

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Nilotinib Accord 50 mg kapsuli ibsin
Nilotinib Accord 150 mg kapsuli ibsin
Nilotinib Accord 200 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Nilotinib Accord 50 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa waħda fiha 50 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kapsula iebsa waħda fiha madwar 40 mg lactose (bħala monoidrat).

Nilotinib Accord 150 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa waħda fiha 150 mg nilotinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kapsula iebsa waħda fiha 120 mg lactose (bħala monoidrat).

Nilotinib Accord 200 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa waħda fiha 200 mg nilotinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kapsula iebsa waħda fiha madwar 160 mg lactose (bħala monoidrat) u allura red AC.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula).

Nilotinib Accord 50 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa tal-ġelatina ta' daqs "4" (b'tul ta' madwar 14-il mm) b'għatu aħmar opak u qafas isfar ċar opak stampata b'"SML" b'linka sewda fuq l-għatu u "39" fuq il-qafas li fiha trab granulari abjad maħmuġ jagħti fil-griz.

Nilotinib Accord 150 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa tal-ġelatina ta' daqs "1" (b'tul ta' madwar 19-il mm) b'għatu aħmar opak u qafas aħmar opak stampata b'"SML" b'linka sewda fuq l-għatu u "26" fuq il-qafas li fiha trab granulari abjad maħmuġ jagħti fil-griz.

Nilotinib Accord 200 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa tal-ġelatina ta' daqs "0" (b'tul ta' madwar 21 mm) b'għatu isfar ċar opak u qafas isfar ċar opak stampata b'"SML" b'linka hamra fuq l-għatu u "27" fuq il-qafas li fiha trab granulari abjad maħmuġ jagħti fil-griz.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Nilotinib Accord jintuża għall-kura ta':

- pazjenti adulti u pedjatriċi li fid-dijanjosi l-ġdida nstab li jinsabu fil-fażi kronika tal-lewkemija majeloġena kronika għall-kromosoma pożittiva ta' Filadelfja (CML),
- pazjenti adulti li jinsabu fil-fażi kronika u l-fażi aċċellerata għall-kromosoma pożittiva ta' Filadelfja CML b'reżistenza għal jew b'intolleranza għal terapija li jkunu ngħataw qabel inkluż imatinib. Dejta dwar l-effikaċja f'pazjenti b'CML fi kriżi blastika mhijiex disponibbli,
- pazjenti pedjatriċi li jinsabu fil-fażi kronika għall-kromosoma pożittiva ta' Filadelfja CML b'reżistenza għal jew b'intolleranza għal terapija li jkunu ngħataw qabel inkluż imatinib.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fid-dijanjosi u l-kura ta' pazjenti b'CML.

Pożoloġija

It-trattament għandu jitkompla sakemm jibqa' jidher il-benefiċċju jew sakemm il-livell ta' tossiċità li jidher ma jkunx aċċettabbli.

Jekk tinqabeż doża l-pazjent m'għandux jiehu doża doppja, iżda għandu jiehu d-doża preskritta tas-soltu li jkun imiss.

Pożoloġija għal pazjenti adulti bi kromosoma pożittiva ta' Filadelfja CML

Id-doża rakkomandata hija:

- 300 mg darbtejn kuljum lil pazjenti li fid-dijanjosi l-ġdida nstab CML fil-fażi kronika,
- 400 mg darbtejn kuljum lil pazjenti b'CML fil-fażi kronika jew fil-fażi aċċellerata b'reżistenza jew intolleranza għat-terapija ta' qabel.

Pożoloġija għal pazjenti pedjatriċi bi kromosoma pożittiva ta' Filadelfja CML

Id-doża mogħtija lil pazjenti pedjatriċi hi personalizzata u tinhadem skont l-area tas-superfiċi tal-ġisem (mg/m^2). Id-doża rakkomandata ta' nilotinib hi ta' $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ darbtejn kuljum, imdawra għall-eqreb doża ta' 50 mg (għal doża singola massima ta' 400 mg) (ara tabella 1). Jistgħu jithalltu qawwiet differenti ta' nilotinib kapsuli ibsin sabiex tinkiseb id-doża mixtieqa.

M'hemm ebda esperjenza dwar it-trattament ta' pazjenti pedjatriċi taħt is-sentejn. M'hemm ebda dejta dwar pazjenti pedjatriċi taħt l-10 snin li għadhom kif ġew iddijanjonizzati u hemm dejta limitata dwar pazjenti pedjatriċi taħt is-6 snin b'reżistenza jew intolleranza għal imatinib.

Tabella 1 Skema ta' dożaġġ pedjatriku għal nilotinib $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ darbtejn kuljum

Erja tas-superfiċe tal- ġisem (BSA)	Doża f' mg (darbtejn kuljum)
Sa 0.32 m^2	50 mg
$0.33 - 0.54 \text{ m}^2$	100 mg
$0.55 - 0.76 \text{ m}^2$	150 mg
$0.77 - 0.97 \text{ m}^2$	200 mg
$0.98 - 1.19 \text{ m}^2$	250 mg
$1.20 - 1.41 \text{ m}^2$	300 mg
$1.42 - 1.63 \text{ m}^2$	350 mg
$\geq 1.64 \text{ m}^2$	400 mg

Pazjenti adulti ta' CML fil-faži kronika pożittivi għall-kromosoma ta' Filadelfja li ġew ittrattati b'nilotinib bħala terapija preferuta u li kisbu rispons molekulari profund sostenibbli (MR4.5)

It-twaqqif għal kollox tat-trattament jista' jitleqq f'pazjenti adulti b'CML fil-faži kronika eligibbli u li huma pożittivi għall-kromosoma ta' Filadelfja (PH+) li ġew ittrattati bi 300 mg nilotinib darbtejn kuljum għal mill-inqas 3 snin kemm-il darba jinżamm rispons molekulari profund għal mill-inqas sena immedjatement qabel it-twaqqif għal kollox tat-terapija. It-twaqqif għal kollox tat-terapija b'nilotinib għandu jinbeda minn tabib bl-esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'CML (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Il-livelli tat-traskritti BCR-ABL u tal-ammont shih tad-demem ta' pazjenti eligibbli li jwaqqfu għal kollox it-terapija b'nilotinib għandhom ikunu cċekkjati kull xahar b'metodi differenti għal sena waħda, u wara kull 6 ġimgħat għat-tieni sena, u wara kull 12-il ġimgħa. Għandu jitwettaq monitoraġġ tal-livelli tat-traskritti BCR-ABL b'test dijanjostiku kwantitattiv ivalidat biex jitlej l-livelli ta' rispons molekulari fuq l-Iskala Internazzjonali (IS) b'sensittività ta' mill-inqas MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0.0032\%$ IS).

Għal pazjenti li jitlef MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0.01\%$ IS) iżda mhux MMR (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0.1\%$ IS) matul il-faži mingħajr trattament, il-livelli tat-traskritti BCR-ABL għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimgħatejn sakemm il-livelli ta' BCR-ABL jergħu lura għal firxa ta' bejn MR4 u MR4.5. Pazjenti li jżommu livelli BCR-ABL bejn MMR u MR4 għal tal-inqas 4 miżuri konsekuttivi jistgħu jergħu lura għall-iskeda ta' monitoraġġ oriġinali.

Pazjenti li jitlef l-MMR għandhom jergħu jibdew it-trattament fi żmien 4 ġimgħat minn meta nstab li sehh tnaqqis fir-remissjoni. It-terapija b'nilotinib għandha terġa' titnieda bi 300 mg darbtejn kuljum jew b'livell imnaqqas tad-doża ta' 400 mg darba kuljum jekk il-pazjent kellu tnaqqis tad-doża qabel ma waqqaf għal kollox it-terapija. Pazjenti li regħu bdew jieħdu terapija b'nilotinib għandu jkollhom il-livelli tat-traskritti ta' BCR-ABL tagħhom immonitorati kull xahar sakemm l-MMR ma jergax jistabilixxi ruħu u mbagħad kull 12-il ġimgħa (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti adulti b'CML fil-faži kronika li huma pożittivi għall-kromosoma ta' Filadelfja u li kisbu rispons molekulari profund sostenibbli (MR4.5) b'nilotinib wara li ngħataw terapija b'imatinib

It-twaqqif għal kollox tat-trattament jista' jitleqq f'pazjenti adulti b'CML fil-faži kronika eligibbli u li huma pożittivi għall-kromosoma ta' Filadelfja (PH+) li ġew ittrattati b'nilotinib għal mill-inqas 3 snin kemm-il darba jinżamm rispons molekulari profund għal mill-inqas sena immedjatement qabel it-twaqqif għal kollox tat-terapija. It-twaqqif għal kollox tat-terapija b'nilotinib għandu jinbeda minn tabib bl-esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'CML (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Il-livelli tat-traskritti BCR-ABL u tal-ammont shih tad-demem ta' pazjenti eligibbli li jwaqqfu għal kollox it-terapija b'nilotinib għandhom ikunu cċekkjati kull xahar b'metodi differenti għal sena waħda, u wara kull 6 ġimgħat għat-tieni sena, u wara kull 12-il ġimgħa. Għandu jitwettaq monitoraġġ tal-livelli tat-traskritti BCR-ABL b'test dijanjostiku kwantitattiv ivalidat biex jitlej l-livelli ta' rispons molekulari fuq l-Iskala Internazzjonali (IS) b'sensittività ta' mill-inqas MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0.0032\%$ IS).

Pazjenti kkonfermati li tilfu l-MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0.01\%$ IS) waqt il-faži hielsa minn trattament (żewġ miżuri konsekuttivi mifruda b'mill-inqas 4 ġimgħat u li juru telf ta' MR4) jew li tiflu r-rispons molekulari ewlieni (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0.1\%$ IS) għandhom jergħu jibdew it-trattament fi żmien 4 ġimgħat minn meta nstab li sehh tnaqqis fir-remissjoni. It-terapija b'nilotinib għandha terġa' titnieda bi 300 mg jew 400 mg darbtejn kuljum. Pazjenti li regħu bdew jieħdu terapija b'nilotinib għandu jkollhom il-livelli tat-traskritti ta' BCR-ABL tagħhom immonitorati kull xahar sakemm r-rispons molekulari ewlieni ta' qabel jew il-livell ta' MR 4 ma jergax jistabilixxi ruħu u mbagħad kull 12-il ġimgħa (ara sezzjoni 4.4).

Aġġustamenti tad-doża jew tibdil

Nilotinib Accord jista' jkun imwaqqaf b'mod temporanju u/jew id-doża titnaqqas minhabba tossicitajiet ematologiċi (newtropa, tromboċitopenja) li mhumiex relatati mal-lewkemija li jkun hemm (ara tabella 2).

Tabella 2 Aġġustamenti tad-doża għal newtropa u tromboċitopenja

Pazjenti adulti b'dijanżosi ġdida ta' CML fil-fażi kronika bi 300 mg darbtejn kuljum u pazjenti reżistenti għal imatinib jew CML intolleranti fil-fażi kronika b'400 mg darbtejn kuljum	ANC* < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew għadd tal-plejtlits < $50 \times 10^9/l$	1. Il-kura b'nilotinib għandha titwaqqaf u l-għadd tad-demm għandu jiġi mmonitorjat. 2. Il-kura għandha terġa' tinbeda fi żmien ġimghatejn bid-doża ta' qabel jekk ANC > $1.0 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlits > $50 \times 10^9/L$. 3. Jekk l-għadd tad-demm jibqa baxx, tnaqqis għal 400 mg darba kuljum jista' jkun mehtieg.
Pazjenti adulti b'reżistenti għal imatinib u CML intolleranti fil-fażi aċċellerata b'400 mg darbtejn kuljum	ANC* < $0.5 \times 10^9/l$ u/jew għadd tal-plejtlits < $10 \times 10^9/l$	1. Il-kura b'nilotinib għandha titwaqqaf u l-għadd tad-demm għandu jiġi mmonitorjat. 2. Il-kura għandha terġa' tinbeda fi żmien ġimghatejn bid-doża ta' qabel jekk l-ANC > $1.0 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlits > $20 \times 10^9/l$. 3. Jekk l-għadd tad-demm jibqa baxx, tnaqqis tad-doża għal 400 mg darba kuljum jista' jkun mehtieg.
Pazjenti pedjatriċi b'dijanżosi ġdida ta' CML fil-fażi kronika b'230 mg/m ² darbtejn kuljum u reżistenti għal imatinib jew CML intolleranti fil-fażi kronika b'230 mg darbtejn kuljum	ANC* < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew għadd tal-plejtlits < $50 \times 10^9/l$	1. Il-kura b'nilotinib għandha titwaqqaf u l-għadd tad-demm għandu jiġi mmonitorjat. 2. Il-kura għandha terġa' tinbeda fi żmien ġimghatejn bid-doża ta' qabel jekk l-ANC > $1.5 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlits > $75 \times 10^9/l$. 3. Jekk l-għadd tad-demm jibqa' baxx, tnaqqis għal 230 mg darba kuljum jista' jkun mehtieg. 4. Jekk l-episodju jsehh wara tnaqqis fid-doża kkunsidra li twaqqaf it-trattament għal kollox.

*ANC = għadd assolut tan-newtrofili

Jekk tiżviluppa tossiċità mhux ematologiċa klinikament sinifikanti moderata jew severa, id-doži għandhom jitwaqqfu, u l-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati u trrattati kif jixraq. Jekk id-doża ta' qabel kienet ta' 300 mg darbtejn kuljum lil pazjenti adulti b'dijanżosi ġdida ta' CML fil-fażi kronika, jew 400 mg darbtejn kuljum lil pazjenti adulti b'reżistenza għal imatinib jew CML intolleranti fil-fażi kronika jew aċċellerata, jew 230 mg/m² darbtejn kuljum lil pazjenti pedjatriċi, id-doži jistgħu jergħu jitkomplew b'400 mg darba kuljum lil pazjenti adulti u b'230 mg/m² darba kuljum lil pazjenti pedjatriċi ladarba t-tossiċità tgħaddi. Jekk id-doża ta' qabel kienet ta' 400 mg darba kuljum lil pazjenti adulti jew 230 mg/m² darba kuljum lil pazjenti pedjatriċi, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox. Jekk ikun klinikament xieraq, jista' jiġi kkonsidrat li d-doża terġa' tiżdied għad-doża tal-bidu jiġifieri ta' 300 mg darbtejn kuljum għal pazjenti adulti b'dijanżosi ġdida ta' CML fil-fażi kronika jew għal 400 mg darbtejn kuljum għal pazjenti adulti reżistenti għal imatinib u CML intolleranti fil-fażi kronika jew aċċellerata jew għal 230 mg/m² darbtejn kuljum lil pazjenti pedjatriċi.

Lipase tas-serum għoli: Għal ziediet fil-lipase tas-serum ta' Grad 3-4, id-doži għal pazjenti adulti għandhom jitnaqqsu għal 400 mg darba kuljum jew imwaqqfa. F'pazjenti pedjatriċi, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm l-episodju ma jergax lura għal Grad ≤ 1. Għaldaqstant, jekk id-doża ta' qabel kienet ta' 230 mg/m² darbtejn kuljum, it-trattament jista' jitkompla minn 230 mg/m² darba kuljum. Jekk id-doża ta' qabel kienet ta' 230 mg/m² darba kuljum, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox. Il-livelli ta' lipase fis-serum għandhom jiġu eżaminati kull xahar jew kif ikun indikat b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.4).

Il-bilirubin u l-livelli ta' transaminasi tal-fwied: Għal ziediet tal-bilirubin ta' Grad 3-4 u tat-transaminasi tal-fwied f'pazjenti adulti, id-doži għandhom jitnaqqsu għal 400 mg darba kuljum jew imwaqqfa. F'każ ta' židiet tal-bilirubin ta' Grad ≥ 2 jew ta' židiet tat-transaminases tal-fwied ta' Grad ≥ 3 f'pazjenti pedjatriċi, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm il-livelli ma jerggħux lura għal Grad ≤ 1 . Għaldaqstant, jekk id-doža ta' qabel kienet ta' 230 mg/m² darbtejn kuljum, it-trattament jista' jitkompla minn 230 mg/m² darba kuljum. Jekk id-doža ta' qabel kienet ta' 230 mg/m² darba kuljum, u jittieħdu aktar minn 28 jum biex wiehed jerga' lura għal Grad ≤ 1 , it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox. Il-livelli ta' bilirubin u transaminasi tal-fwied għandhom jiġu eżaminati kull xahar jew kif ikun indikat b'mod kliniku.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Madwar 12% tal-individwi fi studju tal-Fażi III fost pazjenti b'dijanżosi ġdida ta' CML fil-fażi kronika u madwar 30% tal-individwi fi studju tal-Fażi II fost pazjenti b'reżistenza għal imatinib jew CML intolleranti fil-fażi kronika u fil-fażi aċċellerata kellhom 65 sena jew aktar. Ma deherx li kien hemm differenzi kbar fis-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti ≥ 65 sena kif imqabbla ma' adulti ta' bejn 18 u 65 sena.

Indeboliment renali

Ma sarux studji kliniċi f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali. Peress li nilotinib u l-metaboli tiegħu ma jitkeċċewx b'mod renali, mhux mistenni li jkun hemm tnaqqis fit-tneħħija totali mill-ġisem f'pazjenti b'indeboliment renali.

Indeboliment epatiku

Indeboliment epatiku għadu effett żgħir fuq il-farmakokinetika ta' nilotinib. Aġġustament fid-doža mhuwiex ikkunsidrat meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Madankollu, pazjenti b'indeboliment epatiku għandhom jingħataw il-kura b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi tal-qalb

Fi studji kliniċi, pazjenti b' mard kardijaku mhux kontrollat jew sinifikanti (eż., infart mijokardijaku reċenti, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, angina mhux stabbli jew bradikardija klinikament sinifikanti) kienu esklużi. Għandha ssir attenzjoni f'pazjenti b'disturbi tal-qalb rilevanti (ara sezzjoni 4.4).

Kienu rrapportati židiet fil-livelli totali tal-kolesterol fis-serum b'terapija b'nilotinib (ara sezzjoni 4.4). Il-profilu tal-lipidi għandhom ikunu determinati sabiex tinbeda t-terapija b'nilotinib, evalwati f'xahar 3 u 6 wara l-bidu tat-terapija u mill-inqas kull sena matul terapija kronika.

Kienu rrapportati židiet fil-livelli tal-glukosju fid-demm b'terapija b'nilotinib (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli tal-glukosju fid-demm għandhom ikunu evalwati sabiex tinbeda t-terapija b'nilotinib u mmonitorjati matul it-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Nilotinib f'pazjenti pedjatriċi pożittivi għall-kromosoma ta' Filadelfja b'CML fil-fażi kronika minn sentejn sa anqas minn 18-il sena ġew determinati (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2). M'hemm ebda esperjenza f'pazjenti pedjatriċi taht is-sentejn jew f'pazjenti pedjatriċi pożittivi għall-kromosoma ta' Filadelfja b'CML fil-fażi aċċellerata jew bi križi blastika. M'hemm ebda dejta minn pazjenti pedjatriċi b'dijanżosi ġdida taht 1-10 snin u hemm dejta limitata minn pazjenti pedjatriċi reżistenti jew intolleranti għal imatinib li għandhom taht is-6 snin.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Nilotinib Accord għandu jittieħed darbtejn kuljum b'doži madwar 12-il siegħa 'il bogħod minn xulxin u m'għandux jittieħed mal-ikel. Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelghu shah mal-ilma. M'għandux jittieħed ikel għal sagħtejn qabel ma tittieħed id-doža u m'għandux jittieħed ikel sa siegħa wara li tittieħed id-doža.

Għall-pazjenti li mhumiex kapaċi jibilgħu kapsuli ibsin, il-kontenut ta' kull kapsula iebsa jista' jixxerred f'kuċċarina waħda ta' zalza tat-tuffieħ (puré tat-tuffieħ) u għandu jittiehed immedjatament. Mhux aktar minn kuċċarina waħda ta' zalza tat-tuffieħ u l-ebda ikel differenzi minn zalza tat-tuffieħ (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2)..

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Majelosuppressjoni

Il-kura b'nilotinib hija assoċjata ma' (Kriterji dwar it-Tossiċità Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer grad 3 u 4) tromboċitopenja, newtropenja u anemija. Dawn isehħu aktar ta' spiss f'pazjenti b'reżistenza għal imatinib jew CML intolleranti, b'mod partikulari f'pazjenti li jkunu fil-fażi-aċċellerata CML. L-għadd komplet tad-demem għandu jsir kull ġimgħatejn għall-ewwel xahrejn u imbagħad kull xahar minn hemm 'l quddiem, jew hekk kif ikun indikat b'mod kliniku. Il-majelosuppressjoni kienet ġeneralment riversibbli u normalment setgħet tiġi kkontrollata billi jitwaqqaf nilotinib b'mod temporanju jew billi titnaqqas id-doża (ara sezzjoni 4.2).

Titwil tal-QT

Intwera li nilotinib jtawwal ir-ripolarizzazzjoni ventrikulari kardijaka hekk kif imkejjel mill-intervall QT fuq l-ECG tas-superfiċi b'mod dipendenti mill-konċentrazzjoni f'pazjenti adulti u pedjatriċi.

Fl-istudju tal-Fażi III fost pazjenti b'dijanjosi ġdida ta' CML fil-fażi kronika li kienu qed jirċievu 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, il-bidla mill-linja bażi għall-medja tal-hin tal-intervall QTcF fi stat fiss kien ta' 6 msek. L-ebda pazjent ma kellu QTcF > 480 msek. Ma dehrux episodji ta' torsade de pointes.

Fl-istudju tal-Fażi II f'pazjenti reżistenti għal imatinib u CML intolleranti fil-fażi kronika u aċċellerata li kienu qed jirċievu 400 mg nilotinib darbtejn kuljum, il-bidla mill-linja bażi għall-medja tal-hin medju tal-intervall QTcF fi stat fiss kien 5 u 8 msek, rispettivament. QTcF ta' > 500 msek deheret f'< 1% ta' dawn il-pazjenti. Ma dehrux episodji ta' torsade de pointes fl-istudji kliniċi.

Fi studju fuq voluntiera b'saħħithom li kellhom esponimenti li setgħu jitqabblu ma' l-esponimenti li deheru f'pazjenti, il-bidla mill-linja bażi tal-QTcF imnaqqas mill-hin medju tal-medja tal-plaċebo kien 7 msek (CI ±4 msek). L-ebda individwu ma kellu QTcF >450 msek. Minbarra hekk, ma deheru l-ebda aritmiji ta' rilevanza klinika waqt li kienet għaddejja l-prova. B'mod partikolari, l-ebda episodju ta' torsade de pointes (mumentanju jew fit-tul) ma deher.

Jista' jkun hemm titwil sinifikanti fl-intervall QT meta nilotinib jittiehed b'mod mhux xieraq ma' impedituri CYP3A4 qawwija u/jew prodotti mediċinali li huma magħrufa li jistgħu jtawlu l-intervall tal-QT, u/jew l-ikel (ara sezzjoni 4.5). Jekk ikun hemm ipokalimja jew ipomagneżimja, dan l-effett jista' jkun aktar qawwi. Titwil tal-intervall QT jista' jesponi l-pazjenti għal riskju li jwassal għal mewt.

Nilotinib għandha tintuża b'attenzjoni f'pazjenti li għandhom jew qegħdin f'riskju sinifikanti li jiżviluppaw titwil tal-QTc, bħal dawk:

- bi QT imtawwal b'mod kongenitu.
- b'mard kardijaku mhux kontrollat jew sinifikanti inkluż infart mijokardijaku reċenti, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, angina instabbli jew bradikardija klinikament sinifikanti.
- li jkunu qed jiehdu prodotti mediċinali kontra l-aritmiji tal-qalb jew sustanzi oħra jwasslu għal QT mtawwal.

Monitoraġġ mill-qrib għal effett fuq l-intervall QTc huwa konsiljat u ECG tal-linja bażi huwa rakkomandat qabel ma tinbeda terapija b'nilotinib hekk kif ikun indikat b'mod kliniku. Ipokalmija jew ipomagneżimja għandhom jiġu kontrollati qabel tinghata nilotinib u għandhom jiġu monitorati perijodikament waqt it-terapija.

Mewt zoptu

Każijiet mhux komuni (0.1 to 1%) ta' mwiet zoptu kienu rrappurtati f'pazjenti b'reżistenza għal imatinib jew CML intolleranti fil-fażi kronika jew fil-fażi aċċellerata li kellhom storja medika ta' mard tal-qalb u fatturi sinifikanti ta' riskji tal-qalb. Komorbiditajiet oħra flimkien mat-tumur malinn li kien hemm diġà kienu wkoll preżenti b'mod frekwenti kif kienu prodotti mediċinali konkomitanti. Anormalitajiet ta' polarizzazzjoni mill-ġdid tal-ventrikulu setgħu kienu fatturi li kkontribwixxew għal dan. Ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' mewt zoptu waqt l-istudju tal-Fażi III fost pazjenti b'dijanjożi ġdida ta' CML fil-fażi kronika.

Retenzjoni fluwida u edima

Kienu osservati, għalkemm ma kenux komuni (minn 0.1 sa 1%), forom gravi ta' retenzjoni fluwida b'raba mal-mediċina bħalma huma effużjoni tal-plewra, edima pulmonarja, u effużjoni fil-perikardju fost pazjenti ġodda b'dijanjożi b'CML waqt studju f'Fażi III. Kienu osservati episodji simili miġbura f'rapporti wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq. Wiehed għandu jistħarreg b'għaqal żieda fil-piż mhux mistennija u mgħaġġla. Jekk jidhru sinjali ta' retenzjoni fluwida gravi matul it-trattament b'nilotinib, l-aetjoloġija għandha tiġi evalwata u l-pazjenti ttrattati kif jixraq (ara sezzjoni 4.2 għal istruzzjonijiet dwar l-immaniġġjar tat-tossiċitajiet mhux ematoloġiċi).

Episodji kardjovaskulari

Kienu rrappurtati episodji kardjovaskulari waqt studju randomizzat f'Fażi III fost pazjenti ġodda b'dijanjożi b'CML u osservati f'rapporti wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq. F'dan l-istudju kliniku b'hin medju ta' terapija attiva ta' 60.5 xhur, episodji kardjovaskulari fi Grad 3-4 kienu jinkludu mard okklussiv arterjali periferali (1.4% u 1.1% bi 300 mg u 400 mg nilotinib darbtejn kuljum, rispettivament), mard iskemiku tal-qalb (2.2% u 6.1% bi 300 mg u 400 mg nilotinib darbtejn kuljum, rispettivament) u episodji ċerebrovaskulari iskemiċi (1.1% u 2.2% bi 300 mg u 400 mg nilotinib darbtejn kuljum, rispettivament). Il-pazjenti għandhom jinghataw il-parir li jfittxu attenzjoni medika minnufek jekk jesperjenzaw sinjali akuti jew sintomi ta' episodji kardjovaskulari. L-istat kardjovaskulari tal-pazjenti għandhom jiġu evalwati u l-fatturi ta' riskju kardjovaskulari mmonitorati u mmanġġjati b'mod attiv matul it-terapija b'nilotinib skont il-linji gwida standard. Għandha tinghata terapija xierqa sabiex timmaniġġja l-fatturi ta' riskju kardjovaskulari (ara sezzjoni 4.2 għal istruzzjonijiet dwar l-immaniġġjar ta' tossiċitajiet mhux ematoloġiċi).

Riattivazzjoni tal-epatite B

Sehhet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniċi ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċevew inibituri tat-tyrosine kinase BCR-ABL. Xi każijiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fulminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tinbeda l-kura b'nilotinib. L-esperti fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura f'pazjenti b'seroloġija pożittiva tal-epatite B (inklużi dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pożittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jehtiegu l-kura b'nilotinib għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u għal sintomi tal-infezzjoni attiva tal-HBV waqt il-kura u għal diversi xhur wara li tintemm il-kura (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ speċjali ta' pazjenti adulti b'CML fil-fażi kronika b'Ph+ li kisbu rispons molekulari ewlieni profund sostenibbli

Eligibilità għat-twaqqif għal kollox tat-trattament

Pazjenti eligibbli li huma kkonfermati li jesprimu t-traskritti tipiċi ta' BCR-ABL, e13a2/b2a2 jew e14a2/b3a2, jistgħu jitqiesu għat-twaqqif għal kollox tat-trattament. Il-pazjenti għandu jkollhom traskritti tipiċi ta' BCR-ABL li jippermettu l-kwantifikazzjoni ta' BCR-ABL, l-evalwazzjoni tar-rispons molekulari profund, u d-determinazzjoni ta' nuqqas ta' remissjoni molekulari possibbli wara t-twaqqif għal kollox tat-trattament b'nilotinib.

Monitoraġġ ta' pazjenti li waqqfu għal kollox it-terapija

Monitoraġġ frekwenti tal-livelli tat-traskritti ta' BCR-ABL f'pazjenti eligibbli għat-twaqqif għal kollox tat-trattament għandu jsir permezz ta' test dijanjostiku kwantitattiv li jkejjel il-livelli tar-rispons molekulari b'sensittività ta' mill-inqas MR4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0.0032\% \text{IS}$). Il-livelli tat-traskritti ta' BCR-ABL għandhom jiġu assessjati qabel u waqt it-twaqqif għal kollox tat-trattament (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Telf tar-rispons molekulari ewlieni ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0.1\% \text{IS}$) f'pazjenti b'CML li rċevew nilotinib bħala l-ewwel jew it-tieni linja ta' terapija, jew telf ikkonfermat ta' MR4 (żewġ miżuri konsekuttivi mifruda b'mill-inqas 4 ġimgħat li juru telf ta' MR4 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0.01\% \text{IS}$)) f'pazjenti b'CML li rċevew nilotinib bħala t-tieni linja ta' terapija se jwassal għat-tnedija mill-ġdid tat-trattament fi żmien 4 ġimgħat minn mindu sar magħruf li sehh nuqqas ta' remissjoni. Matul il-fażi mingħajr trattament tista' ssehh rikaduta molekulari, u dejta dwar l-eżitu fit-tul għadha mhijiex disponibbli. Huwa għalhekk kruċjali li jitwettaq monitoraġġ frekwenti tal-livelli ta' BCR-ABL u tal-ammont shih tad-demem b'metodi differenti sabiex wiehed jintebaħ b'telf possibbli ta' remissjoni (ara sezzjoni 4.2). Għal pazjenti li ma jirnexxilhom jiksbu MMR wara tliet xhur minn meta jerġgħu jibdwu it-trattament, għandu jitwettqilhom ittestjar tal-mutazzjoni fid-dominju tal-kinase ta' BCR-ABL.

Testijiet fil-laboratorju u monitoraġġ

Lipidi fid-demem

Fi studju f'Fażi III fost pazjenti li fid-dijanjozi li saritilhom instabu b'CML, 1.1% tal-pazjenti ttrattati b'400 mg nilotinib darbtejn kuljum urew żieda fil-kolesterol totali għal Grad 3-4; madanakollu ma dehret l-ebda żieda għal Grad 3-4 fil-grupp mogħti 300 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.8). Hu rrakkomandat li l-profilu tal-lipidi jkunu determinati qabel ma jitnieda t-trattament b'nilotinib, evalwati f'xahar 3 u 6 wara l-bidu tat-terapija u mill-inqas kull sena matul terapija kronika (ara sezzjoni 4.2). Jekk ikun meħtieġ inibitur ta' HMG-CoA reductase (aġent li jbaxxi l-lipidi), jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni 4.5 qabel ma tibda t-terapija minhabba li ċertu inibituri ta' HMG-CoA reductase huma wkoll immetabolizzati bil-mogħdija ta' CYP3A4.

Glukosju fid-demem

Fi studju f'Fażi III fost pazjenti li fid-dijanjozi li saritilhom instabu b'CML, 6.9% u 7.2% tal-pazjenti ttrattati b'400 mg nilotinib u 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, rispettivament, urew żieda fil-glukosju fid-demem għal Grad 3-4. Hu rrakkomandat li l-livelli tal-glukosju ikunu evalwati qabel ma jitnieda t-trattament b'Nilotinib u jkun hemm monitoraġġ matul it-trattament, kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2). Jekk ir-riżultati tat-testijiet jiggarrantixxu l-bżonn tat-terapija, it-tobba għandhom jimxu mal-istandards lokali tagħhom fid-dawl tal-linji gwida dwar il-prattika u t-trattament.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħrajn

L-ghotja ta' nilotinib ma' sustanzi li huma inibituri qawwija ta' CYP3A4 (inkluż, iżda mhux biss, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir) għandha tiġi evitata. Jekk ikun meħtieġ li tingħata kura b'xi wiehed minn dawn is-sustanzi, huwa rrakkomandat li jekk ikun possibbli l-kura b'nilotinib titwaqqaf (ara sezzjoni 4.5). Jekk ma jkunx possibbli li l-kura titwaqqaf għal xi żmien, huwa indikat li jkun hemm monitoraġġ mill-qrib għal titwil tal-intervall QT (ara sezzjonijiet 4.2, 4.5 u 5.2).

L-użu fl-istess hin ta' nilotinib ma' prodotti mediċinali li jinduċu b'mod potenti s-CYP3A4 (eż., phenytoin, rifampicin, carbamazepine, phenobarbital and St. John's Wort) x'aktarx inaqas l-esponiment għal nilotinib għal punt klinikament rilevanti. Għalhekk, f'pazjenti li qed jirċievu nilotinib, għandhom jintgħażlu biex jingħataw fl-istess hin sustanzi alternattivi b'potenzjal inqas li jinduċu s-CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Effett tal-ikel

Il-bijodisponibilità ta' nilotinib tiżdied bl-ikel. Nilotinib Accord m'għandux jingħata ma ikel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5) u għandu jittiehed sagħtejn wara ikla. M'għandux jittiehed ikel għal mill-anqas siegħa wara li tittiehed doża. Il-meraq tal-grejpfrut u ikel ieħor magħruf li jinibixxi CYP3A4 għandu jiġi evitat.

Għall-pazjenti li mhumiex kapaċi jibilgħu kapsuli ibsin, il-kontenut ta' kull kapsula iebsa jista' jixxerred f'kuċċarina waħda ta' zalza tat-tuffieħ u għandu jittiehed immedjatament. Mhux aktar minn kuċċarina waħda ta' zalza tat-tuffieħ u l-ebda ikel differenti minn zalza tat-tuffieħ (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Indeboliment epatiku għandu effett żgħir fuq il-farmakokinetika ta' nilotinib. L-ghoti ta' dozi waħdiet ta' 200 mg ta' nilotinib wassal għal żidiet fl-AUC ta' 35%, 35% u 19% f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat u sever, rispettivament, meta mqabbel ma' grupp ta' individwi b'ħala kontroll b'funzjoni tal-fwied normali. It-tbassir tas- C_{max} ta' nilotinib fl-istat fiss wera żieda ta' 29%, 18% u 22%, rispettivament. Studji kliniċi eskudew pazjenti b'alanine transaminase (ALT) u/jew aspartate transaminase (AST) >2.5 (jew >5, jekk relatat mal-marda) darbiet aktar fuq il-limitu ta' fuq tal-medda normali u/jew bilirubin totali ta' >1.5 darbiet aktar fuq il-limitu ta' fuq tal-medda normali. Il-metaboliżmu ta' nilotinib huwa fil-parti l-kbira epatiku. Pazjenti b'indeboliment epatiku għalhekk jista' jkollhom esponiment akbar għal nilotinib u għandhom jiġu kkurati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Lipase fis-serum

Żidiet tal-lipase fis-serum deħru. L-attenzjoni hija rakkomandata f'pazjenti li fil-passat kellhom pankreatite. Fil-każ li ż-żidiet fil-lipase jkunu akkumpanjati b'sintomi fl-addome, it-terapija b'nilotinib għandha titwaqqaf u għandhom jittiehdu l-miżuri dijanjostiċi li jixirqu meqjusa li jeskludu l-pankreatite.

Gastrektomija totali

Il-bijodisponibilità ta' nilotinib tista' tonqos f'pazjenti b'gastrektomija totali (ara sezzjoni 5.2). Għandu jiġi kkunsidrat li dawn il-pazjenti jiġu segwiti b'mod aktar frekwenti.

Sindrome tad-diżentigrazzjoni tat-tumur

Minħabba l-possibbiltà li jista' jkun hemm sindrome tad-diżintegrazzjoni tat-tumur (TLS), huwa rrakkomandat li ssir korrezzjoni tad-deidrazzjoni klinikament sinifikanti u li jkun hemm kura tal-livelli għoljin tal-aċidu uriku qabel ma tingħata terapija b'nilotinib (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Lactose (b'ħala monoidrat) (għal 50 mg, 150 g u 200 mg)

Il-kapsuli ibsin Nilotinib Accord fihom lactose. Pazjenti li għandhom problemib ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Potassium (għal 50 mg, 150 mg u 200 mg)

Din il-medicina fiha ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mill-potassium'.

Sodium (għal 200 mg)

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Allura red AC (għal 200 mg)

Din il-medicina fiha allura red AC, li jista' jikkawża reazzjonijiet allergici.

Popolazzjoni pedjatrika

Kienu osservati fil-laboratorju zidiet mhux normali minn ħfief sa moderati fl-amminotransferasi u l-ammont tal-bilirubin fit-tfal bi frekwenza oghla milli fl-adulti, li jindika riskju oghla ta' epatotossicità fil-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 4.8). Il-funzjoni tal-fwied (il-livelli tal-bilirubin u t-transaminasi tal-fwied) għandha tkun iċċekkjata kull xahar jew kif indikat klinikament. Żidiet fil-bilirubin u t-transaminasi tal-fwied għandhom ikunu kkontrollati billi jitwaqqaf nilotinib temporanjament, titnaqqas id-doża u/jew jitwaqqaf nilotinib għal kollox (ara sezzjoni 4.2). Fi studju fost il-popolazzjoni pedjatrika b'CML, kien iddokumentat dewmien fir-rata tat-tkabbir f'pazjenti ttrattati b'nilotinib (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib tar-rata tat-tkabbir f'pazjenti pedjatriki mogħtija trattament b'nilotinib.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Nilotinib jista' jingħata f'kombinazzjoni ma' fatturi emopojetici ta' tkabbir bħal erythropoietin jew fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti (G-CSF) jekk ikun indikat b'mod kliniku. Huwa jista' jingħata ma' hydroxyurea jew anagrelide jekk ikun indikat b'mod kliniku.

Nilotinib jiġi metabolizzat fil-parti l-kbira fil-fwied bis-CYP3A4 mistenni li jkun il-kontributur ewlieni għall-metaboliżmu ossidattiv. Nilotinib huwa sottostrat ukoll għall-pompa ta' effluss ta' ħafna mediċini, glikoproteina-P (P-gp - *P-glycoprotein*). Għalhekk, l-assorbiment u l-eliminazzjoni sussegwenti ta' nilotinib li jkun ġie assorbit b'mod sistemiku jistgħu jiġu influwenzati minn sustanzi li jaffettwaw CYP3A4 u/jew P-gp.

Sustanzi li jistgħu jgħollu l-konċentrazzjoni ta' nilotinib fis-serum

L-ġħoti ta' nilotinib flimkien ma' imatinib (sustrat u moderatur ta' P-gp u CYP3A4), kellu effett kemxejn inibitorju fuq CYP3A4 u/jew P-gp. L-AUC ta' imatinib żdiedet bejn 18% u 39%, u l-AUC ta' nilotinib żdiedet bejn 18% u 40%. Dawn it-tibdiliet mhumiex mistennija li jkunu klinikament importanti.

L-esponiment għal nilotinib f'individwi b'saħħithom żdied bi 3 darbiet meta ngħata flimkien ma' inibitur qawwi tas-CYP3A4, ketoconazole. Il-kura fl-istess ħin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, inkluzi ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycin, u telithromycin għalhekk għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4). Żieda fl-esponiment għal nilotinib jista' jkun mistenni wkoll b'inibituri moderati tas-CYP3A4. Prodotti mediċinali konkometanti ohra li ma jikkawżawx l-inibizzjoni ta' CYP3A4 jew jikkawżawx b'mod minimu għandhom jitqiesu.

Sustanzi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' nilotinib fis-serum

Rifampicin, induttur CYP3A4 potenti, inaqqas nilotinib C_{max} b'64% u inaqqas nilotinib AUC b'80%. Rifampicin u nilotinib m'għandhomx jintuzaw flimkien.

L-ghotja fl-istess hin ta' prodotti oħra mediċinali li jinduċu CYP3A4 (eż., phenytoin, carbamazepine, phenobarbital u St. John's Wort) x'aktarx jnaqqsu l-esponiment għal nilotinib għal punt klinikament rilevanti. F'pazjenti li jkollhom bżonn indutturi ta' CYP3A4, sustanzi oħra li jikkawżaw anqas induzzjoni tal-enzimi għandhom jintgħazlu.

Is-solubilità ta' nilotinib tiddependi mill-pH, b'solubilità aktar baxxa f'pH ogħla. F'individwi b'saħħithom li kienu qed jirċievu esomeprazole f'doża ta' 40 mg darba kuljum għal 5 ijiem, il-pH tal-istonku żdiedet b'mod qawwi, iżda l-assorbiment ta' nilotinib ma naqasx b'ħafna (tnaqqis ta' 27% fis- C_{max} u tnaqqis ta' 34% fl-AUC_{0-∞}). Nilotinib jista' jintuża fl-istess hin ma' esomeprazole jew ma' inibituri oħra tal-pompa tal-proton skont kif meħtieġ.

Fi studju fost individwi f'saħħithom, ma kien osservat l-ebda tibdil snifikanti fil-farmakokinetika ta' nilotinib meta doża waħda ta' 400 mg ta' nilotinib ingħatat 10 sigħat wara u sagħtejn qabel famotidine. Għalhekk, meta jkun meħtieġ l-użu ta' imblokkatur ta' H₂ fl-istess hin, dan jista' jingħata madwar 10 sigħat qabel u madwar sagħtejn wara d-doża ta' nilotinib.

Fl-istess studju t'hawn fuq, l-ġħoti ta' antaċidu (aluminium hydroxide/magnesium hydroxide/simethicone) sagħtejn qabel jew wara doża waħda ta' 400 mg ta' nilotinib ukoll ma biddilx il-farmakokinetika ta' nilotinib. Għalhekk, jekk meħtieġ, antaċidu jista' jingħata madwar sagħtejn qabel jew madwar sagħtejn wara d-doża ta' nilotinib.

Sustanzi li jista' jkollhom il-konċentrazzjoni sistemika tagħhom mibdula minn nilotinib

In vitro, nilotinib huwa inibitur relattivament qawwi ta' CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 and UGT1A1, bil-valur ta' K_i fost l-aktar baxxi għal CYP2C9 ($K_i=0.13$ mikroM).

Waqf studju fost voluntiera b'saħħithom li ngħataw doża waħda b'interazzjoni bejn il-mediċini jiġifieri 25 mg warfarin, substrat sensittiv ta' CYP2C9, u 800 mg nilotinib ma għabx xi tibdil fil-parametri farmakokinetiċi ta' warfarin jew fil-farmakodinamici ta' warfarin kif imkejla skont il-hin ta' protrombin (PT) u l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR). M'hemmx deġta dwar l-istat fiss. Dan l-istudju jissuġġerixxi li mhuwiex probabbli li jkun interazzjoni klinikament sinifikanti bejn nilotinib u warfarin sa doża ta' 25 mg warfarin. Minhabba nuqqas ta' deġta dwar l-istat fiss, huwa rrakkomandat li jkun hemm kontroll tal-markaturi farmakodinamici ta' warfarin (INR jew PT) wara li tinbeda t-terapija b'nilotinib (għall-anqas matul l-ewwel ġimagħtejn).

F'pazjenti b'CML, nilotinib mogħi bħala 400 mg darbtejn kuljum għal 12-il ġurnata żied l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) għal midazolam orali (sottostrat ta' CYP3A4) b'2.6 darbiet u 2.0 darbiet rispettivament. Nilotinib huwa inibitur moderat ta' CYP3A4. Bħala riżultat, l-esponiment sistemiku għal prodotti mediċinali oħra metabolizzati primarjament minn CYP3A4 (eż., ċerti inibituri ta' HMG CoA reductase) jista' jiżdied meta jingħataw flimkien ma' nilotinib. Għandu mnejn ikun meħtieġ monitoraġġ xieraq u aġġustament fid-doża għal prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' CYP3A4 u li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq (inklużi iżda mhux limitat għal alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, sirolimus u tacrolimus) meta jingħataw flimkien ma' nilotinib.

It-taħlit ta' nilotinib ma' dawg is-statini li jitneħħew prinċipalment minn CYP3A4, jaf iżid il-possibbiltà li sseħħ mijopatiġia minhabba l-istatini, inkluż rabdomijolizi.

Prodotti mediċinali kontra l-arritmiji u sustanzi oħrajn li jistgħu jtaqlu l-intervall tal-QT

Nilotinib għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jkollhom jew ikunu jistgħu jiżviluppaw titwil tal-intervall QT inklużi dawg il-pazjenti li jkun qad jiehdu prodotti mediċinali kontra l-arritmiji bħal amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine u sotalol jew prodotti mediċinali oħra li jistgħu jtaqlu l-QT bħal chloroquine, halofantrine, clarithromycin, haloperidol, methadone u moxifloxacin (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet mal-ikel

L-assorbiment u l-bijodisponibilità ta' nilotinib jiżdiedu jekk tinghata ma' l-ikel, u dan iwassal għal konċentrazzjoni oghla fis-serum (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2). Il-meraq tal-grejpfrut u ikel ieħor li huma magħrufa li jinibixxu CYP3A4 għandhom jiġu evitati.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv ħafna waqt it-trattament b'nilotinib u sa ġimagħtejn wara li jintemm it-trattament.

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' nilotinib f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Nilotinib m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ kura b'nilotinib. Jekk jintuża waqt it-tqala, il-pazjent għandu jkun infurmat dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Jekk mara li tkun qed tiġi ttrattata b'nilotinib tkun qed tikkunsidra li tinqabad tqila, jista' jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf it-trattament abbażi tal-kriterji tal-eligibbiltà għat-twaqqif tat-trattament kif deskritt fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4. Hemm ammont limitat ta' dejta dwar tqala f'pazjenti waqt li jkun qegħdin jippruvaw titjib mingħajr trattament (TFR). Jekk it-tqala hija ppjanata waqt il-fażi TFR, il-pazjent għandu jiġi infurmat dwar il-ħtieġa potenzjali li jerġa' jibda t-trattament b'nilotinib waqt it-tqala (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Treddigh

Mhux magħruf jekk nilotinib jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta tossikoloġika disponibbli fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' nilotinib fil-halib tas-sider (ara sezzjoni 5.3). Minħabba li r-riskju għat-trabi/trabi tat-twelid ma jistax jiġi eskluż, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt it-trattament b'nilotinib u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

Studji fl-annimali ma wrewx effett fuq il-fertilità fil-firien irġiel u nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Nilotinib m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madanakollu, huwa rrakkomandat li pazjenti li jhossu sturdament, għeja, tnaqqis fil-vista jew effetti oħra mhux mixtieqa li jista' jkollhom impatt fuq il-hila biex issuq jew ihaddmu magni b'mod sigur għandhom jevitaw li jgħamlu dawn l-attivitajiet sakemm l-effetti mhux mixtieqa jippersistu (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ta' sigurtà jissejjes fuq data miġmugħa minn fost 3 422 pazjent ittrattati b'nilotinib fi 13-il studju kliniku bl-indikazzjonijiet approvati: pazjenti adulti u pedjatriċi b'dijanjożi ġdida ta' lewkemija majeloġena kronika għall-kromosoma pożittiva ta' Filadelfja (Chronic Myelogenous Leukemia -

CML) f'faži kronika (5 studji kliniċi b'2 414-il pazjent), pazjenti adulti b'CML għall-kromosoma pożittiva ta' Filadelfja f'faži kronika u f'faži mgħaġġla b'reżistenza jew intolleranza għat-terapija mogħtija qabel inkluż b'imatinib (6 studji kliniċi b'939 pazjent) u pazjenti pedjatriċi b'CML għall-kromosoma pożittiva ta' Filadelfja f'faži kronika b'reżistenza jew intolleranza għat-terapija mogħtija qabel inkluż b'imatinib (2 studji kliniċi b'69 pazjent). Din id-data miġmugħa tirrappreżenta 9 039.34 snin ta' espożizzjoni minn pazjenti. Il-profil ta' sigurtà ta' nilotinib huwa konsistenti fost l-indikazzjonijiet kollha.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (inċidenza ta' $\geq 15\%$) skont id-data miġmugħa dwar is-sigurtà kienu: raxx (26.4%), infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (li tinkludi farniġite, nażofaringite, rinite) (24.8%), uġiġħ ta' ras (21.9%), iperbilirubinemija (li tinkludi żieda tal-bilirubina fid-demm) (18.6%), artralġja (15.8%), għeja (15.4%), dardir (6.8%), ħakk (16.7%) u tromboċitopenija (16.4%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi minn studji kliniċi u rapporti wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (tabella 3) jinsabu mnizzla skont is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi u l-kategorija ta' frekwenza maħruġa minn MedDRA. Il-kategorija tal-frekwenza huma mfissra billi tintuża l-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$); mhux magħruf (ma tistax tingħata stima mid-data disponibbli).

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi tal-mediċina

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs (inkluż farinġite, nażofaringite, rinite)
Komuni:	Follikulite, bronkite, kandidijaži (inkluż kandidijaži orali), pulmonite, gastroenterite, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina
Mhux komuni:	Infezzjoni bil-virus tal-erpette, axxess anali, kandidijaži (inkluż infezzjoni kandida), furunklu, sepsis, axxess taħt il-ġilda, fungu fis-saqajn
Rari:	Riattivazzjoni tal-epatite B
Neoplażmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
Mhux komuni:	Papilloma tal-ġilda
Rari:	Papilloma orali, paraproteinemija
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna:	Anemija, tromboċitopenja
Komuni:	Lewkopenija, lewkoċitozi, newtrogenja, tromboċitemja
Mhux komuni:	Eosinofilija, newtrogenja bid-deni, limfopenija, panċitopenja
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni:	Ipersensittività
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni ħafna:	Dewmien fir-rata tat-tkabbir
Komuni:	Ipotirojdiżmu
Mhux komuni:	Ipertirojdiżmu
Rari:	Iperparatirojdiżmu sekondarju, tirojdite
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni:	Żbilanċ fl-elettroliti (li jinkludi ipomagneżimja, iperkalimja, ipokalimja, iponatremja, ipokalcemija, iperkalcimija, iperfosfatimja), dijabete mellitus, iperglicemija, iperkolesterolemija, iperlipidemija, ipertrigliceridemija, tnaqqis fl-aptit, gotta, iperurikemija, ipofosfatemija (inkluż tnaqqis tal-fosfru fid-demm)
Mhux komuni:	Deidratazzjoni, żieda fl-aptit, dislipidemija, ipoglicemija
Rari:	Disturb fl-aptit, sindrome tal-lisi tat-tumur
Disturbi psikjatriċi	
Komuni:	Depressjoni, nuqqas ta' rqad, ansjetà
Mhux komuni:	Ameżija, stat konfużjonali, dosorjentament

Rari:	Disforja
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna:	Ugħigh ta' ras
Komuni:	Sturdament, ipoesteżija, parasteżija, emikranja
Mhux komuni:	Inċident ċerebrovaskulari, emorraġija ġol-kranju/ċerebrali, puplesija iskemika, attakk iskemiku tranżitorju, infart ċerebrali, telf mis-sensi (inkluż sinkope), tregħid, disturb fl-attenzjoni, iperesteżija, disesteżija, letarġija, newropatija periferali, sindrome tas-saqajn mingħajr mistrieħ (restless leg syndrome), paralizi tal-wieċ
Rari:	Stenożi tal-arterja bażilari, edema fil-moħħ, nevrite ottika
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni:	Kunġunktivite, għajnejn xotti (inkluż kseroftalmija), irritazzjoni tal-ghajnejn, iperimija (sklerali, kunġunktivali, tal-ghajn), vista mċajpra
Mhux komuni:	Indeboliment fil-vista, emorraġija kunġunktivali, tnaqqis fl-akkutezza viżiva, edema mal-kappell tal-ghajnejn, blefarite, fotopsja, kunġunktivite allergika, diplopja, emorraġija fl-ghajnejn, ugħigh fl-ghajnejn, ħakk fl-ghajnejn, għajnejn minfuha, mard fuq barra tal-ghajn, edema periorbitali, fotofobija
Rari:	Korjoretinopatija, papilloedema
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Vertigo, ugħigh fil-widnejn, tinnitus
Mhux komuni:	Jonqos is-smigh (ipoakusis)
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Anġina pettorali, aritmija (li tinkludi imblokk atriyoventrikulari, thabbit mgħaġġel tal-qalb, ekstrasistoli ventrikulari, takikardija, fibrillazzjoni tal-atrja, bradikardija), palpitazzjonijiet, QT tal-elettrokardjogramma mtawwal, mard tal-arterja koronarja
Mhux komuni:	Infart mijokardijaku, hsejjes fil-qalb, effużjoni fil-perikardju, insuffiċjenza kardijaka, disfunzjoni diastolika, imblokk tal-fergħa tax-xellug, perikardite
Rari:	Ċjanożi, tnaqqis fil-frazzjoni ta' tfigħ 'il barra
Mhux magħruf:	Funzjoni ħażina tal-ventrikoli
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni għolja, fwawar, mard okklussiv tal-arterji periferali
Mhux komuni:	Kriżi ta' pressjoni għolja, klawdazzjoni intermittenti, stenożi tal-arterja periferali, ematoma, arterijosklerożi, pressjoni baxxa, trombożi
Rari:	Xokk emorraġiku
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Komuni hafna:	Sogħla
Komuni:	Qtuġh ta' nifs, qtuġh ta' nifs waqt sforz, epistassi, ugħigh orofaringali
Mhux komuni:	Edema fil-pulmun, effużjoni fil-plewra, mard fl-interstizzju tal-pulmun, ugħigh fil-plewra, plewriżi, irritazzjoni fil-grieżem, disfonja, pressjoni għolja fil-pulmun, tharhir
Rari:	Ugħigh fil-faringi u fil-laringi
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna:	Dardir, ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, konstipazzjoni, dijarrea, rimettar
Komuni:	Pankreatite, fastidju fl-addome, nefha fl-addome, gass, ugħigh fl-addome, dispepsja, gastrite, ittella' mill-istonku, murliti, stomatite
Mhux komuni:	Emorraġija gastro-intestinali, melenja, ulċeri fil-halq, ugħigh fl-esofagu, halq xott, sensitività tas-snien (snin b'iperestesija), diżgweżja, enterokolite, ulċera gastrika, infjammazzjoni tal-ħniek, fsada rettali
Rari:	Ulċera fl-istonku tittaqqab, rimettar tad-demmm, ulċera fl-esofagu, infjammazzjoni tal-esofagu bl-ulċeri, emorraġija retroperitoneali, imblukkar parzjali

Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni ħafna:	Iperbilirubinemija (inkluż żieda tal-bilirubina fid-demm)
Komuni:	Funzjoni tal-fwied mhux normali
Mhux komuni:	Epatotossicità, epatite tossika, suffeġra, kolestaži, epatomegalija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni ħafna:	Raxx, ħakk, allopeċja
Komuni:	Tegħreq ħafna matul il-lejl, ekżema, urtikarja, iperidrozi, tbengil, akne, dermatite (inkluż allergika, eksfoljattiva u akneiforma), ġilda xotta, eritema
Mhux komuni:	Raxx esfoljattiv, eruzzjoni tal-medicina, uġiġħ fil-ġilda, ekkimozi, nefħa tal-wiċċ, nuffata, ċesti fil-ġilda, erythema nodosum, iperkeratosi, petechiae, fotosensittività, psorjasi, il-ġilda tiffel il-kulur, il-ġilda ssir qxur qxur, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, ipertrofija tal-ġilda, ulċera tal-ġilda
Rari:	Eritema multiforma, sindrome ta' palmar-plantar eritrodisestesija, iperplasija sebacea, atrofia tal-ġilda
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna:	Mijaġġja, artralġja, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estremittajiet
Komuni:	Uġiġħ muskuloskelettriku fis-sider, uġiġħ muskuloskelettriku, uġiġħ fl-għonq, dgħufija muskolari, spażmi fil-muskoli, uġiġħ fl-għadam
Mhux komuni:	Ebusija muskuloskelettrika, nefħa fil-ġogi, artrite, uġiġħ fil-ġenb bejn il-kustilji u l-koxxa
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	
Komuni:	Pollakijurja, disurja
Mhux komuni:	Urgenza biex tghaddi l-awrina, nokturi, kromaurja, emaurja, insuffiċjenza renali, inkontinenza tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni:	Funzjoni ħażina tal-erezzjoni, mestruazzjoni esagerata
Mhux komuni:	Uġiġħ tas-sider, ġinekomastja, beżżula minfuħa
Rari:	Ebusija tas-sider
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna:	Għeja, piressija
Komuni:	Uġiġħ fis-sider (inkluż uġiġħ fis-sider mhux b'rabta mal-qalb), uġiġħ, skumdità fis-sider, thossok ma tiflahx, astenja u edema periferali, dehxieta ta' bard, mard bħal tal-influwenza
Mhux komuni:	Edema tal-wiċċ, edema gravitazzjonali, thoss bidla fit-temperatura tal-ġisem (inkluż thoss is-shana, thoss il-bard), edema lokalizzata
Rari:	Mewt zoptu
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Żieda fl-aminotransferasi tal-analina, żieda tal-lipase
Komuni:	Tnaqqis fl-emoglobina, żieda fl-amylase fid-demm, żieda fl-aminotransferasi tal-aspartat, żieda fil-fosfatasi alkalina fid-demm, żieda fil-gamma-glutamilttransferasi, żieda fil-phosphokinase tal-kreatinina fid-demm, tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, kreatinina għolja, żieda fil-kolesterol totali
Mhux komuni:	Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm, żieda fil-urea fid-demm, żieda bil-bilirubina tad-demm mhux konjugata, żieda tal-ormon tal-paratirojde fid-demm, żieda fit-trigliceridi fid-demm, żieda fil-globulini, żieda fil-kolesterol tal-lipoproteini (inkluż dak ta' densità baxxa u ta' densità għolja), żieda fit-troponina
Rari:	Tnaqqis fil-glukosju fid-demm, tnaqqis tal-insulina fid-demm, żieda tal-insulina fid-demm, tnaqqis ta' C-peptide tal-insulina

Nota: Mhux ir-reazzjonijiet avversi kollha tal-medicina deheru waqt l-istudji pedjatriċi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Mewt zoptu

Każijiet mhux komuni (0.1 to 1%) ta' mwiet zoptu kienu rrapportati fi studji kliniċi b'nilotinib u/jew fi programmi ta' użu ta' kompassjoni f'pazjenti li b'reżistenza għal imatinib jew CML intolleranti fil-fażi kronika jew fil-fażi aċċellerata bi storja medika ta' mard tal-qalb jew fatturi sinifikanti ta' riskju tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).

Riattivazzjoni tal-epatite B

Riattivazzjoni tal-epatite B ġiet irrapportata f'assoċjazzjoni ma' BCR-ABL TKIs. Xi każijiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fulminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali. (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' nilotinib f'pazjenti pedjatriċi (minn sentejn sa <18-il sena) pożittivi għall-kromosoma ta' Filadelfja b'CML fil-fażi kronika (n=58) ġew investigati fi studju wieħed ewleni fuq medda ta' 60 xahar (ara sezzjoni 5.1). F'pazjenti pedjatriċi, il-frekwenza, it-tip u l-gravità tar-reazzjonijiet avversi osservati kienu ġeneralment konsistenti ma' dawk osservati fl-adulti, hlief għal iperbilirubinemija/zieda tal-bilirubin fid-dem (Grad 3/4: 10.3%) u ż-żidiet fit-transaminase (AST Grad 3/4: 1.7%, ALT Grad 3/4: 12.1%) li kienu rrapportati b'aktar frekwenza milli fil-pazjenti adulti. Il-livelli tal-bilirubin u t-transaminase fil-fwied għandhom ikunu mmonitorjati waqt it-trattament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Dewmien fit-tkabbir fil-popolazzjoni pedjatrika

Waqt studju li seħħ fost il-popolazzjoni pedjatrika b'CML, b'espożizzjoni medjana ta' 51.9 xhur f'pazjenti li għadha kemm saritilhom dijanjosi u ta' 59.9 xhur f'pazjenti b'Ph+ CML-CP reżistenti għal imatinib/dasatinib jew intolleranti għal imatinib, kien osservat tnaqqis fir-rata tat-tkabbir (jaqbżu mill-inqas żewġ linji perċentwali ewlenin imsallbin mil-linja bażi) fi tmien pazjenti: ħamsa (8.6%) qabżu żewġ linji perċentwali ewlenin mil-linja bażi u tlieta (5.2%) qabżu tliet linji perċentwali ewlenin mil-linja bażi. Kienu rrapportati eposidji b'rabta ma' dewmien fir-rata tat-tkabbir fi 3 pazjenti (5.2%). Huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib tar-rata tat-tkabbir f'pazjenti pedjatriċi mogħtija trattament b'nilotinib (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Rapporti iżolati ta' doża eċċessiva b'intenzjoni b'nilotinib kienu rrapportati fejn numru mhux speċifikat ta' kapsuli ibsin nilotinib inbelgħu flimkien mal-alkoħol u prodotti mediċinali oħra. Fost il-każijiet kien hemm newtopenija, rimettar u nġhas. L-ebda tibdil fl-ECG jew tossiċità tal-fwied ma ġew irrapportati. Ir-riżultati ta' dawn kienu rrapportat bħala fejqan.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jinżamm taħt osservazzjoni u kura ta' support xierqa għandha tingħata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri tat-tyrosine kinase BCR-ABL, Kodiċi ATC: L01EA03

Nilotinib huwa inibitur potenti tal-attività ABL tyrosine kinase tal-BCR-ABL onkoproteina sew fil-linji ta' ċelluli u fiċ-ċelluli tal-lewkemija pożittivi għall-kromosoma ta' Filadelfja primarja. Is-sustanza tehel b'affinità għolja mas-sit mnejn tehel l-ATP b'tali mod li hija inibitur potenti tal-BCR-ABL tat-tip ahrax u jibqa attiv kontra l-forom 32/33 mutanti reżistenti għal imatinib BCR-ABL. Minhabba din l-attività bijokimika, nilotinib jinibixxi b'mod silettiv il-proliferazzjoni u jinduċi apoptożi f'linji ta' ċelluli u f'ċelluli ta' lewkemija pożittivi għall-kromosoma ta' Filadelfja primarja minn pazjenti b'CML. F'mudelli ta' annimali b'CML, nilotinib mogħti wahdu naqqas it-tagħbija tat-tumur u tawwal is-sopravivenza wara l-għotja mill-ħalq.

Effetti farmakodinamiċi

Nilotinib għandu f'it li xejn jew l-ebda effett kontra l-maġġoranza tal-proteini kinases oħra li ġew eżaminati, inkluż Src, minbarra r-riċetturi tal-proteini kinases PDGF, KIT u Ephrin li jinibixxu b'konċentrazzjonijiet fil-medda li tinkiseb wara l-għotja mill-ħalq b'dożi terapewtiċi rakkomandati għall-kura ta' CML (ara tabella 4).

Tabella 4 Profil kinase ta' nilotinib (fosforilazzjoni IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Effikaċja klinika

Studji kliniċi b'dijanjosji ġdida ta' CML fil-fażi kronika

Sar studju tal-Fażi III multicentriku, open-label u randomizzat sabiex tinsab l-effikaċja ta' nilotinib meta mqabbel ma' imatinib fost 846 pazjent adulti b'dijanjosji ġdida kkonfermata ċitogenetikament għall-kromosoma pożittiva ta' Filadelfja CML fil-fażi kronika. Il-pazjenti kienu għaddewlhom sa sitt xhur mid-dijanjosji u ma kienu ngħataw l-ebda kura qabel, hlief għal hydroxyurea u/jew anagrelide. Il-pazjenti tqassmu kif ġie ġie 1:1:1 biex jingħataw jew 300 mg nilotinib darbtejn kuljum (n=282), 400 mg nilotinib darbtejn kuljum (n=281) jew 400 mg darba kuljum (n=283). Saret stratifikazzjoni tar-randomizzazzjoni permezz tal-puntegġ tar-riskju Sokal fil-mument tad-dijanjosji.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati sew fost it-tliet gruppi ta' kura. L-età medja kienet ta' 47 sena fil-gruppi mogħtija nilotinib u ta' 46 sena fil-grupp mogħti imatinib, b'12.8%, 10.0% u 12.4% tal-pazjenti b'età ta' ≥65 sena fil-gruppi kkurati bi 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 400 mg imatinib darba kuljum, rispettivament. Kien hemm f'it aktar pazjenti rġiel milli nisa (56.0%, 62.3% u 55.8%, fil-gruppi mogħtija 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u fil-grupp mogħti 400 mg imatinib darba kuljum, rispettivament). Aktar minn 60% tal-pazjenti kollha kienu Kawkażjaċi u 25% tal-pazjenti kollha kienu Azjaċi.

It-time-point tal-analiżi tad-dejta primarja kien meta t-846 pazjent kollha temmew 12-il xahar ta' kura (jew waqqfuha qabel). Analizi sussegwenti tirrifletti meta l-pazjenti temmew 24, 36, 48, 60 u 72 xahar ta' trattament (jew waqfu qabel). Iz-żmien medju tal-kura kien ta' madwar 70 xahar fil-gruppi ta' trattament ta' nilotinib u 64 xahar fil-grupp ta' imatinib. Il-qawwa tad-doża medja attwali kienet ta' 593 mg/kuljum fil-każ ta' 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 772 mg/kuljum fil-każ ta' 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u ta' 400 mg/kuljum fil-każ ta' 400 mg imatinib darba kuljum. Dan hu studju li jibqa' għaddej.

L-*endpoint* tal-effikaċja primarja kien ir-rispons molekulari magġuri (MMR) fi żmien 12-il xahar. L-MMR kien definit bħala $\leq 0.1\%$ BCR-ABL/ABL% skont skala internazzjonali (IS) mkejla b'RQ-PCR, li jikkorrispondi għal riduzzjoni $\geq \log 3$ tat-traskrizzjoni BCR-ABL mil-linja bażi standardizzata. Ir-rata tal-MMR fi żmien 12-il xahar kienet statistikament oghla sew fil-każ ta' 300 mg nilotinib darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 400 mg imatinib darba kuljum (44.3% kontra 22.3%, $p < 0.0001$). Ir-rata tal-MMR fi żmien 12-il xahar, kienet ukoll statistikament oghla sew fil-każ ta' 400 mg nilotinib darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 400 mg imatinib darba kuljum (42.7% kontra 22.3%, $p < 0.0001$).

Ir-rati tal-MMR fi żmien 3, 6, 9 u 12-il xahar kienu 8.9%, 33.0%, 43.3% u 44.3% fil-każ ta' 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 5.0%, 29.5%, 38.1% u 42.7% fil-każ ta' 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 0.7%, 12.0%, 18.0% u 22.3% fil-każ ta' 400 mg imatinib darba kuljum.

Ir-rata tal-MMR fit-12, l-24, is-36, t-48, s-60 u t-72 xahar qed tidher f'tabella 5.

Tabella 5 Ir-rata tal-MMR

	Nilotinib 300 mg darbtejn kuljum n=282 (%)	Nilotinib 400 mg darbtejn kuljum n=281 (%)	Imatinib 400 mg darba kuljum n=283 (%)
MMR fit-12-il xahar			
Rispons (95% CI)	44.3 ¹ (38.4; 50.3)	42.7 ¹ (36.8; 48.7)	22.3 (17.6; 27.6)
MMR fl-24 xahar			
Rispons (95% CI)	61.7 ¹ (55.8; 67.4)	59.1 ¹ (53.1; 64.9)	37.5 (31.8; 43.4)
MMR fis-36 xahar²			
Response (95% CI)	58.5 ¹ (52.5; 64.3)	57.3 ¹ (51.3; 63.2)	38.5 (32.8; 44.5)
MMR fit-48 xahar³			
Rispons (95% CI)	59.9 ¹ (54.0; 65.7)	55.2 (49.1; 61.1)	43.8 (38.0; 49.8)
MMR fis-60 xahar⁴			
Rispons (95% CI)	62.8 (56.8; 68.4)	61.2 (55.2; 66.9)	49.1 (43.2; 55.1)
MMR fit-72 xahar⁵			
Rispons (95% CI)	52.5 (46.5; 58.4)	57.7 (51.6; 63.5)	41.7 (35.9; 47.7)

¹ It-test tal-valur-p ta' Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) għar-rata ta' rispons (vs. imatinib 400 mg) < 0.0001

² Pazjenti biss li kienu fl-MMR f'mument partikulari huma inkluzi bħala parti mir-rispons għal dak il-mument. Total ta' 199 (35.2%) tal-pazjenti kollha ma setgħux ikunu evalwati għal MMR fis-36 xahar (87 fil-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbtejn kuljum u 112 fil-grupp mogħti imatinib) minhabba nuqqas ta' evalwazzjonijiet tal-PCR (n=17), traskrizzjonijiet atipici fil-linja bażi (n=7), jew twaqqif qabel il-perjodu ta' 36 xahar (n=175).

³ Pazjenti biss li kienu fl-MMR f'mument partikulari huma inkluzi bħala parti mir-rispons għal dak il-mument. Total ta' 305 (36.1%) tal-pazjenti kollha ma setgħux ikunu evalwati għal MMR fit-48 xahar (98 fil-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 88 fil-grupp mogħti 400 mg imatinib darbtejn kuljum u 119 fil-grupp mogħti imatinib) minhabba nuqqas ta' evalwazzjonijiet tal-PCR (n=18), traskrizzjonijiet atipici fil-linja bażi (n=8), jew twaqqif qabel il-perjodu ta' 48 xahar (n=279).

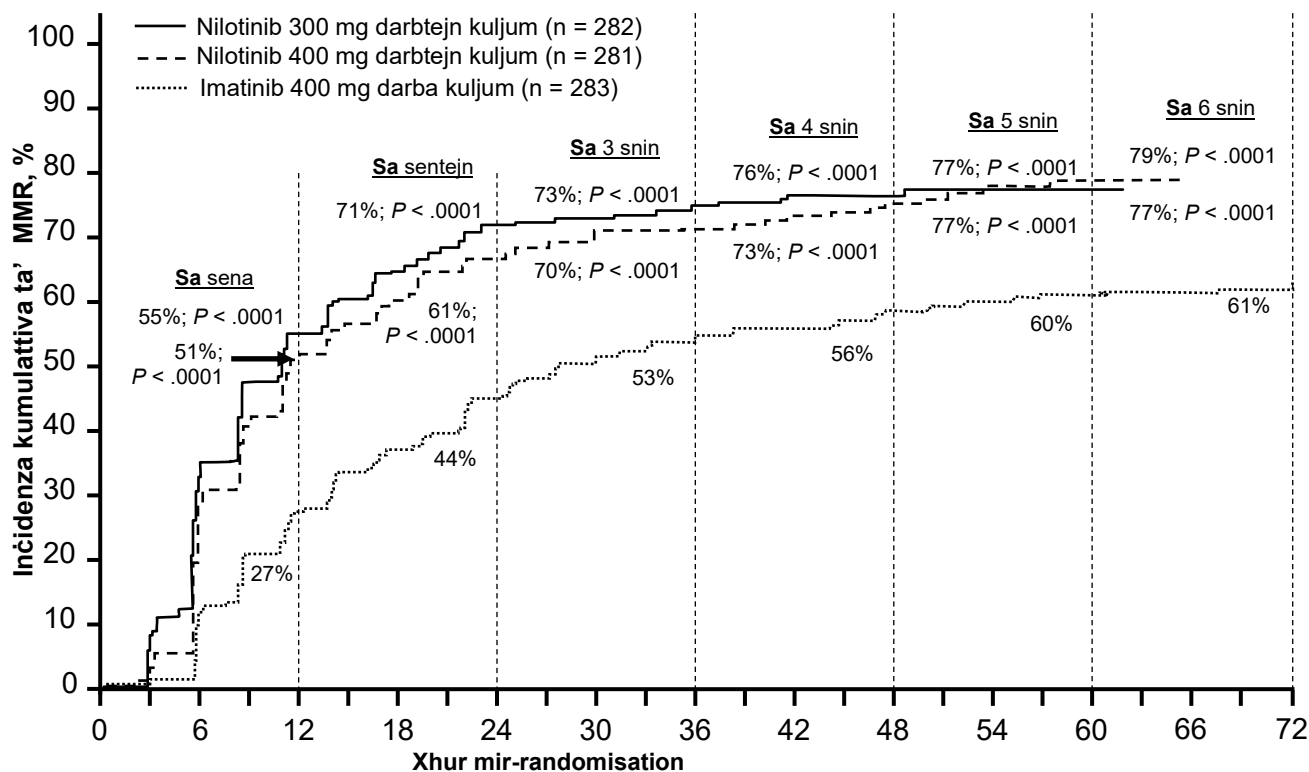
⁴ Pazjenti li kienu f'MMR f'mument partikulari biss huma inkluzi bħala parti mir-rispons għal dak il-mument. Total ta' 322 (38.1%) tal-pazjenti kollha ma setgħux ikunu evalwati għal MMR fis-60 xahar (99 fil-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 93 fil-grupp mogħti 400 mg imatinib darbtejn kuljum u 130 fil-grupp mogħti imatinib) minhabba nuqqas ta' evalwazzjonijiet tal-PCR (n=9), traskrizzjonijiet atipici fil-linja bażi (n=8), jew twaqqif qabel il-perjodu ta' 60 xahar (n=305).

⁵ Pazjenti li kienu f'MMR f'mument partikulari biss huma inkluzi bħala li rrispondew għal dak il-mument. Total ta' 395 (46.7%) mill-pazjenti kollha ma setgħux jiġu evalwati għal MMR fit-72 xahar (130 fil-grupp ta' nilotinib 300 mg darbtejn kuljum, 110 fil-grupp ta' nilotinib 400 mg darbtejn kuljum u 155 fil-grupp ta' imatinib) minhabba valutazzjonijiet ta' PCR nieqsa/li ma jistgħux jiġu

evalwati (n=25), traskrizzjonijiet atipici fil-linja baži (n=8) jew twaqqif qabel il-perjodu ta' 72 xahar (n=362).

Ir-rati tal-MMR f' mument differenti (inkluż pazjenti li kisbu MMR f' dawk il-mument, jew qabilhom, li fihom urew rispons) qed jidhru fl-inċidenza akkumulattiva ta' MMR (ara Figura 1).

Figura 1 Inċidenza akkumulattiva ta' MMR



Għall-gruppi kollha ta' riskju Sokal, ir-rati tal-MMR f' kull mument baqgħu l-hin kollu għoljin fiż-żewġ gruppi mogħtija nilotinib mqabbel mal-grupp mogħti imatinib.

Skont analiżi retrospettiva, 91% (234/258) tal-pazjenti mogħtija 300 mg nilotinib darbtejn kuljum kisbu livelli tal-BCR-ABL ta' $\leq 10\%$ wara 3 xhur ta' trattament imqabbel mas-67% (176/264) tal-pazjenti mogħtija 400 mg imatinib darbtejn kuljum. Il-pazjenti b'livelli ta' BCR-ABL ta' $\leq 10\%$ wara 3 xhur ta' trattament urew sopravivenza totali akbar fis-72 xahar imqabbel ma' dawk li ma kisbux livell ta' rispons molekulari (94.5% vs. 77.1% rispettivament [p=0.0005]).

Skont l-analiżi tal-hin Kaplan-Meier għall-ewwel MMR il-probabbiltà li jinkiseb MMR f' time-points differenti kienet aktar fil-każ ta' 300 mg u 400 mg nilotinib darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 400 mg imatinib darba kuljum (HR=2.17 u log-rank stratifikat ta' p < 0.0001 bejn 300 mg nilotinib darbtejn kuljum u 400 mg imatinib darba kuljum, HR=1.88 u log-rank stratifikat ta' p < 0.0001 bejn 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 400 mg imatinib darba kuljum).

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom rispons molekulari ta' $\leq 0.01\%$ u $\leq 0.0032\%$ b'IS f' mument differenti qed jidhru f' tabella 6 u l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom rispons molekulari ta' $\leq 0.01\%$ u $\leq 0.0032\%$ b'IS skont il-mument differenti qed jidhru f' figuri 2 u 3. Ir-risponsi molekulari ta' $\leq 0.01\%$ u $\leq 0.0032\%$ b'IS korrispondenti għal riduzzjoni log ≥ 4 u għal riduzzjoni log ≥ 4.5 , rispettivament, tat-traskrizzjonijiet BCR-ABL minn linja baži standardizzata.

Tabella 6 Proporzjon ta' pazjenti li kellhom rispons molekulari ta' $\leq 0.01\%$ (riduzzjoni log 4)
u $\leq 0.0032\%$ (riduzzjoni log 4.5 log)

	Nilotinib 300 mg darbtejn kuljum n=282 (%)		Nilotinib 400 mg darbtejn kuljum n=281 (%)		Imatinib 400 mg darba kuljum n=283 (%)	
	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$	$\leq 0.01\%$	$\leq 0.0032\%$
Fit-12-il xahar	11.7	4.3	8.5	4.6	3.9	0.4
Fl-24 xahar	24.5	12.4	22.1	7.8	10.2	2.8
Fis-36 xahar	29.4	13.8	23.8	12.1	14.1	8.1
Fit-48 xahar	33.0	16.3	29.9	17.1	19.8	10.2
Fis-60 xahar	47.9	32.3	43.4	29.5	31.1	19.8
Fit-72 xahar	44.3	31.2	45.2	28.8	27.2	18.0

Figura 2 Inċidenza kumulattiva ta' rispons molekulari ta' $\leq 0.01\%$ (riduzzjoni 4-log)

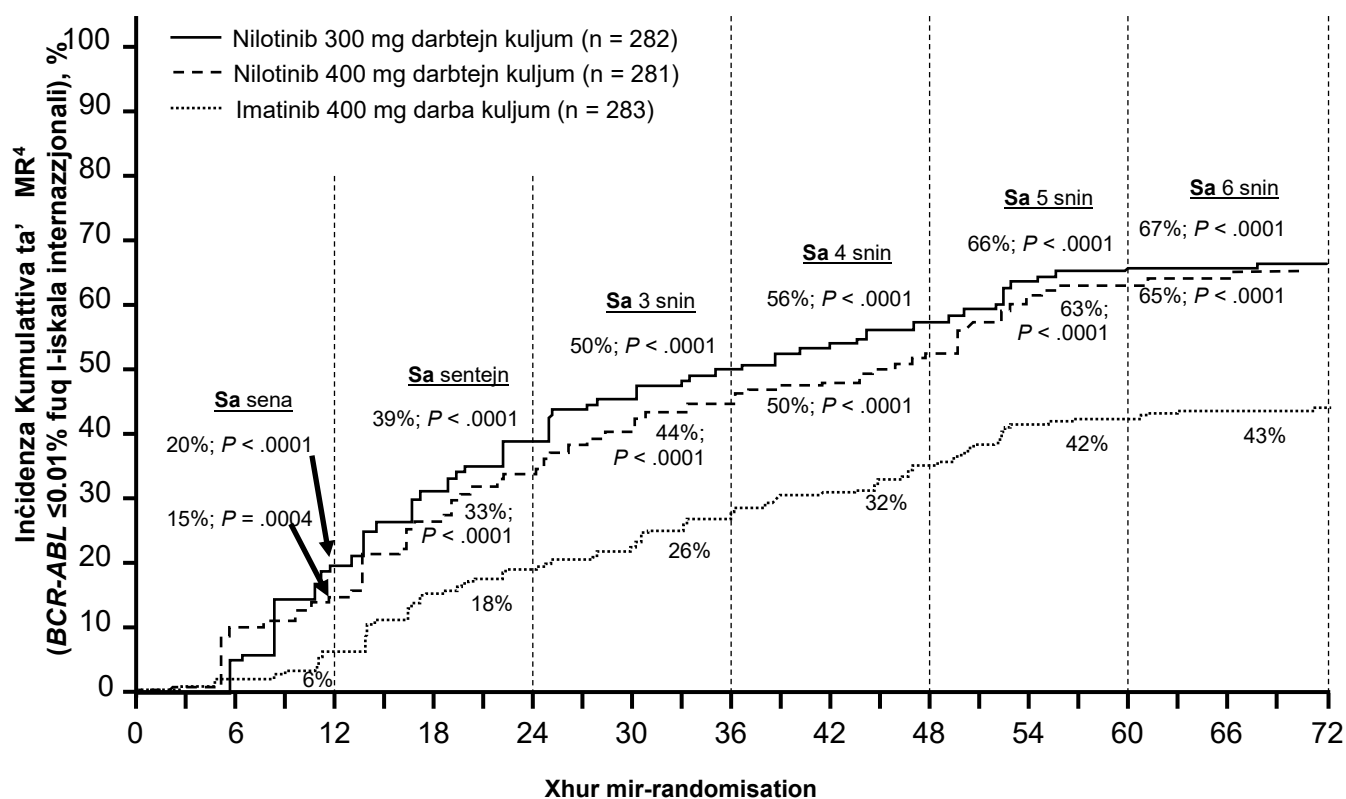
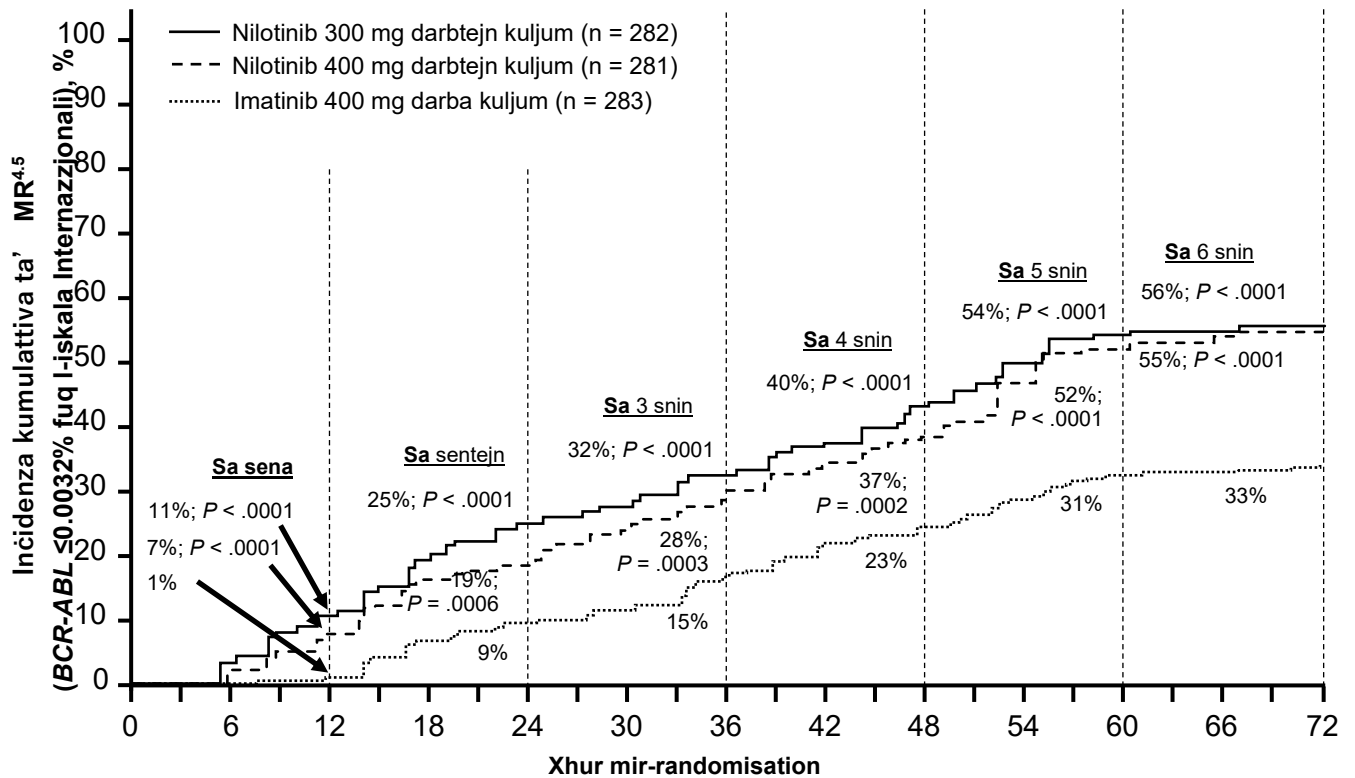


Figura 3 Incidenza kumulattiva ta' rispons molekulari ta' $\leq 0.0032\%$ (4.5 log reduction)



Imsejsa fuq l-istimi ta' Kaplan-Meier tat-tul tal-ewwel MMR, il-proporzjonijiet ta' pazjenti li baqgħu juru reazzjoni għal 72 xahar fost pazjenti li laħqu MMR kienu 92.5% (95% CI: 88.6-96.4%) mill-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 92.2% (95% CI: 88.5-95.9%) mill-grupp mogħti 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 88.0% (95% CI: 83.0-93.1%) mill-grupp mogħti 400 mg imatinib darba kuljum.

Ir-rispons ċitogenetiku shih (CCyR) kien definit bħala 0% Ph+ metafazijiet fil-mudullun imsejjes fuq minimu ta' 20 metafazi evalwata. L-aħjar rata tas-CCyR fi żmien 12-il xahar (inkluż pazjenti li bħala daww li wrew rispons, kisbu CCyR fit-time point tat-12-il xahar jew qabel) kienet statistikament oghla fil-każ ta' 300 mg u ta' 400 mg nilotinib darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 400 mg imatinib darba kuljum, ara tabella 7.

Ir-rata tas-CCyR sal-24 xahar (inkluż pazjenti li bħala daww li wrew rispons, kisbu CCyR fit-time point tal-24 xahar jew qabel) kienet statistikament oghla sew fiż-żewġ gruppi mogħtija 300 mg u 400 mg nilotinib darbtejn kuljum meta mqabbla mal-grupp mogħti 400 mg imatinib darba kuljum.

Tabella 7 L-ahjar rata ta' CCyR

	Nilotinib 300 mg darbtejn kuljum n=282 (%)	Nilotinib 400 mg darbtejn kuljum n=281 (%)	Imatinib 400 mg darba kuljum n=283 (%)
Fi żmien 12-il xahar			
Rispons (95% CI)	80.1 (75.0; 84.6)	77.9 (72.6; 82.6)	65.0 (59.2; 70.6)
L-ebda rispons	19.9	22.1	35.0
Test CMH valur-p għar-rata ta' rispons (kontra imatinib 400 mg darba kuljum)	<0.0001	0.0005	
Żmien 24 xahar			
Rispons (95% CI)	86.9 (82.4; 90.6)	84.7 (79.9; 88.7)	77.0 (71.7; 81.8)
L-ebda rispons	13.1	15.3	23.0
Test CMH* valur-p għar-rata ta' rispons (kontra imatinib 400 mg darba kuljum)	0.0018	0.0160	

Imsejsa fuq l-istimi ta' Kaplan-Meier, il-proporzjonijiet ta' pazjenti li baqgħu juru reazzjoni għal 72 xahar fost pazjenti li laħqu CcyR kienu 99.1% (95% CI: 97.9-100%) mill-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 98.7% (95% CI: 97.1-100%) mill-grupp mogħti 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 97.0% (95% CI: 94.7-99.4%) mill-grupp mogħti 400 mg imatinib darba kuljum.

Il-progress għall-fażi aċċelerata (AP) jew kriżi blastika (BC) fit-trattament huwa ddefinit bħala l-hin mid-data tar-randomizzazzjoni sal-ewwel progress iddokumentat tal-marda għall-fażi aċċelerata jew kriżi blastika jew mewt minħabba CML. Waqt il-kura deher avvanz għall-fażi aċċelerata jew kriżi blastika f'total ta' 17-il pazjent: 2 pazjenti li ngħataw 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 3 pazjenti li ngħataw 400 mg darbtejn kuljum u 12-il pazjent li ngħataw 400 mg imatinib darba kuljum. Ir-rati stmati ta' pazjenti li ma pprogressawx għall-fażi aċċelerata jew kriżi blastika fit-72 xahar kienu ta' 99.3%, 98.7% u 95.2%, rispettivament (HR=0.1599 u log-rank stratifikat ta' p=0.0059 bejn 300 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib darba kuljum, HR=0.2457 u log-rank stratifikat ta' p=0.0185 bejn 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib darba kuljum). Ma kinux irrappurtati avvenimenti godda ta' progressjonijiet għal AP/BC waqt il-kura sa mill-analizi ta' sentejn.

Wara li fost il-kriterji ta' progress kienet inkluża l-evoluzzjoni klonali, total ta' 25 pazjent ipprogressaw għall-fażi aċċelerata jew kriżi blastika fit-trattament sad-data ta' interruzzjoni (3 fil-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 5 fil-grupp mogħti 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 17 fil-grupp mogħti 400 mg imatinib darba kuljum). Ir-rati stmati ta' pazjenti li ma pprogressawx għall-fażi aċċelerata jew kriżi blastika inkluż evoluzzjoni klonali fit-72 xahar kienu ta' 98.7%, 97.9% u 93.2%, rispettivament (HR=0.1626 u log-rank stratifikat ta' p=0.0009 bejn 300 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib darba kuljum, HR=0.2848 u log-rank stratifikat ta' p=0.0085 bejn 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib darba kuljum).

Total ta' 55 pazjent mietu matul it-trattament jew wara li twaqqaf it-trattament (21 fil-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 11 fil-grupp mogħti 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 23 fil-grupp mogħti 400 mg imatinib darba kuljum). Sitta u ghoxrin (26) minn dawn il-55 mewt kienu relatati ma' CML (6 fil-grupp mogħti 300 mg nilotinib darbtejn kuljum, 4 fil-grupp mogħti 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u 16 fil-grupp mogħti 400 mg imatinib darba kuljum). Ir-rati stmati ta' pazjenti hajjin fit-72 xahar kienu ta' 91.6%, 95.8% u 91.4%, rispettivament (HR=0.8934 u log-rank stratifikat ta' p=0.7085 bejn 300 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib, HR=0.4632 u log-rank stratifikat ta' p=0.0314 bejn 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib). Jekk inqisu bħala episodji biss daww l-imwiet relatati ma' CML, ir-rati ġenerali stmati ta' pazjenti li ma mitux fit-72 xahar kienu ta' 97.7%, 98.5% u 93.9%, rispettivament (HR=0.3694 u log-rank stratifikat ta' p=0.0302 bejn 300 mg nilotinib

darbtejn kuljum u imatinib, HR=0.2433 u log-rank stratifikat ta' $p=0.0061$ bejn 400 mg nilotinib darbtejn kuljum u imatinib).

Studji kliniċi fost pazjenti b'reżistenza għal imatinib jew CML intolleranti fil-fażi kronika u fil-fażi aċċellerata

Sar studju tal-Fażi II multiċentriku, mhux bil-kontroll, open-label sabiex tinsab l-effikaċja ta' nilotinib f'pazjenti adulti reżistenti għal imatinib jew intolleranti għal CML b'fergħat ta' kura separati għal marda fil-fażi kronika u aċċelerata. L-effikaċja kienet ibbażata fuq it-321 pazjent CP u l-137 pazjent AP li ħadu sehem. Il-medjan ta' kemm damet il-kura kienet 561 jum għall-pazjenti CP u 264 jiem għall-pazjenti AP (ara tabella 8). Nilotinib ingħata fuq bażi kontinwa (darbtejn kuljum sagħtejn wara ikla u ma ngħatax ikel mill-anqas siegħa wara li ngħatat d-doża) sakemm ma kienx hemm evidenza ta' rispons mhux adegwat jew avvanz tal-marda. Id-doża kienet 400 mg darbtejn kuljum u kien permess li d-doża titella sa 600 mg darbtejn kuljum.

Tabella 8 Tul tal-esponiment b'nilotinib

	Fażi kronika n=321	Fażi aċċellerata n=137
Medjan tat-tul tat-terapija f'jiem (il-25-75 perċentwali)	561 (196-852)	264 (115-595)

Reżistenza għal imatinib kienet tinkludi nuqqas li jinkiseb rispons ematoloġiku komplet (fi żmien 3 xhur), rispons ċitogenetiku (fi żmien 6 xhur) jew rispons ċitogenetiku maġġuri (fi żmien 12-il xahar) jew avvanz tal-marda wara li jkun hemm rispons ċitogenetiku jew ematoloġiku. Intolleranza għal imatinib kien jinkludi pazjenti li kellhom iwaqqfu imatinib minhabba tossiċità u li ma kellhomx rispons ċitogenetiku maġġuri fi żmien meta daħlu fl-istudju.

B'mod globali, 73% tal-pazjenti kienu reżistenti għal imatinib, filwaqt li 27% kienu intolleranti għal imatinib. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom passat twil ta' CML li kien jinkludi kura estensiva minn qabel b'sustanzi antineoplastiċi oħrajn, inkluż imatinib, hydroxyurea, interferon, u xi whud li kienu saħansitra tilfu trapjant ta' organu (tabella 9). Il-medjan tal-ogħla doża ta' imatinib li ngħatat qabel kienet 600 mg/jum. L-ogħla doża ta' imatinib li ngħatat qabel kienet ta' ≥ 600 mg/jum f'74% tal-pazjenti kollha, b'40% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu doži b'imatinib ta' ≥ 800 mg/jum.

Tabella 9 Karatteristiċi tal-passat tal-marda CML

	Fażi kronika (n=321)	Fażi aċċellerata (n=137)*
Ħin medjan minn meta saret id-dijanjozi (medda)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib Reżistenti Intolleranti mingħajr MCyR	226 (70%) 95 (30%)	109 (80%) 27 (20%)
Ħin medjan tal-kura b'imatinib f'jiem (il-25-75 perċentwali)	975 (519-1,488)	857 (424-1,497)
Inghataw hydroxyurea qabel	83%	91%
Inghataw interferon qabel	58%	50%
Kellhom trapjant tal-mudullun qabel	7%	8%

* Informazzjoni dwar l-istat ta' reżistenza/intolleranza għal imatinib ta' pazjent wiehed nieqsa.

Ir-riżultat ewlieni f'pazjenti CP kien rispons ċitogenetiku maġġuri (McyR), definit bħala it-tnehhija (CcyR, rispons ċitogenetiku komplet) jew tnaqqis sinifikanti għal $<35\%$ Ph+ metafażi (rispons ċitogenetiku parzjali) taċ-ċelluli impoietiči Ph+. Rispons ematoloġiku komplet (CHR) f'pazjenti CP kien evalwat bħala r-riżultat sekondarju. Ir-riżultat ewlieni fil-pazjenti AP kien ir-rispons ematoloġiku (HR) ikkonfermat b'mod globali, definit jew bħala rispons ematoloġiku komplet, bħala l-ebda evidenza ta' lewkemija jew bħala ritorn għall-fażi kronika.

Il-fażi kronika

Ir-rata ta' MCyR f'321 pazjent CP kienet 51%. Il-parti l-kbira ta' dawkl li kellhom rispons kisbu l-MCyR tagħhom malajr fi żmien 3 xhur (medjan ta' 2.8 xhur) minn meta bdew il-kura b'nilotinib u dawn baqgħu sostenibbli. Iż-żmien medjan biex jinkiseb CCyR kien eżatt malli għaddew it-3 xhur (medjan 3.4 xhur). Mill-pazjenti li kisbu MCyR, 77% (95% CI: 70% - 84%) kien għad kellhom ir-rispons fl-24 xahar. It-tul ta' żmien medjan għal MCyR għadu ma ntlahaqx. Mill-pazjenti li kisbu CCyR, 85% (95% CI: 78% - 93%) kien għad kellhom ir-rispons fl-24 xahar. It-tul ta' żmien medjan għal CCyR għadu ma ntlahaqx. Pazjenti b'CHR fil-linja bażi kisbu MCyR aktar malajr (1.9 kontra 2.8 xhur). Mill-pazjenti CP mingħajr CHR fil-linja bażi, 70% kisbu CHR, il-hin medju għas-CHR kien xahar 1 u t-tul medjan tas-CHR kien ta' 32.8 xhur. L-istima tar-rata globali ta' sopravivenza għal 24 xahar f'pazjenti b'CML-CP kienet ta' 87%.

Il-fażi aċċellerata

Ir-rata globali ta' HR konfermata f'137 tal-pazjenti AP kienet 50%. Hafna minn dawkl li kellhom rispons kisbu HR minn kmieni bil-kura nilotinib (medjan xahar 1.0) u dawn baqgħu fit-tul (it-tul ta' żmien medjan ta' HR konfermata kien 24.2 xhur). Mill-pazjenti li kisbu HR, 53% (95% CI: 39% - 67%) kien għad kellhom ir-rispons fl-24 xahar. Ir-rata MCyR kienet 30% bi żmien medjan għar-rispons ta' 2.8 xhur. Mill-pazjenti li kisbu MCyR, 63% (95% CI: 45% - 80%) kien għad kellhom ir-rispons fl-24 xahar. It-tul ta' żmien medjan għal MCyR kien 32.7 xhur. L-istima tar-rata globali ta' sopravivenza għal 24 xahar f'pazjenti b'CML-AP kien ta' 70%.

Ir-rati ta' rispons għaž-żewġ fergħat ta' kura huma rrapportati f'tabella 10.

Tabella 10 Rispons f'CML

(L-aqwa rata ta' rispons)	Fażi kronika			Fażi aċċellerata		
	Intollera nti (n=95)	Reżistenti (n=226)	Total (n=321)	Intollera nti (n=27)	Reżistenti (n=109)	Total* (n=137)
Rispons Ematologiku (%)						
(95% CI) Globali	-	-	-	48	51	50
Komplet	87	65	70 ¹	(29-68)	(42-61)	(42-59)
NEL	(74-94)	(56-72)	(63-76)	37	28	30
Marru lura għall-CP	-	-	-	7	10	9
	-	-	-	4	13	11
Rispons Ċitogenetiku (%)						
Maġġuri (95% CI)	57	49	51	33	29	30
Komplet	(46-67)	(42-56)	(46-57)	(17-54)	(21-39)	(22-38)
Parzjali	41	35	37	22	19	20
	16	14	15	11	10	10

NEL = l-ebda evidenza ta' lewkemija/rispons tal-mudullun

¹ 114 pazjent CP kellhom CHR fil-linja bażi u għalhekk ma setgħux jiġu stmati għal rispons ematologiku komplet.

* Informazzjoni dwar l-istat ta' rezistenza/intolleranza għal imatinib ta' pazjent wiehed nieqsa.

Dejta dwar l-effikaċja f'pazjenti b'CML-BC għada mhux disponibbli. Fergħat ta' kura separati kienu wkoll inkluzi fl-istudju ta' Fażi II sabiex jiġi investigat nilotinib fi grupp ta' pazjenti CP u pazjenti AP li qabel kienu ġew ikkurati b'mod estensiv b'hafna terapiji inkluz l-inibitur ta' tyrosine kinase flimkien ma' imatinib. Minn dawn il-pazjenti 30/36 (83%) kienu reżistenti għall-kura u mhux intolleranti. F'22 pazjent CP evalwati għall-effikaċja Nilotinib inuċit rata ta' MCyR ta' 32% u rata ta' CHR ta' 50%. Fi 11-il pazjent AP, evlawati għall-effikaċja, il-kura induċit rata ta' HR globali ta' 36%.

Wara li imatinib falla, 24 mutazzjonijiet BCR-ABL differenti kienu nnutati f'42% tal-faži kronika u 54% tal-faži aċċelerata tal-pazjenti b'CML li kienu evalwati għall-mutazzjonijiet. Nilotinib wera effikaċja f'pazjenti li kellhom vajeta ta' mutazzjonijiet BCR-ABL assoċjati ma' rezistenza għal imatinib, hlief T315I.

Twaqqif għal kollox tat-trattament f'pazjenti adulti ta' CML fil-faži kronika b'Ph+ li ġew ittrattati b'nilotinib bħala terapija preferuta u li kisbu rispons molekulari ewlieni profund sostenibbli

Fi studju open-label fost grupp wiehed ta' pazjenti, issieħbu 215-il pazjent adulti b'CML fil-faži kronika b'Ph+ ittrattati b'nilotinib fl-ewwel linja għal $\geq$ sentejn li kisbu MR4.5 kif imkejjeł bit-test MolecularMD MRDx BCR-ABL sabiex ikomplu t-trattament b'nilotinib għal 52 ġimgha oħra (faži ta' tishih b'nilotinib). 190 mill-215-il pazjent (88.4%) issieħbu fil-faži ta' TFR wara li kisbu rispons molekulari profund sostenibbli tul il-faži ta' tishih, iddefinita skont il-kriterji li ġejjin:

- l-aħħar 4 evalwazzjonijiet kwaternali (mehuda kull 12-il ġimgha) kienu mill-inqas MR4.0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0.01\%$ IS), u baqghu hekk għal sena wahda
- l-anqas evalwazzjoni tkun ta' MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0.0032\%$ IS)
- mhux aktar minn żewġ evalwazzjonijiet li jaqghu bejn MR4.0 u MR4.5 (0.0032% IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0.01\%$ IS).

L-endpoint primarju kien il-percentwali ta' pazjenti b'MMR fit-48 ġimgha wara t-tnedija tal-faži TFR (li tqis kwalunkwe pazjent li ħtieġlu jerġa' jibda mill-ġdid it-trattament bħala li mhux jirrispondi).

Tabella 11 Remissjoni mingħajr trattament wara trattament tal-ewwel linja b'nilotinib

Pazjenti li dahlu fil-faži ta' TFR	190	
ġimghat wara l-bidu tal-faži ta' TFR	48 ġimgha	264 ġimgha
pazjenti li baqghu f'MMR jew ahjar	98 (51.6%, [95% CI: 44.2; 58.9])	79 ^[2] (41.6%, 95% CI: 34.5; 48.9)
Pazjenti li waqqfu l-faži ta' TFR	93 ^[1]	109
minhabba telf ta' MMR	88 (46.3%)	94 (49.5%)
minhabba raġunijiet oħrajn	5	15
Pazjenti li reġġhu bdew it-trattament wara t-telf ta' MMR	86	91
li reġġhu kisbu MMR	85 (98.8%)	90 (98.9%)
li reġġhu kisbu MR4.5	76 (88.4%)	84 (92.3%)

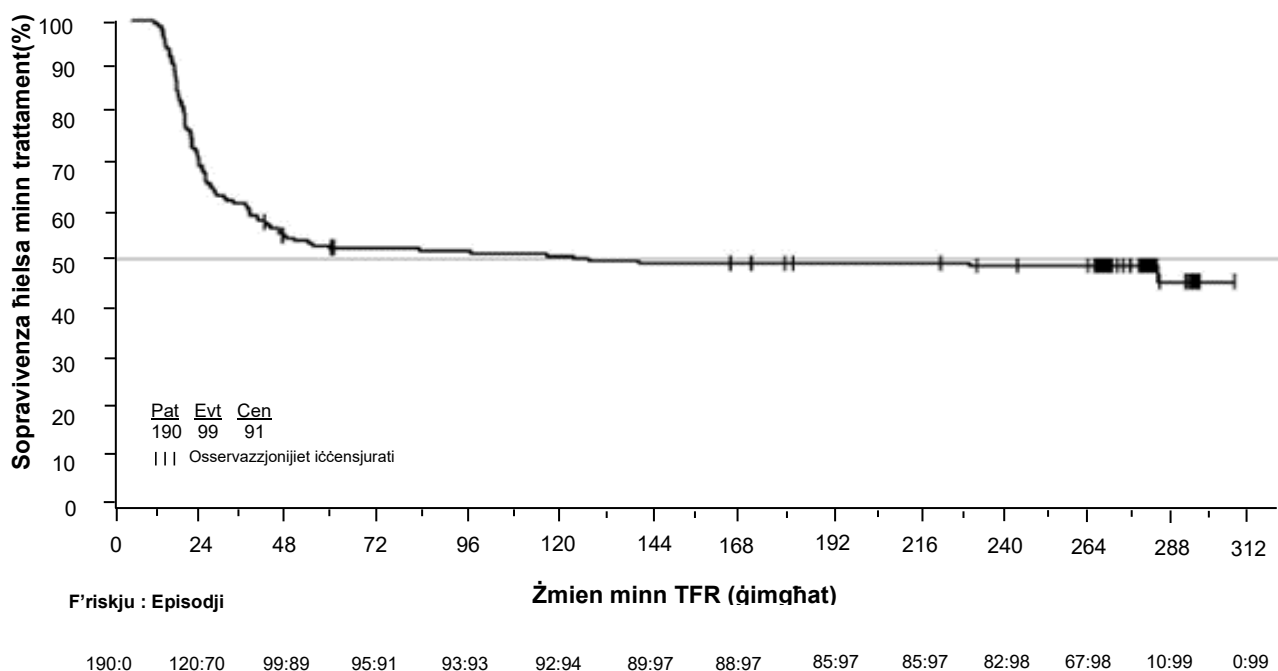
[1] Pazjent wiehed ma tilifx MMR sa Ġimgha 48 iżda waqqaf il-faži ta' TFR.

[2] Għal 2 pazjenti, evalwazzjoni tal-PCR ma kinitx disponibbli f'Ġimgha 264, għalhekk ir-rispons tagħhom ma ngħatax kunsiderazzjoni għall-analiżi tad-data fit-tmiem tal-istudju ta' Ġimgha 264.

Iż-żmien sakemm 50% tal-pazjenti kollha ttrattati mill-ġdid reġġhu kisbu MMR u MR4.5 kien 7 u 12.9 ġimghat, rispettivament. Ir-rata kumulattiva ta' MMR miksuba mill-ġdid f'Ġimgha 24 wara l-bidu mill-ġdid tat-trattament kienet ta' 97.8% (89/91 pazjenti) u ta' MR4.5 miksuba mill-ġdid f'Ġimgha 48 kienet ta' 91.2% (83/91 pazjenti).

Iż-żmien medju stmat skont il-Kaplan Meier ta' sopravivenza hielsa minn trattament (TFS) kien ta' 120.1 ġimghat (95% CI: 36.9, li ma tistax tiġi stmata [NE, *not estimable*]) (Figura 4); 91 mill-190 pazjent (47.9%) ma kellhomx episodju ta' TFS.

Figura 4 L-istima skont Kaplan-Meier tas-sopravivenza hielsa minn trattament wara t-tnedija ta' TFR (sett ta' analizi shiha)



Twaqqif għal kollox tat-trattament f'pazjenti adulti b'CML fil-fażi kronika li kisbu rispons molekulari ewlieni profund sostenibbli bit-trattament b'nilotinib wara li nġhataw terapija b'imatinib

Fi studju open-label fost grupp wiehed ta' pazjenti, 163 pazjent adulti b'CML fil-fażi kronika b'Ph+ mogħtija inibituri ta' tyrosine kinase (TKIs) għal ≥ 3 snin (imatinib bħala terapija inizjali b'TKI għal aktar minn 4 ġimghat mingħajr MR4.5 iddokumentat meta mogħti imatinib fil-perjodu meta wiehed għadda għal nilotinib, u wara reġa' għadda għal nilotinib għal mill-inqas sentejn), u li kisbu MR4.5 meta mogħti trattament b'nilotinib kif imkejjel bit-test MolecularMD MRDx BCR-ABL issieħbu sabiex ikomplu t-trattament b'nilotinib għal 52 ġimgha oħra (fażi ta' tishih b'nilotinib). 126 minn 163 pazjent (77.3%) daħlu fil-fażi TFR wara li kisbu rispons molekulari profund sostenibbli matul il-fażi ta' tishih, iddefinit skont il-kriterji li ġejjin:

- L-aħħar 4 evalwazzjonijiet kwaternali (mehuda kull 12-il ġimgha) ma wrew l-ebda telf ikkonfermat ta' MR4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0.01032\% \text{ IS}$) tul sena waħda.

L-endpoint primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr telf ikkonfermat ta' MR4.0 jew telf ta' MMR fi żmien 48 ġimgha wara t-twaqqif għal kollox tat-trattament.

Tabella 12 Remissjoni minghajr trattament wara trattament b'nilotinib wara terapija preċedenti b' imatinib

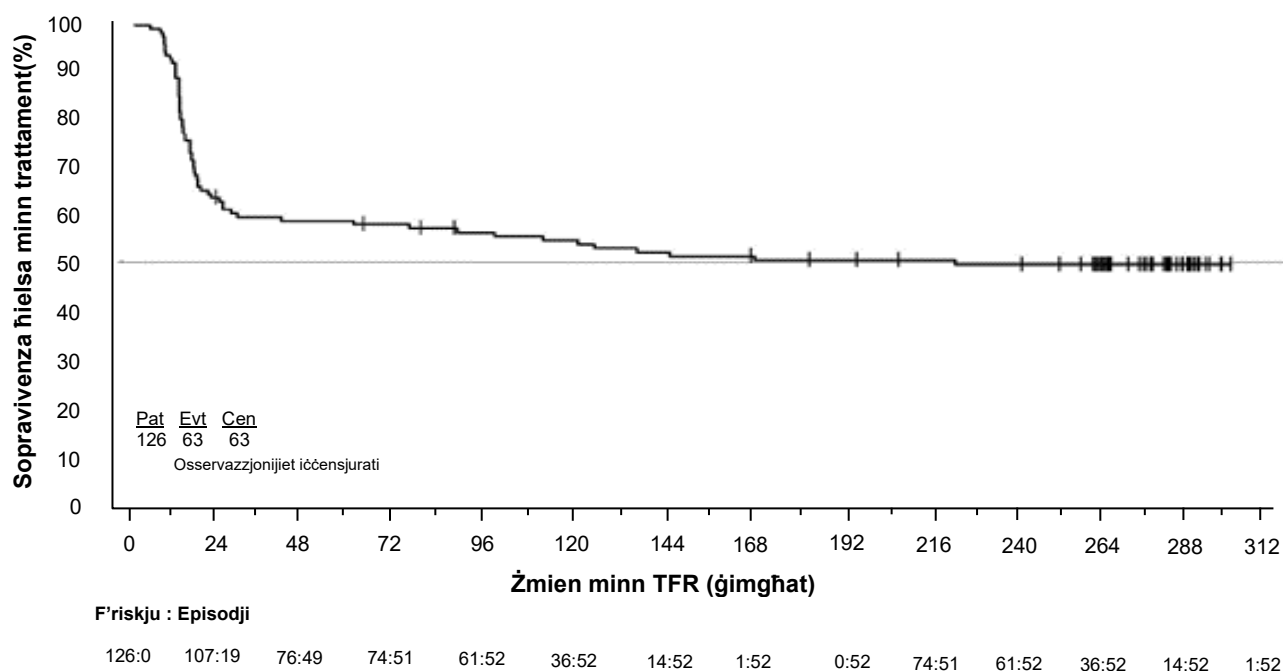
Pazjenti li dahlu fil-fażi ta' TFR	126	
gimghat wara l-bidu tal-fażi ta' TFR	48 gimgha	264 gimgha
pazjenti li baqgħu f'MMR, ebda telf ikkonfermat ta' MR4.0, u ebda bidu mill-ġdid ta' nilotinibr	73 (57.9%, [95% CI: 48.8; 66.7])	54 (42.9% [54/126, 95% CI: 34.1; 52.0])
Pazjenti li waqqfu l-fażi ta' TFR	53	74 [1]
minhabba telf ta' MR4.0 jew telf ta' MMR	53 (42.1%)	61 (82.4%)
minhabba raġunijiet oħrajn	0	13
Pazjenti li reġgħu bdew it-trattament wara t-telf ta' MMR jew telf ikkonfermat ta' MR4.0	51	59
li reġgħu kisbu MR4.0	48 (94.1%)	56 (94.9%)
li reġgħu kisbu MR4.5	47 (92.2%)	54 (91.5%)

[1] żewġ pazjenti kellhom MMR (evalwazzjoni tal-PCR) f'Gimgha 264, iżda waqfu aktar tard u ma kellhom l-ebda evalwazzjoni oħra tal-PCR.

Iż-żmien medju stmat skont il-Kaplan-Meier għal pazjenti ttrattati b'nilotinib sabiex jiksbu mill-ġdid MR4.0 u MR4.5 kien ta' 11.1 gimghat (95% CI: 8.1; 12.1) u 13.1 gimghat (95% CI: 12.0; 15.9), rispettivament. Ir-rata kumulattiva ta' MR4 u MR4.5 miksuba mill-ġdid sa Gimgha 48 wara bidu mill-ġdid tat-trattament kienet ta' 94.9% (56/59 pazjent) u 91.5% (54/59 pazjent, rispettivament.

Il-medja tat-TFS stmata skont il-Kaplan Meier kienet ta' 224 gimgha (95% CI: 39.9, NE) (Figura 5); 63 tal-126 pazjent (50.0%) ma kellhomx episodju ta' TFS.

Figura 5 L-istima skont Kaplan-Meier tas-sopravivenza hielsa minn trattament wara t-tnedija ta' TFR (sett ta' analiżi shiha)



Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudju pedjatriku ewlieni mwettaq b'nilotinib, total ta' 58 pazjent minn sentejn sa <18-il sena (25 pazjent li għadhom kemm instabu li għandhom Ph+ CML f'fażi kronika u 33 pazjent b'Ph+ CML f'fażi kronika rezistenti għal imatinib/dasatinib jew intolleranti għal imatinib) ingħataw trattament

b'nilotinib b'doża ta' 230 mg/m² darbtejn kuljum, imdawra għall-eqreb doża ta' 50 mg (sa doża waħdanija massima ta' 400 mg). F'tabella 13 issib id-data ewlenija tal-istudju fil-qosor.

Tabella 13 Sommarju tad-data mill-istudju pedjatriku ewlieni mwettaq b'nilotinib

	Pazjenti li għadhom kemm instabu li għandhom Ph+ CML-CP (n=25)	Pazjenti b'Ph+ CML-CP rezistenti jew intolleranti (n=33)
Żmien medju ta' trattament fil-ħalq, (firxa)	51.9 (1.4 - 61.2)	60.5 (0.7 - 63.5)
Intensità medja (firxa) tad-doża attwali (mg/m ² /jum)	377.0 (149 - 468)	436.9 (196 - 493)
Intensità tad-doża relattiva (%) imqabbla mad-doża ppjanata ta' 230 mg/m ² darbtejn kuljum Medja (firxa) Għadd ta' pazjenti b'>90%	82.0 (32-102) 12 (48.0%)	95.0 (43-107) 19 (57.6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤ 0.1% IS) fi 12-il ċiklu, (95% CI)	60%, (38.7, 78.9)	48.5%, (30.8, 66.5)
MMR sa ċiklu 12, (95% CI)	64.0%, (42.5, 82.0)	57.6%, (39.2, 74.5)
MMR sa ċiklu 66, (95% CI)	76.0%, (54.9, 90.6)	60.6%, (42.1, 77.1)
Żmien medju sal-MMR fix-xahar (95% CI)	5.56 (5.52, 10.84)	2.79 (0.03, 5.75)
Nru ta' pazjenti (%) li kisbu MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS) sa ċiklu 66	14 (56.0%)	9 (27.3%)
Nru ta' pazjenti (%) li kisbu MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS) sa ċiklu 66	11 (44.0%)	4 (12.1%)
Telf ikkonfermat ta' MMR fost pazjenti li kisbu MMR	3 minn 19	Xejn minn 20
Mutazzjoni li seħhet waqt li għaddej it-trattament	Xejn	Xejn
Il-progressjoni tal-marda waqt li għaddej it-trattament	pazjent wiehed li laħaq temporanjament id-definizzjoni teknika għall-progressjoni għal AP/BC *	pazjent wiehed li laħaq AP/BC wara 10.1 xhur ta' trattament
Sopravivenza shiħa Nru ta' episodji Mewt waqt il-perjodu ta' trattament Mewt waqt il-perjodu ta' sopravivenza ta' wara	0 3 (12%) Mhux stimabbli	0 1 (3%) Mhux stimabbli

* pazjent wiehed biss laħaq temporanjament id-definizzjoni teknika għall-progressjoni għal AP/BC (minħabba żieda fl-għadd taċ-ċelluli basofili), xahar wara t-tnedija ta' nilotinib (b'interruzzjoni temporanja tat-trattament ta' 13-il jum matul l-ewwel ċiklu). Il-pazjent baqa' fl-istudju, mar lura għal CP u kien f'CHR u CcyR sas-sitt ċiklu ta' trattament b'nilotinib.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-oghla konċentrazzjonijiet ta' nilotinib jintlaħqu 3 sigħat wara li jingħata mill-ħalq. L-assorbiment ta' nilotinib wara li ngħata mill-ħalq kienet madwar 30%. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' nilotinib ma ġietx stmata. Meta mqabbla ma' soluzzjoni mill-ħalq bħala xarba (pH ta' 1.2 sa 1.3), il-bijodisponibbiltà relattiva ta' kapsula ta' nilotinib hija ta' madwar 50%. F'voluntiera b'saħħithom, is- C_{max} u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni tas-serum-ħin (AUC) ta' nilotinib jiżdiedu b'112% u 82%, rispettivament, mqabbla ma' kundizzjonijiet ta' sawm meta nilotinib jingħata ma' l-ikel. L-għotja ta' nilotinib 30 minuta jew sagħtejn wara l-ikel iżid il-bijodisponibilità ta' nilotinib b'29% jew 15%, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

L-assorbiment (il-bijodisponibilità relattiva) ta' nilotinib tista' tonqos b'madwar 48% u 22% f'pazjenti b'gastrektomija totali jew gastrektomija parzjali, rispettivament.

Distribuzzjoni

Il-proporzjon tad-demmgħal-plażma ta' imatinib huwa 0.71. It-twaħħil mal-proteina tal-plażma huwa madwar 98% fuq bażi ta' esperimenti *in vitro*.

Bijotrasformazzjoni

Il-mezzi metabolici magħguri li kienu identifikati f'individwi b'saħħithom huma ossidazzjoni u idrosilazzjoni. Nilotinib huwa l-komponent ewlieni li jkun jiċċirkola fis-serum. L-ebda wieħed mill-metaboli ma jikkontribwixxi b'mod sinifikanti għall-attività farmakoloġika ta' nilotinib. Nilotinib huwa metabolizzat l-aktar permezz ta' CYP3A4, u jista' jkun hemm kontribuzzjoni minuri minn CYP2C8.

Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' nilotinib radjutikkettat f'individwi b'saħħithom, aktar minn 90% tad-doża tneħħiet fi żmien 7 ijiem, l-aktar fl-ippurgar (94% tad-doża). Nilotinib mhux mibdul kien jammonta għal 69% tad-doża.

Il-half-life ta' eliminazzjoni apparenti stmata mill-farmakokinetika b'doži multipli b'iddożar ta' kuljum kienet ta' madwar 17-il siegħa. Varjabilità bejn il-pazjenti fil-farmakokinetika ta' nilotinib kienet moderata għal għolja.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment ta' nilotinib fi stat fiss kien jiddependi mid-doża, b'ziediet li kienu anqas proporzjonali mid-doża f'esponiment sistemiku b'livelli ta' doži oġhla minn 400 mg mogħtija darba kuljum. Esponiment sistemiku għal nilotinib ta' kuljum b'400 mg darbtejn kuljum fi stat fiss kien 35% oġhla milli b'doża ta' 800 mg darba kuljum. L-espożizzjoni sistemika (AUC) ta' nilotinib fi stadju wieqaf b'doża fil-livell ta' 400 mg darbtejn kuljum kienet bejn wieħed u iehor 13.4% oġhla mid-doża fil-livell ta' 300 mg darbtejn kuljum. L-oghla u l-anqas konċentrazzjonijiet medji ta' nilotinib fuq perjodu ta' 12-il xahar kienu bejn wieħed u iehor 15.7% u 14.8% oġhla wara doża ta' 400 mg darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 300 mg darbtejn kuljum. Ma kienx hemm żieda rilevanti fl-esponiment għal nilotinib meta d-doża żdiedet minn 400 mg darbtejn kuljum għal 600 mg darbtejn kuljum.

Kondizzjonijiet ta' stat fiss essenzjalment kienu miksuba sa jum 8. Żieda fl-esponiment għal nilotinib fis-serum bejn l-ewwel doża u stat fiss kienet madwar darbtejn għal doži mogħtija darba kuljum u 3.8 darbiet għal doži mogħtija darbtejn kuljum.

Studji ta' bijodisponibilità/bioekwivalenza

L-ghoti ta' doża waħda ta' 400 mg nilotinib, billi jintużaw 2 kapsuli ibsin ta' 200 mg fejn il-kontenut ta' kull kapsula iebša thallat ma' kuċċarina ta' purè tat-tuffieħ, deher li kien bioekwivalenti għall-ghoti ta' doża waħda ta' żewġ kapsuli ibsin sħaħ ta' 200 mg.

Popolazzjoni pedjatrika

Wara l-ghoti ta' 230 mg/m² nilotinib lil pazjenti pedjatriċi darbtejn kuljum, imdawra għall-eqreb doża ta' 50 mg (sa doża waħda massima ta' 400 mg), instab li l-espożizzjoni fi stat wieqaf u t-tneħħija ta' nilotinib kienu jixxiebhu (sa darbtejn l-ammont) għal dawk ta' pazjenti adulti ttrattati b'400 mg darbtejn kuljum. L-espożizzjoni farmakokinetika ta' nilotinib wara doża waħda jew doži multipli deher li kienet komparabbli bejn il-pazjenti pedjatriċi minn sentejn sa < 10 snin u minn ≥ 10 snin sa < 18-il sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Nilotinib gie evalwat fi studji ta' sigurtà farmakoloġika, kif ukoll dwar tossiċità minn doži ripetuti, ġenotossiċità, tossiċità fis-sistema riproduttiva, studji fototossiċi u dwar il-karċinoġenità (firien u animali).

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika

Nilotinib ma kellux effetti fuq is-CNS jew funzjonijiet respiratorji. Studji dwar is-sigurtà kardijaka *in vitro* wrew sinjal ta' qabel l-użu kliniku għal titwil tal-QT, bażat minn imblukkar tal-kurrenti hERG u titwil ta' kemm idum l-*action potential* fil-qlob ta' fniek iżolati minn nilotinib. Ma dehrux effetti fuq il-miżuri tal-ECG fil-klieb u xadini ikkuurati sa' 39 ġimġha jew fi studju speċjali b'telemetrija fil-klieb.

Studji dwar it-tossiċità minn doża ripetuta

Studji dwar tossiċità minn doži ripetuti fi klieb sa' 4 ġimġhat u f'xadini cynomolgus sa' 9 xhur wrew li l-fwied huwa l-organu ewlieni li jntlaqat b'tossiċità minn nilotinib. Tibdil kien jinkludi żiediet tal-alanine aminotransferase u l-attività tal-alkaline phosphatase u sejbiet istopatoloġiċi (l-aktar taċ-ċelluli sinusojdali jew iperplażja/iperetrofija taċ-ċelluli Kupffer, iperplażja tat-tubu tal-marrara u fibrozi periportali). B'mod ġenerali, il-bidliet fil-kimika klinika kienu reversibbli għall-kollox wara perijodu ta' rkupru ta' erba' ġimġhat u l-bidliet istopatoloġiċi wrew reversibilità parzjali. L-esponimenti bl-aktar doži baxxi li bihom deheru l-effetti fuq il-fwied kienu aktar baxxi mill-esponimenti fil-bniedem b'doża ta' 800 mg/jum. Bidliet fil-fwied minuri biss deheru fl-annimali jew firien ikkurati għal 26 ġimġha. Żiediet fil-parti l-kbira reversibbli fil-livelli ta' kolesterol deheru fil-firien, klieb u xadini.

Studji dwar it-tossiċità fuq il-ġeni

Studji dwar ġenotossiċità fuq sistemi bil-batteri *in vitro* u fuq sistemi mammali *in vitro* u *in vivo* b'attivazzjoni metabolika jew mingħajrha ma wrew l-ebda evidenza li nilotinib jista' jkollu effett mutageniku.

Studji dwar il-karċinoġenicità

Fl-istudju li sar tul sentejn rigward il-karċinoġenicità fil-firien, l-organu ewlieni li ntlaqat minn leżjonijiet mhux neoplastiċi kien l-utru (twessigh, ectaġja vaskulari, iperplasija taċ-ċelluli endoteljali, infjammazzjoni u/jew iperplażja epiteljali). Ma kien hemm l-ebda evidenza dwar il-karċinoġenicità bl-ghoti ta' doži ta' 5, 15 u 40 mg/kg nilotinib kuljum. Espożizzjonijiet (f'termini ta' AUC) meta kienu qed jingħataw l-akbar doži rrappreżentaw espożizzjoni fi stat fiss fil-bnedmin ta' madwar 2x u 3x (ibbażat fuq l-AUC) għal nilotinib bid-doża ta' 800 mg/jum.

Fl-istudju dwar il-karċinoġenicità fl-annimali Tg.rasH2 li dam għaddej 26 ġimgha, li fih nilotinib ingħata f'dożi ta' 30, 100 u 300 mg/kg/kuljum, dehru papillomi/karċinomi fil-ġilda meta ngħataw 300 mg/kuljum, li jirrappreżentaw madwar 30 sa 40 darba (skond l-AUC) l-espożizzjoni fil-bniedem tad-doża massima approvata ta' 800 mg/kuljum (mogħtija bħala 400 mg darbtejn kuljum). Il-Livell-Fejn-Ma-Jidhirx-Effett-Avvers għall-feriti neoplastiċi fil-ġilda kien ta' 100 mg/kg/kuljum, li jirrappreżentaw madwar 10 sa 20 darba l-espożizzjoni fil-bniedem tad-doża massima approvata ta' 800 mg/kuljum (mogħtija bħala 400 mg darbtejn kuljum). L-organi ewlenin milquta għall-feriti mhux-neoplastiċi kienu l-ġilda (iperplasija epidermika), is-snien li qed jikbru (deġenerazzjoni/atrofija tal-organu tal-enemel tas-snien inċiżuri u infjammazzjoni tal-hanek/epitelju odontoġeniku tas-snien inċiżuri) u t-thymus (żieda fl-inċidenza u/jew gravità tal-limfoċiti mnaqqsa).

Studji dwar it-tossiċità riproduttiva u l-fertilità

Nilotinib ma kkaġunax teratoġenicità, iżda wera tossiċità fl-embriju u l-fetu b'dożi li kienu wkoll tossiċi għall-omm. Żieda fit-telf wara l-impjant dehret kemm fl-istudju dwar il-fertilità, li kien jinvolvi kura kemm ta' annimali maskili kif ukoll femminili, u fl-istudju dwar it-tossiċità għall-embriju, li kien jinvolvi kura ta' annimali femminili. Il-mewt tal-embriju u effetti fuq il-fetu (l-aktar tnaqqis fil-piż tal-fetu, fużjoni prematura fl-għadam tal-wiċċ (xedaq/żigomatiku fużi) bidliet fl-intern u fl-għadam) fil-firien u żieda tar-risorbiment tal-feti u bidliet fl-għadam tal-fniek seħħew fl-istudji dwar tossiċità għall-embriju. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, l-esponiment għal nilotinib ikkawża tnaqqis fil-piż tal-wild assoċjat ma' tibdil fil-parametri tal-iżvilupp fiżiku kif ukoll fl-indiċi tat-tgħammir u fertilità tal-wild. L-esponiment għal nilotinib fl-annimali femminili b'Livelli-Fejn-Ma-Jidhirx-Effett-Avvers kien b'mod ġenerali anqas jew daqs dak fil-bnedmin b'800 mg/jum.

Ma dehrux effetti fuq l-għadd/motilità tal-isperma jew fuq il-fertilità fil-firien maskili u femminili sa l-oġġla doża li ġiet eżaminata, madwar 5 darbiet id-dożaġġ rakkomandat għall-bnedmin.

Studji dwar annimali mhux adulti

Waqt studju ta' żvilupp fost annimali mhux adulti, nilotinib ingħata lil annimali mhux adulti permezz ta' tubu li mill-halq jagħti għall-istonku mill-ewwel ġimgha wara t-twelid sa meta saru adulti żgħar (70 jum wara t-twelid) b'dożi ta' 2, 6 u 20 mg/kg/kuljum. Minbarra l-parametri normali tal-istudju, saru wkoll evalwazzjonijiet tal-mumentu kruċjali tal-iżvilupp, l-effetti tas-CNS, it-tgħammir u l-fertilità. Skont it-tnaqqis fil-piż kemm fin-nisa kif ukoll fl-irġiel u d-dewmien fis-separazzjoni tal-prepuzju fl-irġiel (li jista' jkun assoċjat ma' tnaqqis fil-piż), il-Livell b'Ebda Effett Osservat f'annimali mhux adulti kien meqjus li kien 6 mg/kg/kuljum. L-annimali mhux adulti ma wrewx żieda fis-sensittività għal nilotinib relattiv għall-adulti. Barra minn hekk, il-profil ta' tossiċità fil-firien mhux adulti kien jitqabbal ma' dak osservat fil-firien adulti.

Studji dwar il-fototossiċità

Intwera li nilotinib jassorbi d-dawl fil-medda tal-UV-B u UV-A, jinfirex ġol-ġilda u wera li jista' jkun fototossiku *in vitro*, iżda ma dehrux effetti *in vivo*. Għaldaqstant ir-riskju li nilotinib jista' jikkawża fotosensittizzazzjoni fil-pazjenti huwa meqjus baxx hafna.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Lactose monohydrate

Crospovidone

Polysorbate 80

Magnesium aluminometasilicate

Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Nilotinib Accord 50 mg u 150 mg kapsuli ibsin

Qoxra tal-kapsula

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)

Nilotinib Accord 200 mg kapsuli ibsin

Qoxra tal-kapsula

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)

Nilotinib Accord 50 mg u 150 mg kapsuli ibsin

Linka tat-timbru

Shellac
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol
Potassium hydroxide

Nilotinib Accord 200 mg kapsuli ibsin

Linka tat-timbru

Shellac
Propylene glycol
Sodium hydroxide
Titanium dioxide (E171)
Povidone
Allura red AC

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Nilotinib Accord jiġi f'pakketti fid-daqsijiet li ġejjin:

Nilotinib Accord 50 mg kapsuli ibsin

Folji tal-PVC/PVDC/Alu jew folji ta' doża waħda perforati tal-PVC/PVDC/Alu.

- Pakketti ta' unità li fihom 40 kapsula iebsa (5 folji, kull waħda jkun fiha 8 kapsuli ibsin) jew folji ta' doża waħda perforati ta' 40×1 kapsuli iebsa (5 folji, kull waħda jkun fiha 8 kapsuli ibsin).
- Pakketti b'ħafna li fihom 120 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 40) jew 120×1 kapsuli iebsa

(3 pakketti ta' 40 × 1).

Nilotinib Accord 150 mg u 200 mg kapsuli ibsin

Folji tal-PVC/PVDC/Alu jew folji ta' doża waħda perforati tal-PVC/PVDC/Alu.

- Pakketti ta' unità li fihom 28 kapsula iebša (4 folji, kull waħda jkun fiha 7 kapsuli ibsin jew 2 folji, kull waħda jkun fiha 14-il kapsula iebša jew 7 folji ta' kuljum, kull waħda jkun fiha 4 kapsuli ibsin) jew 40 kapsula iebša (5 folji, kull waħda jkun fiha 8 kapsuli ibsin) jew folji ta' doża waħda perforati ta' 28 × 1 kapsula iebša (4 folji, kull waħda jkun fiha 7 kapsuli ibsin jew 2 folji, kull waħda jkun fiha 14-il kapsula iebša jew 7 folji ta' kuljum, kull waħda jkun fiha 4 kapsuli ibsin) jew 40 × 1 kapsula iebša (5 folji, kull waħda jkun fiha 8 kapsuli ibsin).
- Pakketti b'hafna li fihom 112-il kapsula iebša (4 pakketti ta' 28), 120 kapsula iebša (3 pakketti ta' 40) jew 392 kapsula iebša (14-il pakkett ta' 28) jew folji ta' doża waħda perforati ta' 112 × 1 kapsula iebša (4 pakketti ta' 28 × 1), 120 × 1 kapsula iebša (3 pakketti ta' 40 × 1) jew 392 × 1 kapsula iebša (14-il pakkett ta' 28 × 1).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

50 mg kapsula, iebša

EU/1/24/1845/001 40 kapsula
EU/1/24/1845/002 40 x 1 kapsula (doża waħda)
EU/1/24/1845/003 120 (3 x 40) kapsula (pakkett b'hafna)
EU/1/24/1845/004 120 (3 x 40 x 1) kapsula (doża waħda) (pakkett b'hafna)

150 mg kapsula, iebša

EU/1/24/1845/005 28 kapsula
EU/1/24/1845/006 28 x 1 kapsula (doża waħda)
EU/1/24/1845/007 40 kapsula
EU/1/24/1845/008 40 x 1 kapsula (doża waħda)
EU/1/24/1845/009 112 (4 x 28) kapsula (pakkett b'hafna)
EU/1/24/1845/010 120 (3 x 40) kapsula (pakkett b'hafna)
EU/1/24/1845/011 392 (14 x 28) kapsula (pakkett b'hafna)
EU/1/24/1845/012 112 (4 x 28 x 1) kapsula (doża waħda) (pakkett b'hafna)
EU/1/24/1845/013 120 (3 x 40 x 1) kapsula (doża waħda) (pakkett b'hafna)
EU/1/24/1845/014 392 (14 x 28 x 1) kapsula (doża waħda) (pakkett b'hafna)

200 mg kapsula, iebša

EU/1/24/1845/015 28 kapsula
EU/1/24/1845/016 28 x 1 kapsula (doża waħda)
EU/1/24/1845/017 40 kapsula

EU/1/24/1845/018 40 x 1 kapsula (doża waħda)
EU/1/24/1845/019 112 (4 x 28) kapsula (pakkett b'ħafna)
EU/1/24/1845/020 120 (3 x 40) kapsula (pakkett b'ħafna)
EU/1/24/1845/021 392 (14 x 28) kapsula (pakkett b'ħafna)
EU/1/24/1845/022 112 (4 x 28 x 1) kapsula (doża waħda) (pakkett b'ħafna)
EU/1/24/1845/023 120 (3 x 40 x 1) kapsula (doża waħda) (pakkett b'ħafna)
EU/1/24/1845/024 392 (14 x 28 x 1) kapsula (doża waħda) (pakkett b'ħafna)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 Awwissu 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, l-Awstrija

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nilotinib Accord 50 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 50 mg nilotinib (bħala hydrochloride monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin

40 kapsula iebsa
40 × 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nilotinib Accord 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (PAKKETT B'HAFNA TA' 120 KAPSULA IEBSA – BIL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nilotinib Accord 50 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 50 mg nilotinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin

Pakkett b'hafna: 120 (3 pakketti ta' 40) kapsula iebsa.
120 × 1 (3 pakketti ta' 40 × 1) kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nilotinib Accord 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS B'PAKKETTI B'HAFNA MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nilotinib Accord 50 mg kapsula iebsa
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 50 mg nilotinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin

40 kapsula iebsa. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.
40 × 1 kapsula iebsa. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

13. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nilotinib Accord 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nilotinib Accord 50 mg kapsuli
nilotinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nilotinib Accord 150 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 150 mg nilotinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin

28 kapsula iebsa

40 kapsula iebsa

28 × 1 kapsula iebsa

40 × 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nilotinib Accord 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU -*DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nilotinib Accord 150 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 150 mg nilotinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin

Pakkett b'hafna: 112-il kapsula iebsa (4 pakketti ta' 28).
120 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 40).
392 kapsula iebsa (14-il pakkett ta' 28).
112 × 1 kapsula iebsa (4 pakketti ta' 28 × 1),
120 × 1 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 40 × 1),
392 × 1 kapsula iebsa (14 pakketti ta' 28 × 1),

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nilotinib Accord 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nilotinib Accord 150 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 150 mg nilotinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin

28 kapsula iebsa. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

40 kapsula iebsa. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

28 × 1 kapsula iebsa. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

40 × 1 kapsula iebsa. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nilotinib Accord 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nilotinib Accord 150 mg kapsuli
nilotinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nilotinib Accord 200 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 200 mg nilotinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u Allura red AC – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin

28 kapsula iebsa

40 kapsula iebsa

28 × 1 kapsula iebsa

40 × 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nilotinib Accord 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nilotinib Accord 200 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 200 mg nilotinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u Allura red AC – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin

Pakkett b'hafna: 112-il kapsula iebsa (4 pakketti ta' 28).
120 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 40).
392 kapsula iebsa (14-il pakkett ta' 28).
112 × 1 kapsula iebsa (4 pakketti ta' 28 × 1).
120 × 1 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 40 × 1).
392 × 1 kapsula iebsa (14-il pakkett ta' 28 × 1).

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nilotinib Accord 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KAXXA TAL KARTUN TAN NOFS TAL PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL KAXXA L
BLU)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nilotinib Accord 200 mg kapsuli ibsin
nilotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kapsula iebsa waħda fiha 200 mg nilotinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, allura red AC – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin

28 kapsula iebsa. Komponent tal-pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.
40 kapsula iebsa. Komponent tal-pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.
28 × 1 kapsula iebsa. Komponent tal-pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.
40 × 1 kapsula iebsa. Komponent tal-pakkett b'hafna. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nilotinib Accord 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Nilotinib Accord 200 mg kapsuli
nilotinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Nilotinib Accord 50 mg kapsuli ibsin
Nilotinib Accord 150 mg kapsuli ibsin
Nilotinib Accord 200 mg kapsuli ibsin
nilotinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Nilotinib Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Nilotinib Accord
3. Kif għandek tieħu Nilotinib Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Nilotinib Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Nilotinib Accord u għalxiex jintuża

X'inhum Nilotinib Accord

Nilotinib Accord hija mediċina li fih sustanza attiva msejja nilotinib.

Għalxiex jintuża Nilotinib Accord

Nilotinib Accord jintuża biex jikkura tip ta' lewkemija imsejja lewkemija majelojde kronika pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (CML Ph-pożittiva). CML huwa tumor tad-demm li jikkawża lill-ġisem biex jipproduċi wisq ċelluli bojod anormali.

Nilotinib Accord jintuża f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'dijanjożi ġdida ta' CML jew f'pazjenti b'CML li m'għadhomx jiksbu benefiċċju mill-kura li kienu jingħataw qabel inkluz imatinib. Jintuża wkoll f'pazjenti adulti u pedjatriċi li kellhom effetti sekondarji serji bil-kura li ngħataw qabel u li ma jistgħux ikomplu jieħduha.

Kif jahdem Nilotinib Accord

F'pazjenti b'CML, bidla fid-DNA (materjal ġenetiku) jibda sinjal li jgħid lill-ġisem biex jipproduċi ċelluli bojod tad-demm anormali. Nilotinib Accord jimblokka dan is-sinjal, u b'hekk iwaqqaf il-produzzjoni ta' dawn iċ-ċelluli.

Monitoraġġ waqt il-kura b'Nilotinib Accord

Ser isirulek testijiet regolari, inkluzi testijiet tad-demm, waqt il-kura. Dawn it-testijiet ser jimmonitorjawlek:

- l-ammont ta' ċelluli tad-demm (ċelluli bojod tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u plejtlits) fil-ġisem sabiex ikun magħruf kemm tiflaħ għal Nilotinib Accord.
- il-frixa u l-funzjoni tal-fwied fil-ġisem biex wiehed jara kif Nilotinib Accord huwa tollerat.
- l-elettroliti fil-ġisem (potassju, manjeżju). Dawn huma importanti sabiex tiffunzjona l-qalb.
- il-livell ta' zokkor u xahmijiet fid-demm.

Ir-rata tat-taħbit tal-qalb se tkun iċċekkjata wkoll permezz ta' tagħmir li jkejjel l-attività elettrika tal-qalb (test imsejjah "ECG").

It-tabib tieghek se jevalwa ta' spiss it-trattament tieghek u jiddeċiedi jekk għandekx tkompli tiehu Nilotinib Accord. Jekk jgħarrfuk li għandek twaqqaf għal kollox din il-mediċina, it-tabib tieghek se jkompli jiċċekkja s-CML tieghek u jaf jgħidlek sabiex terġa' tibda tiehu Nilotinib Accord jekk il-kundizzjoni tieghek tindika li dan hu meħtieġ.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Nilotinib Accord jew għaliex ordnawh għalik jew għal ibnek/bintek, staqsi lit-tabib tieghek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nilotinib Accord

Segwi l-istruzzjonijiet kollha tat-tabib b'attenzjoni. Jistgħu jkunu differenti mit-tagħrif ġenerali li hawn f'dan il-fuljett.

Tihux Nilotinib Accord

- jekk inti allergiku għal nilotinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk taħseb li inti allergiku/a, għid lit-tabib tieghek **qabel ma tiehu Nilotinib Accord**.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tieghek qabel tiehu Nilotinib Accord:

- jekk qabel batejt minn episodji kardjovaskulari bħalma huma attakk tal-qalb, uġiġh f'sidrek (angina), problemi bl-ammont ta' demm li jgħaddi għal moħħok (puplesija) jew problemi bl-ammont ta' demm li jgħaddi għal riġlek (klawdikazzjoni) jew jekk għandek fatturi ta' riskju ta' mard kardjovaskulari bħalma huma pressjoni għolja (ipertensjoni), dijabete jew problemi b'livell ta' xaħmijiet fid-demm tieghek (disturbi fil-lipidi).
- jekk int għandek **disturb tal-qalb**, bħal sinjal elettriku anormali imsejjah "titwil tal-intervall QT".
- jekk qed tingħata **kura b'mediċini** li jbaxxulek il-kolesterol fid-demm (statini), jew jeffettwawlek it-tħabbit tal-qalb (anti-arritmiċi) jew il-fwied (ara **Mediċini oħra u Nilotinib Accord**).
- jekk tbat minn nuqqas ta' potassju jew magnesium.
- jekk għandek disturb fil-fwied jew fil-frixa.
- jekk għandek sintomi bħal tbengil malajr, thossok għajjen jew nifsek maqtugħ jew kellek infezzjonijiet ripetuti.
- jekk kellek proċedura kirurġika li kienet tinvolvi t-tneħħija tal-istonku sħiħ (gastrektomija totali).
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Nilotinib Accord jista' jwassal sabiex epatite B jerġa' jiġi attiv, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.

Jekk xi wiehed minn dawn jgħodd għalik jew għal ibnek/bintek, għid lit-tabib tieghek.

Waqt kura b'Nilotinib Accord

- jekk jagħtik hass hażin (tintilef minn sensik) jew ikollok taħbit tal-qalb irregolari waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina, **għid lit-tabib tieghek immedjatament** minhabba li dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni serja tal-qalb. Titwil tal-intervall QT jew taħbit tal-qalb irregolari jista' jwassal għal mewt zoptu. Każijiet mhux komuni ta' mewt zoptu ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu Nilotinib Accord.
- jekk ikollok palpitazzjonijiet għal għarrieda f'qalbek, dgħufija severa fil-muskoli jew paralizi, aċċessjonijiet jew bidliet f'daqqa fil-hsieb jew fil-livell ta' allerta tieghek, **għid lit-tabib tieghek immedjatament** billi dan jista' jkun sinjal ta' qsim mgħaġġel taċ-ċelloli tat-tumur imsejjah is-sindrome tal-lisi tat-tumur. Kienu rappurtati każijiet rari tas-sindrome tal-lisi tat-tumur f'pazjenti kkurati b'Nilotinib Accord.
- jekk tiżviluppa uġiġh f'sidrek jew skmudità, tneħħim jew dgħufija, problemi bil-mixi jew fit-taħdit, uġiġh, telf ta' kulur jew thoss riġlejk jew dirgħajk keshin, **kellem minnufih lit-tabib** għax dan jista' jkun sinjal ta' episodju kardjovaskulari. Kienu rappurtati episodji

kardjovaskulari serji jinkludu problemi bl-influss tad-demmm fir-rigél (mard okklussiv arterjali periferali), mard iskemiku tal-qalb u problemi bl-ammont ta' demm li jghaddi għall-moħħ (mard ċerebrovaskulari iskemiku) f'pazjenti li jieħdu Nilotinib Accord. It-tabib tiegħek għandu jevalwa l-livell ta' xaħam (lipidi) u zokkor fid-demmm tiegħek qabel it-tnedija tat-trattament b'Nilotinib Accord u matul it-trattament.

- jekk tiżviluppa nefha tas-saqajn jew tal-idejn, nefha gġeneralizzata jew żieda mghagġla fil-piż kellem lit-tabib tiegħek għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' retenzjoni fluwida gravi. Kienu rrapportati każijiet mhux komuni ta' retenzjoni fluwida severa f'pazjenti ttrattati b'Nilotinib Accord.

Jekk inti ġenitur ta' tfal ittrattati b'Nilotinib Accord, għid lit-tabib tiegħek jekk kwalunkwe waħda mill-kundizzjonijiet ta' hawn fuq japplikaw għal ibnek/bintek.

Tfal u adolexxenti

Nilotinib Accord hu trattament għal tfal u adolexxenti b'CML. M'hemm ebda esperjenza dwar l-użu ta' din il-mediċina fi tfal taħt is-sentejn. M'hemm ebda esperjenza dwar l-użu ta' Nilotinib Accord fi tfal taħt l-10 snin li għadhom kemm ġew iddijanjonizzati u teżisti esperjenza limitata f'pazjenti taħt is-6 snin li m'għadhomx jibbenefikaw mit-trattament li kienu jieħdu qabel għal CML.

Xi tfal u adolexxenti li qed jieħdu Nilotinib Accord jaf jikbru b'rata aktar kajmana mqabbel man-normali. It-tabib se josserva r-rata t-tkabbir waqt visti regolari.

Mediċini oħra u Nilotinib Accord

Nilotinib Accord jista' jinterferixxi ma' xi mediċini oħrajn.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi b'mod partikolari:

- antiaritmici – li jintużaw għall-kura ta' meta l-qalb ma tħabbatx regolari;
- chloroquine, halofantrine, clarithromycin, haloperidol, methadone, moxifloxacin – mediċini li jista' jkollhom effett mhux mixtieq fuq l-attività elettrika tal-qalb;
- ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin – jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet;
- ritonavir – mediċina mill-klassi “antiproteaži” li tintuża għall-kura tal-HIV;
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin – jintużaw għall-kura tal-epilessija;
- rifampicin – jintuża għall-kura tat-tuberikulożi;
- St. John's Wort – prodott magħmul mill-ħxejjex li jintuża għall-kura ta' depressjoni u kundizzjonijiet oħra (magħruf ukoll bħala *Hypericum perforatum*);
- midazolam – jintuża biex iserraħ mill-ansjetà qabel operazzjoni;
- alfentanil u fentanyl - jintużaw biex jikkuraw l-uġiħ u bħala sedattivi qabel jew waqt kirurġija jew proċeduri mediċi;
- cyclosporine, sirolimus u tacrolimus - mediċini li jrażżnu l-kapaċità ta' “difiza” tal-ġisem u biex jiġġieldu infezzjonijiet u huma użati b'mod komuni biex jipprevjenu r-rifjut ta' organi trapjantati bħal fwied, qalb u kliewi;
- dihydroergotamine u ergotamine - jintużaw biex jikkuraw d-dimenzja;
- lovastatin, simvastatin - jintużaw biex jikkuraw livell għoli ta' xaħmijiet fid-demmm;
- warfarin – tintuża għall-kura ta' disturbi tal-koagulazzjoni tad-demmm (bħal demmm magħqud jew trombożi);
- astemizole, terfenadine, cisapride, pimozone, quinidine, bepridil jew ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine).

Dawn il-mediċini għandhom jiġu evitati waqt il-kura b'Nilotinib Accord. Jekk qed tieħu xi wieħed minn dawn, it-tabib tiegħek jista' jordnalek xi mediċini oħrajn.

Jekk qed tieħu statin (tip ta' mediċina li tbaxxilek il-kolesterol fid-demmm), kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Jekk użajt ċerti statini, Nilotinib Accord jista' jżid ir-riskju li jkun hemm problemi minhabba l-istatini, li f'każijiet rari jistgħu jwasslu sabiex il-muskoli jċedu b'mod gravi (rabbomijoliżi) li jwassal għal ħsara fil-kliewi.

Barra minn hekk, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Nilotinib Accord jekk inti qed tieħu xi antaċidi, li huma mediċini kontra l-hruq ta' stonku. Dawn il-mediċini jehtieġ li jittieħdu b'mod separat minn Nilotinib Accord:

- Imblokkaturi ta' H₂, li jnaqqsu l-produzzjoni tal-aċidu fl-istonku. Imblokkaturi ta' H₂ għandhom jittieħdu madwar 10 sigħat qabel u madwar sagħtejn wara li inti tieħu Nilotinib Accord;
- Antaċidi bħal dawħ li fihom aluminium hydroxide, magnesium hydroxide u simethicone, li jinnewtralizzaw aċidita' qawwiya fl-istonku. Dawn l-antaċidi għandhom jittieħdu madwar sagħtejn qabel jew madwar sagħtejn wara li inti tieħu Nilotinib Accord.

Għandek ukoll tgħid lit-tabib tiegħek **jekk diġà qed tieħu Nilotinib Accord** u jordnawlek mediċina ġdida li ma kontx qed tieħu qabel waqt il-kura b'Nilotinib Accord.

Nilotinib Accord ma' ikel u xorb

Tihux Nilotinib Accord mal-ikel. L-ikel jista' jżid l-assorbiment ta' Nilotinib Accord u għalhekk iżid l-ammont ta' Nilotinib Accord fid-demm, possibbilment għal livell li jagħmel il-ħsara. M'għandekx tixrob meraq tal-grejpfrut jew tiekol grejpfrut. Tista' żżid l-ammont ta' Nilotinib Accord fid-demm tiegħek, u dan jista' jkun għall-livell li jgħamillek il-ħsara.

Tqala u treddigh

- **Nilotinib Accord mhux rakkomandat waqt it-tqala** sakemm ma jkun hemm bżonn ċar. Jekk ħriġt tqila jew taħseb li tista' tkun, għid lit-tabib tiegħek li se jiddiskuti miegħek jekk tistax tieħu din il-mediċina waqt it-tqala.
- **Nisa li jistghu jgħorġu tqal** huma konsiljati li jużaw kontraċezzjoni mill-aktar effettiva waqt il-kura u sa ġimagħtejn wara li jintemm it-trattament.
- **It-treddigh mhux rakkomandat** waqt kura b'Nilotinib Accord u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda'.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thoss xi effetti sekondarji (bħal sturdament jew disturbi viżivi) li jista' jkollhom impatt fuq il-hila biex issuq b'mod sigur jew tuża kwalunkwe magni wara li tieħu din il-mediċina, m'għandekx tagħmel dawn l-attivitàjiet sakemm l-effett ikun għeb.

Nilotinib Accord fih il-lactose (bħala monoidrat)

Din il-mediċina fiha lactose (magħruf ukoll bħala zokkor tal-ħalib). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Nilotinib Accord fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Nilotinib Accord fih il-potassium

Din il-mediċina fiha ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mill-potassium'.

Nilotinib Accord fih allura red AC (għal 200 mg)

Din il-mediċina fiha allura red AC, li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

3. Kif għandek tieħu Nilotinib Accord

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu Nilotinib Accord

Użu fl-adulti

- **Pazjenti b'dijanjsi ġdida ta' CML:** Id-doża rrakkomandata hi ta' 600 mg kuljum. Din id-doża tinkiseb billi jittieħdu żewġ kapsuli ibsin ta' 150 mg darbtejn kuljum.
- **Pazjenti li m'ghadhomx jibbenefikaw mill-kura li kienu jinghataw qabel għal CML:** Id-doża rrakkomandata hija 800 mg kuljum. Din id-doża tinkiseb billi jittieħdu żewġ kapsuli ibsin ta' 200 mg darbtejn kuljum.

Użu fit-tfal u l-adolesxenti

- Id-doża mogħtija lil ibnek/bintek tiddependi mill-piż ta' ġisimu/ġisimha u t-tul. It-tabib se jikkalkula d-doża korretta u jgħidlek liema u kemm-il kapsula ta' Nilotinib Accord għandu/għandha jinghata/tinghata ibnek/bintek. Id-doża totali għal kuljum mogħtija lil ibnek/bintek ma tistax taqbeż it-800 mg.

It-tabib tiegħek jista' jiktiblek doża anqas jiddependi minn kif qiegħed tirrispondi għall-kura.

Nies anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

Nilotinib Accord jista' jintuża minn nies li għandhom 65 sena u aktar bl-istess doża bħall-adulti l-oħrajn.

Meta ghandek tiehu Nilotinib Accord

Hu l-kapsuli ibsin:

- darbtejn kuljum (bejn wieħed u iehor kull 12-il siegħa);
- mill-anqas sagħtejn wara kwalunkwe ikel;
- imbagħad stenna siegħa 1 qabel terġa tiekol.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar meta għandek tiehu din il-medicina, tkellem mat-tabib jew spiżjar tiegħek. Jekk tiehu Nilotinib Accord fl-istess ħin kuljum dan ser jgħinek biex tiftakar meta għandek tiehu l-kapsuli ibsin tiegħek.

Kif ghandek tiehu Nilotinib Accord

- Hu l-kapsuli ibsin sħaħ ma' l-ilma.
- Tiehu l-ebda ikel mal-kapsuli ibsin.
- Tiftaħx il-kapsuli ibsin sakemm ma tkunx tista' tiblagħhom. Jekk tagħmel dan, tista' xxerred il-kontenut ta' kull kapsula iebsa f'kuċċarina waħda ta' zalza tat-tuffieħ u teħodha immedjament. Tużax aktar minn kuċċarina waħda ta' zalza tat-tuffieħ għal kull kapsula iebsa u tużax xi ikel differenti minn zalza tat-tuffieħ.

Kemm ghandek iddum tiehu Nilotinib Accord

Kompli hu Nilotinib Accord kuljum sakemm jgħidlek it-tabib. Din hija kura fit-tul. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-kundizzjoni tiegħek b'mod regolari sabiex jara li l-kura qed ikollha l-effett mixtieq. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li twaqqaf għal kollox it-trattament tiegħek b'Nilotinib Accord skont kriterji speċifiċi. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kemm għandek iddum tiehu Nilotinib Accord, tkellem mat-tabib tiegħek.

Jekk tiehu Nilotinib Accord aktar milli suppost

Jekk ħadt aktar Nilotinib Accord milli suppost, jew jekk xi ħadd ħa l-kapsuli ibsin tiegħek b'aċċident, għamel kuntatt mat-tabib jew l-isptar tiegħek għall-parir minnufih. Urihom il-pakkett tal-kapsuli ibsin u l-fuljett ta' tagħrif. Jista' jkun hemm bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tiehu Nilotinib Accord

Jekk taqbiżlek doża, hu d-doża li jmiss kif skedat. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull kapsula iebsa li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Nilotinib Accord

Tieqafx tiehu din il-medicina sakemm ma jgħidlekx it-tabib biex tagħmel hekk. It-twaqqif ta' Nilotinib Accord mingħajr ir-rakkomandazzjoni tat-tabib tiegħek ipogġik f'riskju li l-marda tiegħek tmur

għall-aġġar, b'konsegwenzi li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja. Ara li tiddiskuti mat-tabib, l-infermier, u/jew l-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tikkunsidra li twaqqaf Nilotinib Accord.

Jekk it-tabib tiegħek jirrakkomanda li inti twaqqaf għal kollox it-trattament b'Nilotinib Accord

It-tabib tiegħek se jiċċekkja ta' spiss it-trattament tiegħek permezz ta' test dijanjostiku speċifiku u jiddeċiedi jekk għandekx tkompli tiegħu din il-medicina. Jekk jgħarrfuk li għandek tiegħu Nilotinib Accord, it-tabib tiegħek se jkompli jiċċekkja mill-qrib is-CML tiegħek qabel, waqt u wara li tkun waqf tiegħu Nilotinib Accord għal kollox u jaf jgħidlek biex terġa' tibda tiegħu Nilotinib Accord jekk il-kundizzjoni tiegħek tindika li dan hu meħtieġ.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Fil-parti l-kbira l-effetti sekondarji huma ħfief għal moderati u generalment jgħaddu wara ftit jiem sa ftit gimgħat ta' kura.

Xi ftit effetti sekondarji jistgħu jkunu serji.

- sinjali ta' wġiġ muskuloskeletaliku: uġiġ fil-ġogi u l-muskoli
- sinjali ta' disturbi kardijaċi: uġiġ jew skumdità fis-sider, pressjoni għolja jew baxxa, ritmu irregolari tal-qalb (mgħaġġel jew bil-mod), palpitazzjonijiet (sensazzjoni ta' tahbit mgħaġġel tal-qalb), mejt, xofftejn, ilsien jew ġilda jagħtu fil-blu)
- sinjali ta' imblukkar tal-arterja: uġiġ, skumdità, dgħufija jew bughawwieġ fil-muskoli tar-riglejn, li jistgħu jkunu minħabba tnaqqis fiċ-ċirkulazzjoni tad-demm, ulċeri fir-riglejn jew fid-dirgħajn li jfieu bil-mod jew ma jfieu u tibdiliet li wieħed jista' jinnuthom fil-kulur (blu jew bla kulur) jew fit-temperatura (kesħa) tar-riglejn, id-dirgħajn, is-swaba' tal-idejn jew tas-saqajn
- sinjali li l-glandola tat-tirojde qed taħdem inqas: zieda fil-piż, gheja, telf ta' xagħar, dgħufija fil-muskoli, thoss il-bard
- sinjali li l-glandola tat-tirojde qed taħdem iżjed: qalb thabbat tgħaġġel, għajnejn imqabbzin, telf ta' piż, nefha fuq quddiem tal-ghonq
- sinjali ta' disturbi fil-kliewi jew fil-passaġġ tal-awrina: ghatx, ġilda xotta, irritabilità, awrina skura, tnaqqis fil-volum ta' awrina li tghaddi, diffikultà u wġiġ meta tiġi biex tghaddi l-awrina, sensazzjoni esagerata li għandek bżonn tghaddi l-awrina, demm fl-awrina, kulur tal-awrina mhux normali
- sinjali ta' livell għoli ta' zokkor fid-demm: ghatx eċċessiv, produzzjoni ta' volum kbir ta' awrina, zieda fl-aptit u telf ta' piż, gheja
- sinjali ta' vertigo: sturdament jew thoss kollox idur bik
- sinjali ta' pankreatite: uġiġ qawwi fin-naħa ta' fuq taż-żaqq (fin-nofs jew fuq ix-xellug)
- sinjali ta' disturbi fil-ġilda: għoqiedi ħomor li jwegġġu, uġiġ fil-ġilda, ġilda ħamra, il-ġilda ssir qxur qxur jew timtela infafet
- sinjali ta' żamma ta' ilma: zieda mgħaġġla fil-piż, nefha tal-idejn, ghekiesi, saqajn jew wiċċ
- sinjali ta' emikranja: uġiġ ta' ras qawwi akkumpanjat spiss b'dardir, rimettar u sensitività għad-dawl
- sinjali ta' disturbi fid-demm: deni, titbengel faċilement jew fsada mingħajr spjegazzjoni, infezzjonijiet gravi jew frekwenti, thossok dgħajef mingħajr spjegazzjoni
- sinjali ta' emboli fil-vina: nefha u wġiġ f'xi parti tal-ġisem
- sinjali ta' disturbi fis-sistema nervuża: dgħufija jew parażi tar-riglejn, dirgħajn jew tal-wiċċ, tbatija biex titkellem, uġiġ ta' ras qawwi, tara, thoss jew tisma' affarijiet li ma jkunux hemm, tibdil fil-vista, tintilef minn sensik, konfużjoni, diżorjentament, tregħid, sensazzjoni ta' tingiż, uġiġ jew titrix fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- sinjali ta' disturbi fil-pulmun: tbatija biex tiegħu n-nifs jew uġiġ meta tiegħu n-nifs, sogħla, tharħir bid-deni jew le, nefha tas-saqajn jew riglejn
- sinjali ta' disturbi gastrointestinali: uġiġ fl-addome, dardir, rimettar tad-demm, ippurgar iswed jew bid-demm, stitikezza, ħruq ta' stonku, ħruq ta' acidu mill-istonku, addome minfuħ
- sinjali ta' disturbi fil-fwied: ġilda u għajnejn sofor, dardir, telf tal-aptit, awrina skura fil-kulur

- sinjali ta' infezzjoni fil-fwied: rikorrenza (riattivazzjoni tal-infezzjoni tal-epatite B)
- sinjali ta' disturbi fl-ghajnejn: disturbi fil-vista li jinkludu vista m'ajpra, tara doppju jew tara lehhiet ta' dawli, vista anqas ċara jew telf tal-vista, demm fl-ghajn, sensitività akbar tal-ghajnejn għad-dawli, uġiġh fl-ghajn, ħmura, ħakk jew irritazzjoni, għajn xotta, kpiepel tal-ghajn minfuħin jew li jikluk
- sinjali ta' zbilanċ fl-elettroliti: nawsja, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina m'ajpra, għeja u/jew skumdità fil-gogi b'rabta ma' riżultati mhux normali tat-testijiet tad-demm (fosthom livelli għoljin ta' potassju, aċidu uriku u fosfru u livelli baxxi ta' kalċju)

Kellem minnufih fit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq.

Xi effetti sekondarji huma komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iżjed minn 1 minn kull 10 persuni)

- dijarea
- uġiġh ta' ras
- nuqqas ta' enerġija
- uġiġh fil-muskoli
- ħakk, raxx
- dardir
- stitikezza
- rimettar
- telf ta' xagħar
- uġiġh fid-dirgħajn u r-riġlejn, uġiġh fl-ghadam u uġiġh fix-xewka tad-dahar malli jitwaqqaf għal kollox it-trattament b'Nilotinib Accord
- it-tfal u l-adolessenti jikbru b'rata aktar kajmana
- infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju li jinkludi griżem misluħin u flissjoni jew imnieher misdud, għatis
- livell baxx ta' ċelluli tad-demm (ċelluli ħomor, plejtlits) jew emaglobina
- livell għoli ta' lipasi fid-demm (funzjoni tal-frixa)
- livell għoli ta' bilirubina fid-demm (funzjoni tal-fwied)
- livell għoli ta' aminotransferasi tal-analina fid-demm (enzimi tal-fwied)

Xi effetti sekondarji huma komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- pulmonite
- uġiġh fiż-żaqq, fastidju fl-istonku wara l-ikel, gass, nefħa fiż-żaqq
- uġiġh fl-ghadam, spażmi tal-muskoli
- uġiġh li jinkludi wġiġh fl-ghonq
- ġilda xotta, akne, tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda
- tnaqqas jew iżżid fil-piż
- tbat biex torqod, depressjoni, ansjetà
- tgħereq matul il-lejl, tgħereq b'mod eċċessiv
- tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- fġir l-imnieher
- sinjali ta' gotta: gogi miġuġħin u minfuħin
- ma tkunx tista' tikseb jew iżżomm erezzjoni
- sintomi bħal tal-influwenza
- griżmejn misluħin
- bronkite
- uġiġh fil-widnejn, tisma' ħsejjes (eż. ċempil, żarżir) fil-widnejn li ma jkun ġej minn imkien (imsejjah ukoll tinnitus)
- murliti
- ħakk mal-basal tax-xagħar
- traxx fil-ħalq jew fil-vaġina
- sinjali ta' kongunktivite: tisfija mill-ghajn bil-ħakk, ħmura u nefħa
- irritazzjoni tal-ghajnejn, ghajnejn ħomor
- sinjali ta' pressjoni għolja: pressjoni għolja, uġiġh ta' ras, sturdament
- fwawar
- sinjali ta' mard okklussiv tal-arterja periferali: uġiġh, skumdità, dgħufija jew bugħawwieġ fil-muskoli tar-riġel, li jistgħu jkunu minħabba tnaqqis fiċ-ċirkulazzjoni tad-demm, ulċeri

fir-riglejn jew fid-dirghajn li jfieu bil-mod jew ma jfiqux u tibdiliet li wiehed jista' jinnutahom fil-kulur (blu jew bla kulur) jew fit-temperatura (kesha) tar-riglejn jew tad-dirghajn (jistghu jkun sinjali ta' mblukkar ta' arterja fid-driegh jew fis-sieq, drigh, swaba' tas-saqajn jew tal-idejn affettwati)

- qtugh ta' nifs (imsejha wkoll dispnea)
- ulçeri fil-halq b'infjammazzjoni tal-hanek (imsejha wkoll stomatite)
- livell gholi ta' amilasi fid-demmm (funzjoni tal-frixa)
- livell gholi ta' kreatinina fid-demmm (funzjoni tal-klieewi)
- livell gholi ta' fosfat alkalina jew fosfokinasi kreatinina fid-demmm
- livell gholi ta' aminotransferasi tal-aspartat fid-demmm (enzimi tal-fwied)
- livell gholi ta' gamma-glutamyltransferasi fid-demmm (enzimi tal-fwied)
- sinjali ta' lewkopenija jew newtopenija: livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm
- zieda fl-ghadd ta' plejtlits jew ta' ċelluli bojod fid-demmm
- livell baxx ta' manjeżju, potassju, sodju, kalċju jew fosfru fid-demmm
- zieda fil-livell ta' potassju, kalċju jew fosfru fid-demmm
- livell gholi ta' xahmijiet fid-demmm (inkluz kolesterol)
- livell gholi ta' acidu uriku fid-demmm

Xi effetti sekondarji mhumiex komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- allergija (sensittività eċċessiva għal Nilotinib Accord)
- halq xott
- uġiġħ tas-sider
- uġiġħ jew skumdità mal-ġenb ta' ġismek
- zieda tal-aptit
- jikber is-sider fl-irġiel
- infezzjoni bil-virus tal-erpete
- ebusija fil-muskoli u fil-ġogi, ġogi minfuħin
- thoss bidla fit-temperatura tal-ġisem (inkluz li thoss is-shana, thoss il-bard)
- disturb fit-tegħim
- tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti
- sinjali ta' infjammazzjoni tar-rita tal-istonku: uġiġħ fl-addome, dardir, rimettar, dijarrea, addome minfuħ
- telf ta' memorja
- ċesta tal-ġilda, traqqiq jew thaxxin tal-ġilda, thaxxin tal-aktar saff estern tal-ġilda, il-ġilda titlef il-kulur
- sinjali ta' psorjasi: irqajja' hoxnin fuq il-ġilda lewn hamrani/il-fidda
- zieda tas-sensittività tal-ġilda għad-dawl
- tbatija biex tisma'
- infjammazzjoni tal-ġogi
- inkontinenza tal-awrina
- infjammazzjoni tal-imsaren (imsejha wkoll enterkolite)
- axxess anali
- beżżula minfuħa
- sintomi tas-sindrome tas-saqajn mingħajr mistrieħ (kilba irreżistibbli biex iċċaqlaq parti minn ġismek, normalment ir-riglejn, flimkien ma' sesnsazzjonijiet ta' skumdità)
- sinjali ta' sepsi: deni, uġiġħ fis-sider, rata tat-taħbit tal-qalb għolja/miżjud, qtugh ta' nifs jew teħid mgħaġġel tan-nifs
- infezzjoni fil-ġilda (axxess taħti il-ġilda)
- felul fil-ġilda
- zieda f'tipi speċifiċi ta' ċelluli bojod tad-demmm (imsejha eosinofili)
- sinjali ta' limfopenija: livell baxx ta' ċelluli bojod fid-demmm
- livell gholi tal-ormon paratirojde fid-demmm (ormon li jirregola l-livell tal-kalċju u tal-fosfru)
- livell gholi ta' lactate dehydrogenase fid-demmm (enzima)
- sinjali ta' livell baxx ta' zokkor fid-demmm: dardir, toghroq, dgħufija, sturdament, tregħid, uġiġħ ta' ras
- deidratazzjoni
- livell mhux normali ta' xaham fid-demmm

- tregħid involontarju (imsejjah ukoll roghda)
- diffikultà biex tikkonċentra
- ma thossokx tajjeb u normali meta xi hadd imissek (imsejha wkoll disaestesija)
- gheja
- sensazzjoni ta' titrix jew tmemnim fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn (imsejha wkoll newtropatija periferali)
- paralizi ta' xi muskolu tal-wieċ
- roqgħa ħamra fil-abjad tal-ġhajjn minn vini tad-demmm mifqughin (imsejha wkoll emorraġija kongunktivali)
- demm fl-ġhajnejn (imsejha wkoll emorraġija)
- irritazzjoni fl-ġhajjn
- sinjali ta' attack tal-qalb (imsejha wkoll infart mijokardijaku): tagħfi bl-uġiġħ f'sidrek għal għarrieda, gheja, tahbit tal-qalb irregolari
- sinjali ta' tharħir fil-qalb: gheja, skumdità fis-sider, thoss rasek iddur bik, uġiġħ fis-sider, palpittazzjonijiet
- infezzjoni fungali tas-saqajn
- sinjari ta' insuffiċjenza kardijaka: qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tieħu n-nifs meta timtedd, saqajn jew riġlejn minfuħin
- uġiġħ fuq wara tal-qafas ta' sidrek (imsejha wkoll perikardite)
- sinjali ta' križi ta' sensittività eċċessiva: uġiġħ ta' ras qawwi, sturdament, dardir
- uġiġħ u dgħufija fir-riġlejn wara li timxi (imsejha wkoll klawdikazzjoni intermittenti)
- sinjali ta' tidjiq tal-arterji tal-estremittajiet: possibbiltà ta' pressjoni għolja, bughawwiġ bl-uġiġħ f'ġenb minnhom jew fit-tnejn, fil-koxxejn jew fil-muskoli tal-pexxul wara ċerti attivitajiet bħalma huma l-mixi jew it-tluġ tat-taraġ, riġlejn imtarrxin jew dgħajfin
- tbengil (meta ma tkunx wegġajt)
- depożiti ta' xaħam fl-arterji li jistgħu jwasslu biex jinstaddu l-arterji (imsejha wkoll arterjosklerozi)
- sinjali ta' pressjoni baxxa fid-demmm (imsejha wkoll ipotensjoni): thoss rasek iddur bik, sturdament jew mejt
- sinjali ta' edema pulmonari: qtugħ ta' nifs
- sinjali ta' effużjoni tal-plewra: ġmigh ta' fluwidu bejn is-saffi tat-tessut li jiksi l-pulmun u l-qafas ta' sidrek (li, jekk gravi, jista' jwassal biex tonqos il-ħila tal-qalb li tippompja d-demmm), sogħla, sogħla b'uġiġħ f'sidrek, sulluzzu, tehid tan-nifs bl-ġhaġla
- sinjali ta' mard fl-insterstizzju tal-pulmun: sogħla, diffikultà biex tieħu n-nifs, uġiġħ biex tieħu n-nifs
- sinjali ta' uġiġħ fil-plewra: uġiġħ f'sidrek
- sinjali ta' plewriżi: sogħla, uġiġħ biex tieħu n-nifs
- lehen maħnuq
- sinjali ta' pressjoni għolja fil-pulmun: pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun
- ħarħir
- snien sensittivi
- sinjali ta' infjammazzjoni (imsejha wkoll ġingivite): demm mill-ħanek, ħanek tari jew minfuħ
- livell għoli ta' demm fl-urea (funzjoni tal-kliwi)
- bidla fil-proteini fid-demmm (livell baxx ta' globulini jew preżenza ta' paraproteina)
- livell għoli ta' bilirubina mhux konjugata fid-demmm
- livell għoli ta' troponini fid-demmm

Uhud mill-effetti sekondarji huma rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

- ħmura u/jew nefħa u jista' jkun hemmm ukoll tqaxxir fil-keff tal-id u l-qieġħ tas-sieq (hekk imsejjah sindrome tal-id u tas-sieq)
- felul fil-ħalq
- thoss sidrek jibbies
- infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde (imsejha wkoll tirojdite)
- burdata ddisturbata jew dipressa
- sinjali ta' iperparatirojdiżmu: uġiġħ fl-ġhadam u l-ġogi, awrina eċċessiva, uġiġħ fl-addome, dgħufija, gheja
- sinjali ta' tidjiq tal-arterji fil-moħħ: telf tal-vista f'parti mill-ġhajnejn jew fit-tnejn li huma, tara

- doppju, vertigo (thoss kollox idur bik), titrix jew tnevmim, telf ta' koordinazzjoni, sturdament jew konfużjoni
- mohħ jintefah (jista' jkun hemm uġiħ ta' ras u/jew tibdil fil-qagħda mentali)
- sinjali ta' newrite ottika: vista mċajpra, telf ta' vista
- sinjali ta' disfunzjoni kardijaka (tnaqis fil-frazzjoni ta' tfigħ 'il barra): gheja, skumdità fis-sider, thoss rasek iddur bik, uġiħ, palpitazzjonijiet
- livell għoli jew baxx ta' insulina fid-dem (ormon li jirregola l-livell ta' zokkor fid-dem)
- livell baxx ta' C-peptide tal-insulina (funzjoni tal-frixa)
- mewt zoptu

L-effetti sekondarji ohrajn li kienu rrappurtati bi frekwenza mhijiex magħrufa u (ma tistax tkun stmata mid-dejta disponibbli):

- sinjali ta' disfunzjoni kardijaka (disfunzjoni ventrikulari): qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, skumdità fis-sider, thoss rasek hafifa, uġiħ, palpitazzjonijiet, awrina eċċessiva, nefħa fir-riglejn, fl-għekiesi u fl-addome

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Nilotinib Accord

- Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali
- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett huwa bil-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Nilotinib Accord

- Is-sustanza attiva hi nilotinib.
- Kull kapsula iebsa fiha 50 mg, 150 mg u 200 mg nilotinib.
Is-sustanzi l-ohra huma:
Kontenut tal-kapsula: Lactose monohydrate, Crospovidone, Polysorbate 80+Magnesium aluminometasilicate, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate
Qoxra tal-kapsula (għal 50 mg u 150 mg): Ġelatina, Titanium dioxide (E171), Iron oxide red (E172), Iron oxide yellow (E172)
Qoxra tal-kapsula (għal 200 mg) Ġelatina, Titanium dioxide (E171), Iron oxide yellow (E172)
Linka tal-istampar (għal 50 mg u 150 mg): Shellac, Black iron oxide (E172), Propylene glycol, Potassium hydroxide
Linka tal-istampar (għal 200 mg) Shellac, Propylene glycol, Sodium hydroxide, Titanium dioxide (E171), Povidone, Allura red AC (E129).

Ara sezzjoni 2 "Nilotinib Accord fih lactose, potassium u allura red AC".

Kif jidher Nilotinib Accord u l-kontenut tal-pakkett

Nilotinib Accord 50 mg jiġi bħala kapsuli ibsin. Kapsula iebša tal-ġelatina (daqs “4” (b’tul ta’ madwar 14-il mm)) b’għatu aħmar opak u qafas isfar ċar opak stampata b’“SML” b’linka sewda fuq l-għatu u “39” fuq il-qafas li fiha trab granulari abjad maħmuġ jagħti fil-griz.

Nilotinib Accord 150 mg jiġi bħala kapsuli ibsin. Kapsula iebša tal-ġelatina (daqs “1” (b’tul ta’ madwar 19-il mm)) b’għatu aħmar opak u qafas aħmar opak stampata b’“SML” b’linka sewda fuq l-għatu u “26” fuq il-qafas li fiha trab granulari abjad maħmuġ jagħti fil-griz..

Nilotinib Accord 200 mg jiġi bħala kapsuli ibsin. Kapsula iebša tal-ġelatina (daqs “0” (b’tul ta’ madwar 21 mm)) b’għatu isfar ċar opak u qafas isfar ċar opak stampata b’“SML” b’linka ħamra fuq l-għatu u “27” fuq il-qafas li fiha trab granulari abjad maħmuġ jagħti fil-griz.

Nilotinib Accord 50 mg kapsuli ibsin huma disponibbli f’pakketti li fihom 40 kapsula iebša u f’pakketti b’ħafna ta’ 120 kapsula iebša (li jinkludu 3 kartuniet, kull waħda fiha 40 kapsula iebša) jew folji ta’ doża waħda perforati ta’ 40×1 kapsula iebša u f’pakketti b’ħafna ta’ 120×1 kapsula iebša (li fihom 3 kartuni, kull waħda jkun fiha 40×1 kapsula iebša).

Nilotinib Accord 150 mg u 200 mg kapsuli ibsin jiġu f’pakketti li fihom 28 jew 40 kapsula iebša u f’pakketti multipli ta’ 112-il kapsula iebša (li jinkludu 4 kartuniet, kull waħda fiha 28 kapsula iebša), 120 kapsula iebša (li jinkludu 3 kartuniet, kull waħda fiha 40 kapsula iebša) jew 392 kapsula iebša (li jinkludu 14-il kartuna, kull waħda fiha 28 kapsula iebša) jew folji ta’ doża waħda perforati ta’ 28×1 jew 40×1 kapsula iebša jew f’pakketti b’ħafna ta’ 112×1 kapsula iebša (li fihom 4 kartuni, kull waħda jkun fiha 28×1 kapsula iebša), 120×1 kapsula iebša (li fihom 3 kartuni, kull waħda jkun fiha 40×1 kapsula iebša) jew 392×1 kapsula iebša (li fihom 4 kartuni, kull waħda jkun fiha 28×1 kapsula iebša).

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq f’pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Marketing Authorisation Holder

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

Manifattur

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

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, l-Awstrija

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.