinidīns, bepridils vai melnā rudzu grauda alkaloīdi (ergotamīns, dihidroergotamīns).

Ārstēšanas laikā ar Nilotinib Accord no šo zāļu lietošanas ir jāizvairās. Ja lietojat kādu no tām, ārsts var parakstīt Jums citas zāles.

Ja lietojat statīnu (zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs), konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja Nilotinib Accord lieto kopā ar noteiktiem statīniem, tas var palielināt ar statīniem saistītu muskuļu problēmu risku, kas retos gadījumos var izraisīt nopietnu muskuļu sabrukumu (rabdomiolīzi), kā rezultātā rodas nieru bojājumi.

Turklāt, ja Jūs lietojat kādus antacīdus, ko lieto grēmu ārstēšanai, pirms Nilotinib Accord lietošanas pastāstiet par to ārstam vai farmaceitam. Šīs zāles un Nilotinib Accord jālieto atsevišķi:

- H2 blokatori, kas samazina skābes veidošanos kuņģī. H2 blokatori jālieto aptuveni 10 stundas pirms un aptuveni 2 stundas pēc Nilotinib Accord lietošanas;
- antacīdi, kas satur, piemēram, alumīnija hidroksīdu, magnija hidroksīdu un simetikonu, un kuri neitralizē augstu skābes līmeni kuņģī. Šie antacīdi jālieto aptuveni 2 stundas pirms vai aptuveni 2 stundas pēc Nilotinib Accord lietošanas.

Jums arī jāpastāsta ārstam, ja **jau lietojat Nilotinib Accord un** Jums ir parakstītas jaunas zāles, kuras iepriekš Nilotinib Accord terapijas laikā neesat lietojis.

Nilotinib Accord kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet Nilotinib Accord kopā ar uzturu. Ēdiens var palielināt Nilotinib Accord uzsūkšanos, kas, savukārt, var palielināt Nilotinib Accord daudzumu asinīs, pat līdz kaitīgam līmenim. Nedzeriet greipfrūtu sulu un neēdiet greipfrūtus. Tas var palielināt Nilotinib Accord daudzumu asinīs, pat līdz kaitīgam līmenim.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- **Nilotinib Accord nav ieteicams grūtniecības laikā**, ja vien nav absolūti nepieciešams. Ja esat grūtniece vai Jums par to ir aizdomas, pastāstiet to ārstam, kurš ar Jums apspriedīs, vai Jūs varat lietot šīs zāles grūtniecības laikā.
- **Sievietēm, kurām iespējama grūtniecība**, ārstēšanas laikā un līdz divām nedēļām pēc ārstēšanas beigām ieteicams lietot augstas efektivitātes kontracepcijas metodi.
- **Ārstēšanas laikā ar Nilotinib Accord un divas nedēļas pēc pēdējās devas nav ieteicams barot bērnu ar krūti.** Izstāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc šo zāļu lietošanas rodas blakusparādības (piemēram, reibonis vai redzes traucējumi), kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot kādas iekārtas vai mehānismus, Jums ir jāatturas no šādām darbībām, līdz ietekme ir izzudusi.

Nilotinib Accord satur laktozi (monohidrāta veidā)

Šīs zāles satur laktozi (ko sauc arī par piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Nilotinib Accord satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Nilotinib Accord satur kāliju

Šīs zāles satur kāliju, mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

Nilotinib Accord satur alūra sarkano AC

Šīs zāles satur alūra sarkano AC, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot Nilotinib Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Nilotinib Accord lietot

Lietošana pieaugušajiem

- **Pacientiem ar nesen diagnosticētu HML:** ieteicamā deva ir 600 mg dienā. Devu iegūst, lietojot divas 150 mg cietās kapsulas divas reizes dienā.
- **Pacientiem, kuriem HML iepriekšējā ārstēšana vairs nedod rezultātu:** ieteicamā deva ir 800 mg dienā. To panāk, lietojot divas 200 mg cietās kapsulas divas reizes dienā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

- Deva, kas jālieto Jūsu bērnam, būs atkarīga no bērna ķermeņa masas un garuma. Ārsts aprēķinās pareizo devu un pateiks Jums, kuras un cik Nilotinib Accord kapsulas jādod Jūsu bērnam. Kopējā Jūsu bērnam lietojamā dienas deva nedrīkst pārsniegt 800 mg.

Ārsts Jums var izrakstīt mazāku devu atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu.

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

65 gadus veci cilvēki un vecāki pacienti Nilotinib Accord drīkst lietot tādā pašā devā kā citi pieaugušie.

Kad lietot Nilotinib Accord

Lietojiet cietās kapsulas:

- divas reizes dienā (aptuveni ik pēc 12 stundām);
- vismaz 2 stundas pēc ēšanas;
- tad pagaidiet 1 stundu, pirms atkal ēdat.

Ja Jums ir jautājumi par to, kad lietot šīs zāles, aprunājieties ar ārstu vai farmaceitu. Lietojiet Nilotinib Accord katru dienu vienā un tai pašā laikā, lai vieglāk atcerētos par cieto kapsulu lietošanu.

Kā lietot Nilotinib Accord

- Norijiet cietās kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni.
- Nelietojiet cietās kapsulas kopā ar uzturu.
- Neatveriet cietās kapsulas, ja vien nevarat tās norīt. Ja tā, Jūs varat izšķīdināt katras cietās kapsulas saturu vienā tējkarotē ābolu mērces un nekavējoties to lietot. Nelietojiet vairāk kā vienu tējkaroti ābolu mērces katrai cietajai kapsulai un nelietojiet nekādus citus ēdienus, izņemot ābolu mērci..

Cik ilgi jālieto Nilotinib Accord

Turpiniet Nilotinib Accord lietošanu katru dienu tik ilgi, cik ārsts Jums norādījis. Šī ir ilgstoša ārstēšana. Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu stāvokli, lai redzētu, vai ārstēšanai ir gaidītā iedarbība. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu ar Nilotinib Accord, balstoties uz specifiskiem kritērijiem. Ja Jums ir jautājumi par Nilotinib Accord lietošanas ilgumu, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Nilotinib Accord vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Nilotinib Accord vairāk nekā noteikts vai kāds cits nejauši iedzēris Jūsu cietās kapsulas, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu un lūdziet padomu. Parādiet viņiem cieto kapsulu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju. Var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot Nilotinib Accord

Ja esat aizmirsis devu, lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto cieto kapsulu.

Ja pārtraucat lietot Nilotinib Accord

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vien ārsts Jums to neliek darīt. Nilotinib Accord lietošanas pārtraukšana bez ārsta ieteikumiem pakļauj Jūs riskam, ka Jūsu slimība pasliktināsies, un tam varētu būt dzīvībai bīstamas sekas. Ja Jums ir nodoms pārtraukt Nilotinib Accord lietošanu, obligāti apspriediet to ar ārstu, medmāsu, un/vai farmaceitu.

Ja ārsts Jums iesaka pārtraukt ārstēšanu ar Nilotinib Accord

Ārsts regulāri izvērtēs Jūsu ārstēšanu, izmantojot specifiskus diagnostiskos testus, un izlems, vai Jums turpināt lietot šīs zāles. Ja Jums ir teikts pārtraukt lietot Nilotinib Accord, ārsts turpinās rūpīgi uzraudzīt Jūsu HML pirms Nilotinib Accord lietošanas pārtraukšanas, tās laikā un arī pēc tam. Ja Jūsu veselības stāvoklis norādīs uz tādu nepieciešamību, ārsts var likt atsākt lietot Nilotinib Accord.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas un parasti izzūd pēc pāris dienu vai dažu nedēļu ārstēšanas.

Dažas blakusparādības var būt smagas.

- skeleta-muskuļu sāpju pazīmes: sāpes locītavās un muskuļos;
- sirdsdarbības traucējumu pazīmes: sāpes vai diskomforts krūtīs, paaugstināts asinsspiediens, neregulāra sirdsdarbība (ātra vai lēna), sirdsklauves (paātrināta sirdsdarbības sajūta), ģībonis, lūpu, mēles vai ādas iekrāsošanās zilganā krāsā;
- artēriju nosprostojuma pazīmes: sāpes, diskomforta sajūta, vājums vai krampji kāju muskuļos, kuri var rasties nepietiekamas apasiņošanas dēļ, čūlas uz kājām vai rokām, kuras lēnām dzīst vai vispār nedzīst, un pamanāmas kāju un roku krāsas (zila nokrāsa vai bālums) vai temperatūras (aukstuma sajūta) izmaiņas, jo šie simptomi var būt artēriju nosprostojuma pazīmes skartajā kājā, rokā un kāju vai roku pirkstos;
- pavājinātas vairogdziedzera darbības pazīmes: ķermeņa masas palielināšanās, nogurums, matu izkrišana, muskuļu vājums, aukstuma sajūta;
- pastiprinātas vairogdziedzera darbības pazīmes: paātrināta sirdsdarbība, izspiedušās acis, ķermeņa masas samazināšanās, pietūkums kakla priekšējā daļā;
- nieru darbības vai urīnceļu traucējumu pazīmes: slāpes, sausa āda, aizkaitināmība, tumšs urīns, samazināts urīna daudzums, apgrūtināta un sāpīga urinācija, pastiprināta vajadzība urinēt, asinis urīnā, izmainīta urīna krāsa;
- paaugstināta glikozes līmeņa asinīs pazīmes: stipras slāpes, pastiprināta urīna izdalīšanās, pastiprināta ēstgriba ar ķermeņa masas samazināšanos, nogurums;
- vertigo pazīmes: reibonis vai griešanās sajūta;
- pankreatīta pazīmes: spēcīgas sāpes vēdera augšējā (vidus vai kreisajā) daļā;
- ādas bojājumu pazīmes: sāpīgi sarkani bumbuli, ādas sāpes, ādas apsārtums, ādas lobīšanās vai čūlošanās;
- šķidruma aiztures pazīmes: strauja ķermeņa masas palielināšanās, roku, potīšu, pēdu vai sejas pietūkums;
- migrēnas pazīmes: spēcīgas galvassāpes, ko bieži pavada slikta dūša, vemšana un paaugstināta jutība pret gaismu;
- asins sastāva pārmaiņu pazīmes: drudzis, ātra zilumu veidošanās vai neizskaidrojama asiņošana, smagas vai biežas infekcijas, neizskaidrojams nespēks;
- asins recekļu vēnā pazīmes: pietūkums un sāpes vienā ķermeņa daļā;
- nervu sistēmas traucējumu pazīmes: ekstremitāšu vai sejas vājums vai paralīze, apgrūtināta runa, stipras galvassāpes, neesošu lietu redzēšana, jušana vai dzirdēšana, redzes izmaiņas, apziņas zudums, apjukums, dezorientācija, trīce, tirpšanas sajūta, sāpes vai nejutīgums pirkstos un pēdās;
- plaušu darbības traucējumu pazīmes: apgrūtināta vai sāpīga elpošana, klepus, sēkšana ar drudzi vai bez tā, pēdu vai kāju pietūkums;
- kuņģa un zarnu trakta traucējumu pazīmes: sāpes vēderā, slikta dūša, asiņu vemšana, melni vai asiņaini izkārnījumi, aizcietējums, grēmas, kuņģa skābes atvilkšana, vēdera uzpūšanās;
- aknu darbības traucējumu pazīmes: dzeltena āda un acis, slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšs urīns;
- aknu darbības traucējumu pazīmes: recidīvs (B hepatīta infekcijas reaktivācija);
- acu bojājuma pazīmes: redzes traucējumi, tajā skaitā redzes miglošanās, redzes dubultošanās vai gaismas zibšņu uztveršana, pavājināta redze vai redzes zudums, acs asiņošana, paaugstināta jutība pret gaismu, sāpes acī, apsārtums, nieze vai iekaisums, acs sausums, acu plakstiņu pietūkums vai nieze;
- elektrolītu disbalansa pazīmes: slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, duļķains urīns, nogurums un/vai diskomforta sajūta locītavās, kas saistīta ar izmainītiem asins analīžu rezultātiem (piemēram, paaugstinātu kālija, urīnskābes un fosfātu līmeni un pazeminātu kalcija līmeni asinīs).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām.

Dažas blakusparādības rodas ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no 10 cilvēkiem)

- caureja;
- galvassāpes;
- enerģijas trūkums;
- sāpes muskuļos;

- nieze, izsitumi;
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- matu izkrišana;
- vemšana;
- sāpes ekstremitātēs, sāpes kaulos un muguras sāpes pārtraucot terapiju ar Nilotinib Accord;
- palēnināta augšana bērniem un pusaudžiem;
- augšējo elpceļu infekcijas, tajā skaitā iekaisis kakls un iesnas vai aizlikts deguns, šķaudīšana;
- zems asins šūnu (sarkano šūnu, trombocītu) vai hemoglobīna līmenis;
- augsts lipāzes līmenis (aizkuņģa dziedzera funkcija);
- augsts bilirubīna līmenis (aknu funkcija);
- augsts alanīnaminotransferāzes līmenis (aknu enzīms).

Dažas blakusparādības rodas bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10 cilvēkiem)

- pneimonija;
- sāpes vēderā, diskomforta sajūta vēderā pēc ēšanas, meteorisms, vēdera pietūkums vai uzpūšanās;
- sāpes kaulos, muskuļu spazmas;
- sāpes (tai skaitā kakla sāpes);
- sausa āda, akne, samazināta ādas jutība;
- ķermeņa masas samazināšanās vai palielināšanās;
- bezmiegs, depresija, trauksme;
- svīšana naktī, pastiprināta svīšana;
- slikta pašsajūta;
- deguna asiņošana;
- podagras pazīmes: sāpīgas un pietūkušas locītavas;
- nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju;
- gripai līdzīgi simptomi;
- iekaisis kakls;
- bronhīts;
- ausu sāpes, dzird trokšņus (piemēram, zvanīšanu, dūkoņu) ausīs, kam nav ārēja avota (sauc arī par tinnītu);
- hemoroīdi;
- spēcīgas menstruācijas;
- niezoši matu folikuli;
- mutes vai vaginālā sēnīte;
- konjunktivīta pazīmes: izdalījumi no acs ar niezi, apsārtums un pietūkums;
- acs kairinājums, apsārtušas acis;
- hipertensijas pazīmes: paaugstināts asinsspiediens, galvassāpes, reibonis;
- pietvīkums;
- perifēro artēriju okluzīvas slimības pazīmes: sāpes, diskomforts, vājums vai krampji kāju muskuļos, kas var būt saistīti ar samazinātu asins plūsmu, čūlas uz kājām vai rokām, kas dzīst lēni vai nemaz, un pamanāmas kāju vai roku krāsas (zilums vai bālums) vai temperatūras (vēsums) izmaiņas (iespējamās bloķētas artērijas pazīmes skartajā kājā, rokā, kāju vai roku pirkstos);
- elpas trūkums (sauc arī par dispnoju);
- čūlas mutē ar smaganu iekaisumu (sauc arī par stomatītu);
- paaugstināts amilāzes līmenis asinīs (aizkuņģa dziedzera funkcija);
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (nieru funkcija);
- paaugstināts sārmainās fosfatāzes vai kreatinīnfosfokināzes līmenis asinīs;
- paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis asinīs (aknu enzīms);
- paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis asinīs (aknu enzīms);
- leukopēnijas vai neitropēnijas pazīmes: zems balto asins šūnu skaits;
- paaugstināts trombocītu vai balto asins šūnu skaits asinīs;
- zems magnija, kālija, nātrijs, kalcija vai fosfātu līmenis asinīs;
- paaugstināts kālija, kalcija vai fosfātu līmenis asinīs;
- paaugstināts tauku līmenis asinīs (tajā skaitā holesterīns);

- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs.

Dažas blakusparādības rodas retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100 cilvēkiem)

- alerģija (paaugstināta jutība pret Nilotinib Accord);
- sausa mute;
- sāpes krūtīs;
- sāpes vai diskomforts ķermeņa sānos;
- pastiprināta ēstgriba;
- krūšu palielināšanās vīriešiem;
- *herpes* vīrusa infekcija;
- muskuļu un locītavu stīvums, locītavu pietūkums;
- ķermeņa temperatūras sajūtas izmaiņas (tai skaitā karstuma sajūta, aukstuma sajūta);
- izmainīta garšas sajūta;
- bieža urinācija;
- kuņģa gļotādas iekaisuma pazīmes: sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, caureja, vēdera pūšanās;
- atmiņas zudums;
- ādas cista, ādas plānums vai sabiezējums, ādas virsējā slāņa sabiezējums, ādas krāsas izmaiņas;
- psoriāzes pazīmes: sarkani/sudrabaini ādas sabiezējuma plankumi;
- paaugstināta ādas jutība pret gaismu;
- pavājināta dzirde;
- locītavu iekaisums;
- urīna nesaturēšana;
- zarnu iekaisums (sauc arī par enterokolītu);
- anāls abscess;
- krūšu galu pietūkums;
- nemierīgo kāju sindroma (nepārvarama vēlme kustināt kādu ķermeņa daļu, parasti kāju, ko pavada nepatīkamas sajūtas) simptomi;
- sepses simptomi: drudzis, sāpes krūtīs, paātrināta sirdsdarbība, elpas trūkums vai paātrināta elpošana;
- ādas infekcija (subkutāns abscess);
- ādas kārpas;
- palielināts specifisku asins balto šūnu veidu skaits (sauc par eozinofiliju);
- limfopēnijas pazīmes: samazināts asins balto šūnu skaits;
- paaugstināts paratiroīdā hormona līmenis asinīs (hormons, kas regulē kalcija un fosfātu līmeni);
- paaugstināts laktātdehidrogenāzes (enzīms) līmenis asinīs;
- pazemināta cukura līmeņa asinīs pazīmes: slikta dūša, svīšana, vājums, reibonis, trīce, galvassāpes;
- dehidratācija;
- izmainīts tauku līmenis asinīs;
- patvaļīga drebēšana (sauc arī par trīci);
- apgrūtināta koncentrēšanās;
- nepatīkama un izmainīta sajūta pieskaroties (sauc arī par dizestēziju);
- nogurums (sauc arī par nespēku);
- nejūtīguma vai tirpšanas sajūta kāju un roku pirkstos (sauc arī par perifēro neiropātiju);
- jebkura sejas muskuļa paralīze;
- sarkans plankums acs ābola baltajā daļā, ko izraisa plīsis asinsvads (sauc arī par konjunktīvas asiņošanu);
- asinis acīs (sauc arī par hemorāģiju);
- acs kairinājums;
- infarkta (sauc arī par miokarda infarktu) pazīmes: pēkšņas un spiedošas sāpes krūtīs, nogurums, neregulāra sirdsdarbība;
- sirds trokšņu pazīmes: nogurums, diskomforts krūtīs, ģībšanas sajūta, sāpes krūtīs, sirdsklauves;
- pēdu sēnīšu infekcija;
- sirds mazspējas simptomi: elpas trūkums, apgrūtināta elpošana guļus stāvoklī, pēdu vai kāju pietūkums;
- sāpes aiz krūšu kaula (sauc arī par perikardītu);
- hipertensīvās krīzes pazīmes: spēcīgas galvassāpes, reibonis, slikta dūša;

- sāpes kājās un vājums staigājot (sauc arī par mijklibošanu);
- pazīmes par artēriju sašaurināšanos ekstremitātēs: iespējams paaugstināts asinsspiediens, sāpīga krampju sajūta vienā vai abās gūžās, augšstilbos vai ikru muskuļos pēc noteiktām darbībām, piemēram, staigāšanas vai kāpšanas pa kāpnēm, kāju nejutīgums vai vājums;
- zilumu rašanās (bez savainošanās);
- tauku nogulsņējumi artērijās, kas var izraisīt nobloķēšanos (sauc arī par aterosklerozi);
- pazemināta asinsspiediena (hipotensijas) pazīmes: ģībšanas sajūta, reibonis vai ģībonis;
- plaušu tūskas pazīmes: elpas trūkums;
- izsvīduma pleirā pazīmes: šķidruma uzkrāšanās starp audu slāņiem, kas pārklāj plaušas un krūškurvja dobumu (kas smagā gadījumā var samazināt sirds spēju sūknēt asinis), sāpes krūtīs, klepus, žagas, ātra elpošana;
- intersticiālas plaušu slimības pazīmes: klepus, apgrūtināta elpošana, sāpīga elpošana;
- pleiras sāpju pazīmes: sāpes krūtīs;
- pleirīta pazīmes: klepus, sāpīga elpošana;
- balss aizsmakums;
- pulmonārās hipertensijas pazīmes: paaugstināts asinsspiediens plaušu artērijās;
- sēkšana;
- zobu jutīgums;
- iekaisuma pazīmes (sauc arī par gingivītu): smaganu asiņošana, jutīgas un palielinātas smaganas;
- paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs (nieru funkcija);
- izmaiņas proteīnu sastāvā asinīs (pazemināts globulīnu līmenis vai paraproteīnu esamība);
- paaugstināts brīvā bilirubīna līmenis asinīs;
- paaugstināts troponīnu līmenis asinīs.

Dažas blakusparādības rodas reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 1000 cilvēkiem)

- apsārtums un/vai pietūkums un, iespējams, lobīšanās uz plaukstām un pēdām (tā sauktais plaukstu-pēdu sindroms);
- kārpas mutē;
- sacietējuma vai stīvuma sajūta krūšu dziedzeros;
- vairogdziedzera iekaisums (sauc arī par tireoidītu);
- izmainīts vai nomākts garastāvoklis;
- sekundārā paratireoidisma pazīmes: sāpes kaulos un locītavās, pārmērīga urinēšana, sāpes vēderā, vājums, nogurums;
- pazīmes par artēriju sašaurināšanos galvas smadzenēs: redzes zudums daļā acs vai abās acīs, redzes dubultošanās, reibonis (griešanās sajūta), nejutīgums vai tirpšanas sajūta, koordinācijas zudums, reibonis vai apjukums;
- smadzeņu tūska (iespējamās galvassāpes un/vai psihiskā stāvokļa izmaiņas);
- redzes nerva neirīta pazīmes: redzes miglošanās, redzes zudums;
- sirdsdarbības traucējumu pazīmes: (samazināta izsviedes frakcija): nogurums, diskomforts krūtīs, ģībšanas sajūta, sāpes, sirdsklauves;
- pazemināts vai paaugstināts insulīna (hormons, kas regulē cukura līmeni asinīs) līmenis asinīs;
- pazemināts insulīna C peptīda līmenis asinīs (aizkuņģa dziedzera funkcija);
- pēkšņa nāve.

Tālāk minētas citas blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu - nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- sirds disfunkcijas (kambaru disfunkcijas) pazīmes: elpas trūkums, nogurums miera stāvoklī, neregulāra sirdsdarbība, diskomforta sajūta krūtīs, reibonis, sāpes, sirdsklauves, pārmērīga urinēšana, pēdu, potīšu un vēdera pietūkums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nilotinib Accord

- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai ar pazīmēm, kas liecina, ka tas ticis atvērts.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nilotinib Accord satur

- Aktīvā viela ir nilotinibs.
- Katra cietā kapsula satur 50 mg, 150 mg un 200 mg nilotiniba.
Citas sastāvdaļas ir:
Kapsulas saturs: laktozes monohidrāts, krospovidons, polisorbāts 80, magnija aluminometasilikāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.
Kapsulas apvalks (50 mg un 150 mg): želatīns, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).
Kapsulas apvalks (200 mg): želatīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Apdrukas tinte (50 mg un 150 mg): šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols, kālija hidroksīds.
Apdrukas tinte (200 mg): šellaka, propilēnglikols, nātrija hidroksīds, titāna dioksīds (E171), povidons, alūra sarkanais AC (E129).
Skatīt 2. punktu "Nilotinib Accord satur laktozi, kāliju un alūra sarkano AC".

Nilotinib Accord ārējais izskats un iepakojums

Nilotinib Accord 50 mg ir pieejams kā cietās kapsulas. Cietās, 4. izmēra (aptuveni 14 mm garas) želatīna kapsulas ar sarkanu, necaurspīdīgu vāciņu un gaiši dzeltenu, necaurspīdīgu korpusu, ar melnu uzrakstu „SML” uz vāciņa un „39” uz korpusa, satur gandrīz baltu vai pelēku granulētu pulveri.

Nilotinib Accord 150 mg ir pieejams kā cietās kapsulas. Cietās, 1. izmēra (aptuveni 19 mm garas) želatīna kapsulas ar sarkanu, necaurspīdīgu vāciņu un sarkanu, necaurspīdīgu korpusu, ar melnu uzrakstu „SML” uz vāciņa un „26” uz korpusa, satur gandrīz baltu vai pelēku granulētu pulveri.

Nilotinib Accord 200 mg ir pieejams kā cietās kapsulas. Cietās, 0. izmēra (aptuveni 21 mm garas) želatīna kapsulas ar gaiši dzeltenu, necaurspīdīgu vāciņu un gaiši dzeltenu, necaurspīdīgu korpusu, ar sarkanu uzrakstu „SML” uz vāciņa un „27” uz korpusa, satur gandrīz baltu vai pelēku granulētu pulveri.

Nilotinib Accord 50 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos, kas satur 40 cietās kapsulas un vairāku kastīšu iepakojumos ar 120 cietajām kapsulām (satur 3 iepakojumus, katrs satur 40 cietās kapsulas) vai perforētu dozējamu vienību blisteros ar 40 × 1 cieto kapsulu un vairāku kastīšu iepakojumos ar 120 × 1 cieto kapsulu (satur 3 iepakojumus, katrs satur 40 cietās kapsulas)

Nilotinib Accord 150 mg and 200 cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos ar 28 vai 40 cietajām kapsulām un vairāku kastīšu iepakojumos ar 112 cietajām kapsulām (satur 4 iepakojumus, katrs satur 28 cietās kapsulas), ar 120 cietajām kapsulām (satur 3 iepakojumus, katrs satur 40 cietās kapsulas) vai 392 cietajām kapsulām (satur 14 iepakojumus, katrs satur 28 cietās kapsulas) vai perforētos dozējamu vienību blisteros ar 28 × 1 vai 40 × 1 cieto kapsulu un vairāku kastīšu iepakojumos ar 112 × 1 cieto kapsulu (satur 4 iepakojumus, katrs satur 28 × 1 cieto kapsulu), 120 × 1 cieto kapsulu (satur 3

iepakojumus, katrs satur 40×1 cieto kapsulu) vai 392 cieto kapsulu $\times 1$ (satur 14 iepakojumus, katrs satur 28×1 cieto kapsulu).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, Austrija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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.
Tηλ: +30 210 74 88 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.