Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Nilotinib Accord, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/VR/0000253330).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilotinib-accord>

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilotinib Accord 50 mg capsule

Nilotinib Accord 150 mg capsule

Nilotinib Accord 200 mg capsule

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Nilotinib Accord 50 mg capsule

O capsulă conține nilotinib 50 mg.

*Excipient cu efect cunoscut*

O capsulă conţine lactoză aproximativ 40 mg (sub formă de monohidrat).

Nilotinib Accord 150 mg capsule

O capsulă conține nilotinib 150 mg.

*Excipient cu efect cunoscut*

O capsulă conţine lactoză aproximativ 120 mg (sub formă de monohidrat).

Nilotinib Accord 200 mg capsule

O capsulă conţine nilotinib 200 mg.

*Excipient cu efect cunoscut*

O capsulă conţine lactoză aproximativ 160 mg (sub formă de monohidrat) și roșu allura AC.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă tare (capsulă)

Nilotinib Accord 50 mg capsule

Capsulă gelatinoasă tare, de mărime „4” (cu lungime de aproximativ 14 mm) cu capac opac, de culoare roșie, și corp opac, de culoare galben deschis, inscripționată cu „SML” cu cerneală de culoare neagră pe capac și cu „39” pe corp, care conține pulbere granulară de culoare albicioasă până la gri.

Nilotinib Accord 150 mg capsule

Capsulă gelatinoasă tare, de mărime „1” (cu lungime de aproximativ 19 mm) cu capac opac, de culoare roșie, și corp opac, de culoare roșie, inscripționată cu „SML” cu cerneală de culoare neagră pe capac și cu „26” pe corp, care conține pulbere granulară de culoare albicioasă până la gri.

Nilotinib Accord 200 mg capsule

Capsulă gelatinoasă tare, de mărime „0” (cu lungime de aproximativ 21 mm) cu capac opac, de culoare galben deschis, și corp opac de culoare galben deschis, inscripționată cu „SML” cu cerneală de culoare roșie pe capac și cu „27” pe corp, care conține pulbere granulară de culoare albicioasă până la gri.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Nilotinib Accord este indicat pentru tratamentul:

‑ pacienţilor adulţi și copii și adolescenți cu leucemie granulocitară cronică (LGC) recent diagnosticată, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică,

‑ pacienţilor adulţi cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară care a inclus imatinib. Date despre eficacitatea la pacienţii cu LGC în faza de criză blastică nu sunt disponibile,

‑ pacienţilor copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară care a inclus imatinib.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Terapia trebuie începută de către un medic cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul pacienţilor cu LGC.

Doze

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

*Pacienții adulți cu LGC, cu cromozom Philadelphia*

Doza recomandată este:

* 300 mg de două ori pe zi la pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC în fază cronică,

‑ 400 mg de două ori pe zila pacienţii cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă laterapie anterioară.

*Pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia*

Dozele la pacienții copii și adolescenți sunt individualizate în funcție de suprafața corporală (mg/m2). Doza recomandată de nilotinib este de 230 mg/m2 de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropriată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi tabelul 1). Pot fi combinate concentrații diferite de nilotinib pentru a se obține doza dorită.

Nu există experiență privind tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani. Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.

**Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib 230 mg/m2 de două ori pe zi la copii și adolescenți**

|  |  |
| --- | --- |
| Suprafață corporală (SC) | Doza în mg  (de două ori pe zi) |
|
| Până la 0,32 m2 | 50 mg |
| 0,33 – 0,54 m2 | 100 mg |
| 0,55 – 0,76 m2 | 150 mg |
| 0,77 – 0,97 m2 | 200 mg |
| 0,98 – 1,19 m2 | 250 mg |
| 1,20 – 1,41 m2 | 300 mg |
| 1,42 – 1,63 m2 | 350 mg |
| ≥1,64 m2 | 400 mg |

Pacienți adulți cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib ca tratament de primă intenție și care au obținut răspuns molecular profund, susținut (MR4.5)

Poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții adulți eligibili, cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, timp de minimum 3 ani, dacă răspunsul molecular profund este susținut timp de minimum un an, imediat înainte de întreruperea tratamentului. Întreruperea tratamentului cu nilotinib trebuie inițiată de un medic cu experiență în tratarea pacienților cu LGC (vezi pct. 4.4 și 5.1).

La pacienții eligibili, care întrerup administrarea nilotinib, nivelurile transcriptazei BCR‑ABL și hemoleucograma completă diferențială trebuie monitorizate lunar, timp de un an, apoi, la interval de 6 săptămâni în al doilea an și, ulterior, la interval de 12 săptămâni. Monitorizarea nivelurilor transcriptazei BCR‑ABL trebuie efectuată împreună cu un test de diagnosticare cantitativ, validat pentru a măsura nivelurile de răspuns molecular pe Scala Internațională (SI), cu o sensibilitate de minimum MR4,5 (BCR‑ABL/ABL ≤0,0032% SI).

La pacienții care pierd MR4 (MR4=BCR‑ABL/ABL ≤0,01% SI), dar nu și RMM (RMM=BCR‑ABL/ABL ≤0,1% SI) pe durata etapei în care nu se administrează tratament, nivelurile transcriptazei BCR‑ABL trebuie monitorizate la interval de 2 săptămâni, până când acestea revin într‑un interval între MR4 și MR4,5. Pacienții la care se mențin nivelurile BCR‑ABL între RMM și MR4 la minimum 4 măsurători consecutive pot reveni la schema inițială de monitorizare.

La pacienții la care se pierde RMM trebuie să se reinițieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de la momentul la care se cunoaște că a avut loc pierderea remisiunii. Tratamentul cu nilotinib trebuie reinițiat cu o doză de 300 mg, administrată de două ori pe zi sau cu o doză mai mică, de 400 mg, administrată o dată pe zi, dacă pacientul a utilizat o doză redusă înainte de întreruperea tratamentului. Pacienților cărora li se reinițiază administrarea nilotinib trebuie să li se monitorizeze lunar nivelurile transcriptazei BCR‑ABL până se restabilește RMM și, ulterior, la interval de 12 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Pacienți adulți cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au obținut răspuns molecular profund, susținut (MR 4,5) la administrarea nilotinib după terapie anterioară cu imatinib

Poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții adulți eligibili, cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib timp de minimum 3 ani, dacă un răspuns molecular profund este susținut timp de minimum un an imediat înainte de întreruperea tratamentului. Întreruperea tratamentului cu nilotinib trebuie inițiată de un medic cu experiență în tratarea pacienților cu LGC (vezi pct. 4.4 și 5.1).

La pacienții eligibili, care întrerup administrarea nilotinib, nivelurile transcriptazei BCR‑ABL și hemoleucograma completă diferențială trebuie monitorizate lunar, timp de un an, apoi, la interval de 6 săptămâni în al doilea an și, ulterior, la interval de 12 săptămâni. Monitorizarea nivelurilor transcriptazei BCR‑ABL trebuie efectuată împreună cu un test de diagnosticare cantitativ, validat pentru a măsura nivelurile de răspuns molecular pe Scala Internațională (SI), cu o sensibilitate de minimum MR4,5 (BCR‑ABL/ABL ≤0,0032% SI).

La pacienții cu pierdere confirmată a MR4 (MR4= BCR‑ABL/ABL ≤0,01% SI) în timpul fazei în care nu se administrează tratament (două măsurători consecutive la interval de minimum 4 săptămâni, indicând pierderea MR4) sau pierderea răspunsului molecular major (RMM=BCR‑ABL/ABL ≤0,1% SI) trebuie să se reinițieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de la momentul la care se cunoaște că a avut loc pierderea remisiunii. Tratamentul cu nilotinib trebuie reinițiat cu o doză de 300 mg sau 400 mg, administrată de două ori pe zi. Pacienților cărora li se reinițiază administrarea nilotinib trebuie să li se monitorizeze lunar nivelurile transcriptazei BCR‑ABL până se restabilește răspunsul molecular major sau MR4 și, ulterior, la interval de 12 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Ajustări sau modificări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu nilotinib şi/sau reducerea dozei ca urmare a apariţiei manifestărilor toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de leucemia deja existentă (vezi tabelul 2).

**Tabelul 2 Ajustări ale dozei în caz de neutropenie şi trombocitopenie**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Pacienți adulți cu LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi  şi  LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi | NAN\*<1,0 x 109/l şi/sau numărul de trombocite <50 x 109/l | 1. Tratamentul cu nilotinib trebuie întrerupt şi hemoleucograma trebuie monitorizată.  2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN >1,0 x 109/l şi /sau numărul de trombocite >50 x 109/l.  3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi. |
| Pacienți adulți cu LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi | NAN\* <0,5 x 109/l şi/sau numărul de trombocite <10 x 109/l | 1. Tratamentul cu nilotinib trebuie întrerupt şi hemoleucograma trebuie monitorizată.  2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN>1,0 x 109/l şi /sau numărul de trombocite >20 x 109/l.  3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi. |
| Pacienți copii și adolescenți, recent diagnosticați cu LGC, în fază cronică, tratați cu 230 mg/m2 de două ori pe zi, și cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică, tratați cu 230 mg/m2 de două ori pe zi | NAN\* <1,0 x 109/l şi/sau numărul de trombocite <50 x 109/l | 1. Tratamentul cu nilotinib trebuie întrerupt şi hemoleucograma trebuie monitorizată.  2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN >1,5 x 109/l şi /sau numărul de trombocite >75 x 109/l.  3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 230 mg/m2 o dată pe zi.  4. Dacă apare orice eveniment după scăderea dozei, se va avea în vedere întreruperea tratamentului. |

\*NAN = numărul absolut de neutrofile

Dacă apar manifestări de toxicitate non‑hematologică, moderate sau severe, semnificative clinic, trebuie întreruptă administrarea și pacienții trebuie monitorizați și tratați ca atare. Dacă doza anterioară a fost de 300 mg de două ori pe zi la pacienții adulți, recent diagnosticați cu LGC, în fază cronică, sau de 400 mg de două ori pe zi la pacienții adulți cu LGC cu rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică sau accelerată, sau de 230 mg/m2 de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți, aceasta poate fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, la pacienții adulți, și prin administrarea dozei de 230 mg/m2 o dată pe zi, la pacienții copii și adolescenți, după remisiunea manifestărilor toxice. Dacă doza anterioară a fost 400 mg o dată pe zi la pacienții adulți sau 230 mg/m2 o dată pe zi la pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creşterea din nou a dozei la doza iniţială de 300 mg de două ori pe zi la pacienţii adulți cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienţii adulți cu LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică sau accelerată, sau la 230 mg/m2 de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți.

Creşteri ale valorilor lipazemiei: În cazul creşterilor de Gradul 3‑4 ale valorilor lipazemiei, la pacienții adulți trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului. La pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie întrerupt până când evenimentul revine la gradul ≤1. Ulterior, dacă doza inițială a fost de 230 mg/m2 de două ori pe zi, tratamentul poate fi reluat la o doză de 230 mg/m2 o dată pe zi. Dacă doza inițială a fost de 230 mg/m2 o data pe zi, tratamentul trebuie întrerupt. Valorile lipazemiei trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic (vezi pct. 4.4).

Creşteri ale valorilor bilirubinemiei şi ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice: În cazul creşterilor de Gradul 3‑4 ale bilirubinemiei şi transaminazelor hepatice, la pacienții adulți trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului. În cazul creșterii valorilor bilirubinemiei la gradul ≥2 sau creșterilor concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice la gradul ≥3 la pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie întrerupt până când nivelurile revin la gradul ≤1. Ulterior, dacă doza inițială a fost de 230 mg/m2 de două ori pe zi, tratamentul poate fi reluat la 230 mg/m2 o dată pe zi. Dacă doza inițială a fost de 230 mg/m2 o dată pe zi și revenirea la gradul ≤1 durează peste 28 zile, tratamentul trebuie întrerupt. Valorile bilirubinemiei şi ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.

*Grupe speciale de pacienți*

*Vârstnici*

Aproximativ 12% din subiecţii înrolaţi în studiul de fază III la pacienţi cu diagnostic recent de LGC în fază cronică şi aproximativ 30% din subiecţii înrolaţi în studiul de fază II la pacienţi cu LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică şi accelerată au fost persoane cu vârstă de peste 65 ani. Nu s‑au observat diferenţe majore în ceea ce priveşte profilul de eficacitate şi siguranţă la pacienţii cu vârstă ≥65 ani comparativ cu cel observat la adulţii cu vârsta cuprinsă între 18‑65 ani.

*Insuficienţă renală*

Nu s‑au efectuat studii clinice la pacienţii cu insuficienţă renală.

Deoarece nilotinibul şi metaboliţii săi nu sunt excretaţi pe cale renală, nu se anticipează o scădere a clearance‑ului total la pacienţii cu insuficienţă renală.

*Insuficienţă hepatică*

Insuficienţa hepatică are un efect minor asupra farmacocineticii nilotinib. Ajustarea dozei nu este considerată necesară la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Cu toate acestea, pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie trataţi cu prudenţă (vezi pct. 4.4).

*Tulburări cardiace*

S‑au exclus din studiile clinice pacienţii cu boală cardiacă necontrolată terapeutic sau semnificativă (de exemplu, infarct miocardic recent, insuficienţă cardiacă congestivă, angină pectorală instabilă sau bradicardie semnificativă clinic). Este necesară precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate creşteri ale nivelului colesterolului total în timpul tratamentului cu nilotinib (vezi pct. 4.4). Profilul lipidic trebuie stabilit înainte de iniţierea tratamentului cu nilotinib, evaluat în lunile 3 şi 6 după iniţierea tratamentului şi cel puţin anual în timpul tratamentului de lungă durată.

Au fost raportate creşteri ale nivelului glicemiei în timpul tratamentului cu nilotinib (vezi pct. 4.4). Profilul glicemic trebuie evaluat înainte de iniţierea tratamentului cu nilotinib şi monitorizat în timpul tratamentului.

*Copii şi adolescenţi*

Au fost stabilite siguranța și eficacitatea nilotinib la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2). Nu există experiență la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani sau la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în faza accelerată sau în faza de criză blastică. Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.

Mod de administrare

Nilotinib Accord trebuie administrat de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore şi nu trebuie administrat împreună cu alimente. Capsulele trebuie înghiţite întregi cu apă. Nu trebuie să se consume alimente timp de 2 ore înainte de administrarea dozei şi nu trebuie să se consume alimente timp de cel puţin o oră după administrarea dozei.

Pentru pacienții care nu pot înghiți capsulele, conţinutul fiecărei capsule poate fi dizolvat într-o linguriţă de suc gros de mere (piure de mere) şi trebuie luat imediat. Nu trebuie utilizat mai mult de o linguriţă de suc gros de mere şi nu trebuie utilizat alt aliment decât sucul de mere (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Mielosupresie

Tratamentul cu nilotinib se asociază cu trombocitopenie, neutropenie şi anemie (gradul 3 și 4 conform Criteriilor Uzuale de Toxicitate ale National Cancer Institute). Apariţia acestora este mult mai frecventă la pacienţi LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, mai ales la pacienţi cu LGC în fază accelerată. Trebuie efectuată hemoleucograma la intervale de două săptămâni în primele 2 luni şi apoi lunar sau aşa cum o necesită starea clinică. În general, mielosupresia a fost reversibilă şi, de obicei, controlabilă în urma întreruperii temporare a administrării nilotinib sau a reducerii dozei (vezi pct. 4.2).

Prelungirea intervalului QT

Conform măsurătorilor intervalului QT pe ECG de suprafaţă, s‑a dovedit că nilotinib determină prelungirea repolarizării cardiace ventriculare într‑o manieră dependentă de concentraţie la pacienții adulți și copii și adolescenți.

În cadrul studiului de fază III la pacienţi cu LGC recent diagnosticată, în fază cronică, cărora li se administrează 300 mg nilotinib de două ori pe zi, modificarea valorii iniţiale în intervalul mediu de timp QTcF, la starea de echilibru, a fost de 6 msec. Niciun pacient nu a prezentat un interval QTcF >480 msec. Nu au fost observate episoade de torsada vârfurilor.

În studiul de Fază II efectuat la pacienţi cu LGC în fază cronică şi accelerată, care prezentau rezistenţă sau intoleranţă la tratamentul cu imatinib, cărora li se administra 400 mg nilotinib de două ori pe zi, modificarea faţă de valoarea iniţială a valorii medii la starea de echilibru a intervalului QTcF ponderată în funcţie de timp a fost de 5 şi, respectiv, 8 msec. La <1% dintre aceşti pacienţi s‑au observat valori ale QTcF >500 msec. Nu s‑a observat în studiile clinice apariţia episoadelor de torsadă a vârfurilor.

Într‑un studiu efectuat la voluntari sănătoşi, la care expunerile sistemice la medicament au fost comparabile cu cele observate la pacienţi, modificarea faţă de valoarea iniţială a valorii medii a intervalului QTcF ponderat în funcţie de timp, calculată prin excluderea rezultatelor obţinute în cazul administrării placebo, a fost de 7 msec (IÎ ± 4 msec). La niciun subiect nu s‑au observat valori ale QTcF >450 msec. Pe lângă aceasta, în timpul desfăşurării studiului, nu s‑au observat cazuri de aritmii semnificative clinic. Nu s‑au observat, în special, episoade de torsadă a vârfurilor (tranzitorie sau susţinută).

Atunci când nilotinibul este utilizat în mod greşit în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 şi/sau cu medicamente despre care se ştie că au potenţial de prelungire a intervalului QT şi/sau cu alimente poate să apară prelungirea semnificativă a intervalului QT (vezi pct. 4.5). Prezenţa hipokaliemiei sau hipomagneziemiei poate creşte şi mai mult acest efect. Prelungirea intervalului QT poate expune pacienţii la riscul evoluţiei letale.

Nilotinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care prezintă sau care au risc semnificativ de apariţie a prelungirii intervalului QT, cum sunt cei:

‑ cu prelungire congenitală importantă a intervalului QT

‑ cu boală cardiacă necontrolată terapeutic sau semnificativă, în această categorie fiind incluşi cei cu infarct miocardic recent, insuficienţă cardiacă congestivă, angină pectorală instabilă sau bradicardie semnificativă clinic.

‑ care utilizează medicamente antiaritmice sau alte substanţe care determină prelungirea intervalului QT.

Se recomandă monitorizarea atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc şi efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum şi după cum este indicat clinic. Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinib şi trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

Moarte subită

Au fost raportate cazuri mai puţin frecvente (0,1 până la 1%) de moarte subită la pacienţii care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la tratamentul cu imatinib, în fază cronică sau accelerată şi care au antecedente de boală cardiacă sau factori semnificativi de risc cardiac. Comorbidităţile, pe lângă afecţiunea malignă, au fost, de asemenea, deseori prezente precum şi administrarea concomitentă de medicamente. Este posibil ca anomaliile ventriculare de repolarizare să fie factori care contribuie la aceasta. Nu au fost raportate cazuri de moarte subită în cadrul studiului de fază III la pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC în fază cronică.

Retenţie lichidiană şi edem

Într‑un studiu de fază III la pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC, s‑au observat mai puţin frecvent (0,1 la 1%) forme severe de retenţie lichidiană asociată medicamentului, cum sunt efuziune pleurală, edem pulmonar şi efuziune pericardică. În raportările de după punerea pe piaţă au fost observate evenimente similare. Luarea în greutate, rapidă şi neaşteptată, trebuie investigată cu atenţie. Dacă, în timpul tratamentului cu nilotinib, apar semne de retenţie lichidiană severă, trebuie evaluată etiologia acesteia, iar pacienţii trebuie trataţi corespunzător (vezi pct. 4.2 pentru instrucţiuni privind tratarea toxicităţilor non‑hematologice).

Evenimente cardiovasculare

Evenimente cardiovasculare au fost raportate într‑un studiu randomizat, de fază III, la pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC, şi observate în raportări de după punerea pe piaţă. În acest studiu clinic, cu o durată mediană a tratamentului de 60,5 luni, evenimentele cardiovasculare de grad 3‑4 au inclus boală arterială periferică ocluzivă (1,4% şi 1,1% la 300 mg, respectiv 400 mg nilotinib de două ori pe zi), boală cardiacă ischemică (2,2% şi 6,1% la 300 mg, respectiv 400 mg nilotinib de două ori pe zi) şi evenimente cerebrovasculare ischemice (1,1% şi 2,2% la 300 mg, respectiv 400 mg nilotinib de două ori pe zi). Pacienţilor trebuie să li se recomande să solicite asistenţă medicală dacă prezintă semne sau simptome acute de evenimente cardiovasculare. Status‑ul cardiovascular al pacienţilor trebuie evaluat, iar factorii de risc cardiovascular monitorizaţi şi trataţi în mod activ în timpul tratamentului cu nilotinib în conformitate cu recomandările standard. Trebuie prescris tratament corespunzător pentru abordarea factorilor de risc cardiovascular (vezi pct 4.2 pentru instrucţiuni privind tratarea toxicităţilor non‑hematologice).

Reactivarea hepatitei B

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus, după ce li s‑au administrat inhibitori ai tirozin kinazei BCR‑ABL. Unele cazuri s‑au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale.

Înainte de inițierea tratamentului cu nilotinib, pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB. Este necesară consultarea unor specialiști în boli hepatice și în tratarea hepatitei B înainte de inițierea tratamentului la pacienții la care s‑a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (inclusiv la cei cu boală activă) și la pacienții care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu nilotinib trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea specială a pacienților adulți cu LGC Ph+, în fază cronică, care au obținut un răspuns molecular profund, susținut

*Eligibilitate pentru întreruperea tratamentului*

Pacienții eligibili pentru care există confirmarea că exprimă transcriptaza BCR‑ABL specifică, e13a2/b2a2 sau e14a2/b3a2, pot fi luați în considerare pentru întreruperea tratamentului. Pacienții trebuie să aibă transcriptaza BCR‑ABL specifică pentru a permite cuantificarea BCR‑ABL, evaluarea profunzimii răspunsului molecular și stabilirea unei posibile pierderi a remisiunii moleculare după întreruperea tratamentului cu nilotinib.

*Monitorizarea pacienților care au întrerupt tratamentul*

Monitorizarea frecventă a nivelurilor transcriptazei BCR‑ABL la pacienții eligibili pentru întreruperea tratamentului trebuie efectuată cu ajutorul unui test de diagnosticare cantitativ, validat pentru a măsura nivelurile răspunsului molecular, cu o sensibilitate de minimum MR4,5 (BCR‑ABL/ABL ≤0,0032% SI). Nivelurile transcriptazei BCR‑ABL trebuie evaluate înaintea și în timpul întreruperii tratamentului (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pierderea răspunsului molecular major (RMM=BCR‑ABL/ABL ≤0,1% SI) la pacienții cu LGC la care s-a administrat nilotinib ca tratament de prima și a doua linie sau pierderea confirmată a MR4 (două măsurători consecutive, la interval de minimum 4 săptămâni, care indică pierderea MR4 (MR4=BCR‑ABL/ABL ≤0,01% SI)) la pacienții cu LGC la care s-a administrat nilotinib ca tratament de a doua linie va determina reinițierea tratamentului în decurs de 4 săptămâni de la momentul la care se cunoaște că a avut loc pierderea remisiunii. Remisiunea moleculară poate apărea în timpul fazei în care nu se administrează tratament și nu sunt disponibile încă date privind rezultatele pe termen lung. Prin urmare, este esențial să se efectueze monitorizarea frecventă a nivelurilor transcriptazei BCR‑ABL și a hemoleucogramei complete diferențiale pentru detectarea pierderii posibile a remisiunii (vezi pct. 4.2). La pacienții care nu obțin RMM la trei luni de la reinițierea tratamentului, trebuie efectuat testul mutației domeniului kinazei BCR‑ABL.

Analize de laborator şi monitorizare

*Lipide sanguine*

În cadrul unui studiu de fază III efectuat la pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC, 1,1% dintre pacienţii trataţi cu 400 mg de nilotinib administrat de două ori pe zi au prezentat o creştere a nivelului colesterolului total la gradul 3‑4; cu toate acestea, nu au fost observate creşteri la gradul 3‑4 în cadrul grupului în care s‑au administrat 300 mg de nilotinib de două ori pe zi (vezi pct. 4.8). Se recomandă stabilirea profilurilor lipidice înainte de începerea tratamentului cu nilotinib, evaluat în lunile 3 şi 6 după iniţierea tratamentului şi cel puţin anual în timpul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.2). Dacă este necesară administrarea unui inhibitor al reductazei HMG‑CoA (o substanţă care reduce cantitatea de lipide), vă rugăm vedeţi pct. 4.5 înainte de iniţierea tratamentului deoarece anumiţi inhibitori ai reductazei HMG‑CoA sunt, de asemenea, metabolizaţi prin intermediul CYP3A4.

*Glicemie*

În cadrul unui studiu de fază III efectuat la pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC, 6,9% şi 7,2% dintre pacienţii trataţi cu nilotinib 400 mg şi nilotinib 300 mg de două ori pe zi au prezentat o creştere de gradul 3‑4 a glicemei. Se recomandă evaluarea valorilor glicemiei înainte de începerea tratamentului cu nilotinib şi monitorizarea în timpul tratamentului conform indicaţiilor clinice (vezi pct. 4.2). Dacă rezultatele testelor confirmă beneficiile tratamentului, medicii trebuie să urmeze strandardele locale de practică şi recomandările privind tratamentul.

Interacţiuni cu alte medicamente

Nu trebuie să se administreze nilotinib în asociere cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 (categorie în care sunt incluse ketoconazolul, itraconazolul, voriconazolul, claritromicina, telitromicina, ritonavirul precum şi alte medicamente). În cazul în care este necesar tratamentul cu oricare dintre aceste medicamente, se recomandă întreruperea terapiei cu nilotinib, dacă acest lucru este posibil (vezi pct. 4.5). Dacă nu este posibilă întreruperea temporară a tratamentului, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului pentru observarea promptă a apariţiei prelungirii intervalului QT (vezi pct. 4.2, 4.5 şi 5.2).

Utilizarea concomitentă a nilotinib cu medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul sau preparate pe bază de sunătoare) poate determina reducerea expunerii sistemice la nilotinib într‑o măsură relevantă clinic. De aceea, la pacienţii care utilizează nilotinib, trebuie aleasă utilizarea concomitentă a altor medicamente cu potenţial mai scăzut de inducere a CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Efectul alimentelor

Alimentele determină creşterea biodisponibilităţii nilotinibului. Nilotinib nu trebuie administrat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2 şi 4.5) şi trebuie administrat la 2 ore după masă. Nu trebuie să se consume alimente timp de cel puţin o oră după administrarea dozei. Nu trebuie să se consume suc de grepfrut sau alte alimente despre care se ştie că inhibă CYP3A4.

Pentru pacienţii care nu pot înghiţi capsulele, conţinutul fiecărei capsule poate fi dizolvat într-o linguriţă de suc gros de mere (piure de mere) şi trebuie luat imediat. Nu trebuie utilizat mai mult de o linguriţă de suc gros de mere şi nu trebuie utilizat alt aliment decât sucul de mere (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă hepatică

Insuficienţa hepatică are un efect minor asupra farmacocineticii nilotinib. Administrarea de nilotinib în doză unică de 200 mg a condus la creşteri ale ASC de 35%, 35% şi 19% la subiecţi cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată şi severă, comparativ cu un grup de control format din subiecţi cu funcţie hepaticănormală. Valoarea estimată a Cmax la starea de echilibru a nilotinib a înregistrat o creştere de 29%, 18% şi, respectiv, 22%. S‑au exclus din studiile clinice pacienţii cu valori ale alanin transaminazei (ALT) şi/sau ale aspartat transaminazei (AST)>2,5 ori (sau >5 ori, dacă această creştere este determinată de boală) decât limita superioară a valorilor normale şi/sau cu bilirubinemie totală >1,5 ori decât limita superioară a valorilor normale. Metabolizarea nilotinibului este, în principal, hepatică. De aceea, pacienţii cu insuficienţă hepatică pot prezenta o expunere crescută la nilotinib şi trebuie trataţi cu precauţie (vezi pct. 4.2).

Lipazemie

S‑au observat creşteri ale lipazemiei. Se recomandă efectuarea cu precauţie a tratamentului la pacienţii cu antecedente patologice de pancreatită. În cazul în care creşterile valorii lipazei serice sunt însoţite de simptome abdominale, administrarea nilotinib trebuie întreruptă şi trebuie avute în vedere măsuri diagnostice adecvate pentru a exclude apariţia pancreatitei.

Gastrectomie totală

Biodisponibilitatea nilotinibului poate fi redusă la pacienţii cu gastrectomie totală (vezi pct. 5.2). Trebuie avută în vedere monitorizarea mai frecventă a acestor pacienţi.

Sindromul de liză tumorală

Din cauza posibilei apariţii a sindromului de liză tumorală (SLT), se recomandă corectarea deshidratării clinic semnificative şi tratamentul concentraţiilor ridicate de acid uric anterior iniţierii tratamentului cu nilotinib (vezi pct. 4.8).

Excipienți cu efect cunoscut

*Lactoză (sub formă de monohidrat) (pentru 50 mg, 150 mg și 200 mg)*

Capsulele Nilotinib Accord conţin lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză‑galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

*Potasiu (pentru 50 mg, 150 mg și 200 mg)*

Acest medicament conține potasiu, mai puțin de 1 mmol (39 mg) per capsulă, adică practic „fără potasiu”.

*Sodiu (pentru 200 mg)*

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per capsulă, adică practic „fără sodiu”.

*Roșu allura AC (pentru 200 mg)*

Acest medicament conține roșu allura AC, care poate provoca reacții alergice.

Copii și adolescenți

La copii au fost observate anomalii ale rezultatelor analizelor de laborator privind creșterile tranzitorii, ușoare până la moderate, ale valorilor aminotransferazei și bilirubinei totale, cu o frecvență mai mare decât la adulți, ceea ce indică un risc mai mare de hepatotoxicitate la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8). Funcția hepatică (concentrațiile bilirubinei and transaminazelor hepatice) trebuie monitorizată lunar sau după cum este clinic indicat. Creșterile bilirubinemiei și concentrațiilor transaminazelor hepatice trebuie tratate prin întreruperea temporară a administrării nilotinib, scăderea dozei și/sau întreruperea definitivă a nilotinib (vezi pct. 4.2). Într‑un studiu la pacienții copii și adolescenți cu LGC, întârzierea creșterii a fost documentată la pacienții tratați cu nilotinib (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea atentă a creșterii la pacienții copii și adolescenți tratați cu nilotinib.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nilotinib poate fi administrat în asociere cu factori de creştere hematopoietici, cum este eritropoietina sau factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G‑CSF), dacă acest lucru este indicat clinic. Nilotinib Accord poate fi administrat în asociere cu hidroxiuree sau anagrelidă, dacă acest lucru este indicat clinic.

Nilotinibul este metabolizat în principal la nivel hepatic, CYP3A4 anticipându‑se a fi principala enzimă care contribuie la metabolizarea oxidativă. Nilotinib este, de asemenea, substrat al pompei de eflux polimedicamentos, glicoproteina P (P‑gp). Prin urmare, absorbţia şi eliminarea ulterioară a nilotinibului absorbit sistemic poate fi influenţată de substanţe care afectează CYP3A4 şi/sau P‑gp.

Substanţe care pot să determine creşterea concentraţiei plasmatice ale nilotinibului

Administrarea concomitentă de nilotinib şi imatinib (substrat şi moderator de P‑gp şi CYP3A4) a avut un efect uşor inhibitor asupra CYP3A4 şi/sau P‑gp. ASC a imatinibului a crescut cu 18 până la 39%, iar ASC a nilotinibului a crescut cu 18 până la 40%. Aceste modificări sunt probabil minore din punct de vedere clinic.

La subiecţii sănătoşi expunerea la nilotinib a crescut de 3 ori în cazul administrării în asociere cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4. Nu trebuie efectuat tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, categorie în care sunt incluse ketoconazolul, itraconazolul, voriconazolul, ritonavirul, claritromicina şi telitromicina (vezi pct. 4.4). De asemenea, poate fi de aşteptat creşterea expunerii la nilotinib în cazul utilizării acestuia concomitent cu inhibitori moderaţi ai CYP3A4. Trebuie avută în vedere utilizarea concomitentă a altor medicamente care nu inhibă sau inhibă în mică măsură CYP3A4.

Substanţe care pot determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale nilotinibului

Rifampicina, un puternic inductor al CYP3A4, scade Cmax a nilotinibului cu 64% şi reduce ASC a nilotinibului cu 80%. Rifampicina şi nilotnibul nu trebuie utilizate concomitent.

Administrarea concomitentă a altor medicamente care induc CYP3A4 (de exemplu fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul şi preparatele pe bază de sunătoare) poate, de asemenea, determina reducerea expunerii sistemice la nilotinib într‑o măsură relevantă clinic. La pacienţii care prezintă indicaţie terapeutică pentru utilizarea inductorilor CYP3A4, trebuie alese alte medicamente cu un potenţial mai scăzut de inducere enzimatică.

Solubilitatea nilotinibului este dependentă de pH, solubilitatea fiind cu atât mai mică, cu cât valoarea pH‑ului este mai mare. La subiecţii sănătoşi cărora li s‑a administrat ezomeprazol în doze de 40 mg o dată pe zi, timp de 5 zile, valoarea pH‑ului gastric a crescut considerabil, dar absorbţia nilotinibului a înregistrat o scădere moderată (27% reducere a Cmax şi 34% reducere a ASC0‑∞). Dacă este necesar, Nilotinib poate fi utilizat concomitent cu ezomeprazol sau alţi inhibitori de pompă de protoni.

În cadrul unui studiu pe subiecţi sănătoşi, nu s‑a observat nicio modificare semnificativă a farmacocineticii nilotinibului când s‑a administrat o doză unică de nilotinib de 400 mg la 10 ore după administrarea famotidinei şi cu 2 ore înainte de aceasta. Prin urmare, când este necesară administrarea concomitentă a blocantului H2, acesta se poate administra cu aproximativ 10 ore înainte de doza de nilotinib şi cu aproximativ 2 după aceasta.

În cadrul studiului menţionat mai sus, nici administrarea unui antiacid (hidroxid de aluminiu/hidroxid de magneziu/simeticonă) cu 2 ore înainte sau după doza unică de nilotinib de 400 mg nu a modificat farmacocinetica nilotinibului. Prin urmare, dacă este necesar, se poate administra un antiacid cu aproximativ 2 ore înainte de administrarea dozei de nilotinib sau cu aproximativ 2 ore după aceasta.

Substanţe ale căror concentraţii plasmatice pot fi modificate de către nilotinib

*In vitro,* nilotinibul este un inhibitor relativ puternic al CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 şi al UGT1A1 cu valoarea Ki mai mică pentru CYP2C9 (Ki=0,13 microM).

Un studiu cu doză unică privind interacţiunile între medicamente, efectuat la voluntari sănătoşi, cu administrarea a 25 mg warfarină, un substrat sensibil la CYP2C9 şi 800 mg nilotinib, nu a condus la modificări ale parametrilor farmacocinetici ai warfarinei sau ale farmacodinamicii warfarinei măsurate ca timp de protrombină (TP) şi raport normalizat internaţional (INR). Nu există date la starea de echilibru. Acest studiu sugerează faptul că o interacţiune clinic semnificativă între medicamentele, nilotinib şi warfarină, este mai puţin probabilă la o doză de până la 25 mg de warfarină. Din cauza lipsei datelor la starea de echilibru, se recomandă controlul parametrilor farmacodinamicii warfarinei (INR sau TP) după iniţierea terapiei cu nilotinib (cel puţin în primele 2 săptămâni).

La pacienţii cu LGC, nilotinibul administrat la o doză de 400 mg de două ori pe zi timp de 12 zile a crescut de 2,6 şi respectiv 2,0 ori expunerea sistemică (ASC şi Cmax) a midazolamului (un substrat al CYP3A4) administrat pe cale orală. Nilotinibul este un inhibitor moderat al CYP3A4. Prin urmare, expunerea sistemică a altor medicamente metabolizate, în principal, de CYP3A4 (de exemplu, anumiţi inhibitori ai reductazei HMG‑CoA) poate creşte când acestea sunt administrate concomitent cu nilotinib. Pot fi necesare monitorizarea şi ajustarea dozei medicamentelor care sunt substraturi CYP3A4 şi care au un indice terapeutic îngust (inclusiv şi nu numai alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, sirolimus şi tacrolimus) când sunt administrate concomitent cu nilotinib.

Asocierea nilotinib cu statine, care sunt eliminate, în principal, prin intermediul CYP3A4, poate crește potențialul apariției miopatiei induse de statine, inclusiv a rabdomiolizei.

Medicamente antiaritmice şi alte substanţe care pot determina prelungirea intervalului QT

Nilotinibul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care prezintă sau pot prezenta prelungirea intervalului QT, în această categorie fiind incluşi acei pacienţi care utilizează medicamente antiaritmice, cum ar fi amiodarona, disopiramida, procainamida, chinidina şi sotalolul, sau alte medicamente care pot determina prelungirea intervalului QT, cum ar fi clorochina, halofantrina, claritromicina, haloperidolul, metadona şi moxifloxacina (vezi pct. 4.4).

Interacţiuni cu alimente

Absorbţia şi biodisponibilitatea nilotinib este crescută dacă administrarea acestui medicament se face împreună cu alimente, rezultatul acestei interacţiuni fiind obţinerea unor concentraţii plasmatice mai mari (vezi pct. 4.2, 4.4 şi 5.2). Nu trebuie să se consume suc de grepfrut sau alte alimente despre care se ştie că inhibă CYP3A4.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timpul tratamentului cu nilotinib şi timp de până la două săptămâni după finalizarea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea nilotinibului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Nilotinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii dacă situaţia clinică a femeii nu necesită tratament cu nilotinib. Dacă se utilizează medicamentul în timpul sarcinii, pacienta trebuie să fie informată despre riscul potenţial la care este expus fătul.

Dacă o femeie tratată cu nilotinib ia în considerare să rămână gravidă, poate fi avută în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, în funcție de criteriile de eligibilitate pentru întreruperea tratamentului, conform informațiilor de la pct. 4.2 și 4.4. Există date limitate privind sarcinile la pacientele la care încearcă obținerea remisiunii fără administrarea tratamentului (TFR). Dacă sarcina este planificată în timpul fazei în care nu se administrează tratament, pacienta trebuie informată cu privire la necesitatea posibilă de a reiniția tratamentul cu nilotinib în timpul sarcinii (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă nilotinibul se excretă în laptele uman. Datele toxicologice disponibile la animale au evidenţiat excreţia nilotinibului în lapte (vezi pct. 5.3). Dat fiind că nu se poate exclude un risc pentru nou‑născuţi/sugari, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Nilotinib Accord și timp de 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au arătat niciun efect asupra fertilităţii la şobolani masculi şi femele (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nilotinib Accord nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra abilității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, se recomandă ca pacienţii care prezintă ameţeli, stare de oboseală, tulburări vizuale sau alte reacţii adverse care au potenţial de a afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în condiţii de siguranţă nu trebuie să efectueze aceste activităţi atâta timp cât reacţiile adverse persistă (vezi pct. 4.8).

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Profilul de siguranță se bazează pe datele centralizate de la 3422 pacienți tratați cu nilotinib din 13 studii clinice în indicațiile aprobate: pacienți adulți și copii și adolescenți, recent diagnosticați cu leucemie granulocitară cronică (LGC), cu cromozom Philadelphia pozitiv, în fază cronică (5 studii clinice cu 2414 pacienți), pacienți adulți cu LGC, cu cromozom Philadelphia pozitiv, fază cronică și fază accelerată, cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib (6 studii clinice cu 939 pacienți) și pacienți copii și adolescenți, cu LGC, cu cromozom Philadelphia pozitiv, în fază cronică, cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib (2 studii clinic la 69 pacienți). Aceste date centralizate reprezintă 9039,34 pacient-ani de expunere. Profilul de siguranță al nilotinib este constant în toate indicațiile.

Reacțiile adverse cele mai frecvente (incidență ≥15%) din datele centralizate de siguranță au fost: erupții cutanate tranzitorii (26,4%), infecție a căilor respiratorii superioare (inclusiv faringită, rinofaringită, rinită) (24,8%), cefalee (21,9%), hiperbilirubinemie (inclusiv creșterea concentrației bilirubinei sanguine) (18,6%), artralgie (15,8%), fatigabilitate (15,4%), greață (16,8%), prurit (16,7%) și trombocitopenie (16,4%).

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din studii clinice și raportări de după punerea pe piață (tabelul 3) sunt enumerate în funcție de sistemul MedDRA pe aparate, sisteme și organe și după categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând convenția următoare: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100); rare (≥1/10000 și <1/1000); foarte rare (<1/10000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 3 Reacții adverse**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infecţii şi infestări** | |
| Foarte frecvente: | Infecții ale căilor respiratorii superioare (inclusiv faringită, rinofaringită, rinită) |
| Frecvente: | Foliculită,  bronșită,  candidoză (inclusiv candidoză orală),  pneumonie,  gastroenterită,  infecție a căilor urinare |
| Mai puţin frecvente: | Infecție cu virusul herpes, abces anal, candidoză (infecție cu *Candida*), furuncul, septicemie, abces subcutanat, tinea pedis (piciorul atletului sau micoză a piciorului) |
| Rare: | Reactivarea hepatitei B |
| **Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)** | |
| Mai puțin frecvente: | Papilom cutanat |
| Rare: | Papilom bucal, paraproteinemie |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | |
| Foarte frecvente: | Anemie, trombocitopenie |
| Frecvente: | Leucopenie, leucocitoză, neutropenie, trombocitopenie |
| Mai puţin frecvente: | Eozinofilie, neutropenie febrilă, limfopenie, pancitopenie |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | |
| Mai puțin frecvente: | Hipersensibilitate |
| **Tulburări endocrine** | |
| Foarte frecvente: | Întârzieri de creștere |
| Frecvente: | Hipotiroidism |
| Rare: | Hiperparatiroidism secundar, tiroidită |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** | |
| Frecvente: | Dezechilibru electrolitic (include hipomagnezemie, hiperkaliemie, hipokaliemie, hiponatremie, hipocalcemie, hipercalcemie, hiperfosfatemie), diabet zaharat, hiperglicemie, apetit alimentar scăzut, gută, hiperuricemie, hipofosfatemie (include concentraţie sanguină redusă de fosfor) |
| Mai puţin frecvente: | Deshidratare, creştere a apetitului alimentar, dislipidemie, hipoglicemie |
| Rare: | Tulburare de apetit alimentar, sindrom de liză tumorală |
| **Tulburări psihice** | |
| Frecvente: | Depresie, insomnie, anxietate |
| Mai puțin frecvente: | Amnezie, stare de confuzie, dezorientare |
| Rare: | Disforie |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | |
| Foarte frecvente: | Cefalee |
| Frecvente: | Ameţeli, hipoestezie, parestezie, migrenă |
| Mai puţin frecvente: | Accident vascular cerebral, hemoragie intracraniană/cerebrală, accident vascular cerebral ischemic, accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu, infarct cerebral, pierdere a conştienţei (include sincopă), tremor, tulburări de atenţie, hiperestezie, dizestezie, letargie, neuropatie periferică, sindromul picioarelor neliniștite (boala Willis-Ekbom), paralizie facială |
| Rare: | Stenoza arterei bazilare, edem cerebral, nevrită optică |
| **Tulburări oculare** | |
| Frecvente: | Conjunctivită, keratoconjunctivită sicca (include xeroftalmie), iritație oculară, hiperemie (sclerală, conjunctivală, oculară), vedere încețoșată |
| Mai puţin frecvente: | Afectare oculară, hemoragie conjunctivală, acuitate vizuală diminuată, edem la nivelul pleoapelor, blefarită, fotopsie, conjunctivită alergică, diplopie, hemoragie oculară, durere oculară, prurit ocular, tumefiere oculară, afecțiuni ale corneei, edem periorbital, fotofobie |
| Rare: | Corioretinopatie, edem papilar |
| **Tulburări acustice şi vestibulare** | |
| Frecvente: | Vertij, otalgie, tinitus |
| Mai puțin frecvente: | Afectare a azului (hipoacuzie) |
| **Tulburări cardiace** | |
| Frecvente: | Angină pectorală, aritmie (include bloc atrioventricular, flutter, extrasistole ventriculare, tahicardie, fibrilaţie atrială, bradicardie), palpitaţii, interval QT prelungit, boală arterială coronariană |
| Mai puţin frecvente: | Infarct miocardic, murmur cardiac, exudat pericardic, insuficiență cardiacă, disfuncție diastolică, bloc de ramură stângă, pericardită |
| Rare: | Cianoză, fracție de ejecție redusă |
| Cu frecvenţă necunoscută: | Disfuncţie ventriculară |
| **Tulburări vasculare** | |
| Frecvente: | Hipertensiune arterială, eritem facial tranzitoriu, boală ocluzivă arterială periferică |
| Mai puţin frecvente: | Criză hipertensivă, claudicaţie intermitentă, stenoză arterială periferică, stenoza arterei periferice, hematom, arterioscleroză, hipotensiune arterială, tromboză |
| Rare: | Șoc hemoragic |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | |
| Foarte frecvente: | Tuse |
| Frecvente: | Dispnee, dispnee de efort, epistaxis, durere oro‑faringiană |
| Mai puţin frecvente: | Edem pulmonar, exudat pleural, boală pulmonară interstiţială, pleurodinie, pleurezie, iritaţie faringiană, disfonie, hipertensiune pulmonară, wheezing |
| Rare: | Durere faringo‑laringiană |
| **Tulburări gastro‑intestinale** | |
| Foarte frecvente: | Greață, durere în partea superioară a abdomenului, constipație, diaree, vărsături |
| Frecvente: | Pancreatită, disconfort abdominal, distensie abdominală, flatulenţă, durere abdominală, dispepsie, gastrită, reflux gastro‑esofagian, hemoroizi, stomatită |
| Mai puţin frecvente: | Hemoragie gastro‑intestinală, melenă, ulceraţii bucale, durere esofagiană, xerostomie, sensibilitatea dinţilor (hiperestezie dentară), disgeuzie, enterocolită, ulcer gastric, gingivită, hernie hiatală, hemoragie rectală |
| Rare: | Perforaţie a ulcerului gastro‑intestinal, hematemeză, ulcer esofagian, esofagită ulcerativă, hemoragie retroperitoneală, subileus |
| **Tulburări hepatobiliare** | |
| Foarte frecvente: | Hiperbilirubinemie (include concentraţii sanguine crescute ale bilirubinei) |
| Frecvente: | Valori anormale ale funcţiei hepatice |
| Mai puţin frecvente: | Hepatotoxicitate, hepatită toxică, icter, colestază, hepatomegalie |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | |
| Foarte frecvente: | Erupții cutanate tranzitorii, prurit, alopecie |
| Frecvente: | Transpiraţii nocturne, eczemă, urticarie, hiperhidroză, contuzie, acnee, dermatită (include alergică, exfoliativă şi acneiformă), xerodermie, eritem |
| Mai puţin frecvente: | Erupţie cutanată exfoliativă, erupţie determinată de medicamente, durere la nivelul pielii, echimoze, edem facial, vezicule, chisturi la nivelul pielii, eritem nodos, hiperkeratoză, peteșii, fotosensibilitate, psoriazis, modificare a culorii tegumentelor, exfoliere cutanată, hiperpigmentare a pielii, hipertrofie cutanată, ulceraţii cutanate |
| Rare | Eritem polimorf, eritrodisestezie palmo-plantară (sindromul mână-picior), hiperplazie a glandelor sebacee, atrofie tegumentară |
| **Tulburări musculo‑scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | |
| Foarte frecvente: | Mialgie, artralgie, dorsalgie, durere la nivelul extremităților |
| Frecvente: | Durere musculo‑scheletică toracică, durere musculo‑scheletică, cervicalgie, slăbiciune musculară, spasme musculare, durere la nivelul oaselor |
| Mai puţin frecvente: | Rigiditate musculoscheletică, tumefiere articulară, artrită, durere în flanc |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | |
| Frecvente: | Polakiurie, disurie |
| Mai puţin frecvente: | Micţiune imperioasă, nicturie, cromaturie, hematurie, insuficiență renală, incontinență urinară |
| **Tulburări ale aparatului genital şi sânului** | |
| Frecvente: | Disfuncție erectilă, menoragie |
| Mai puţin frecvente: | Mastodinie, ginecomastie, disfuncţie erectilă, edem la nivelul mamelonului |
| Rare: | Indurație la nivelul sânului |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | |
| Foarte frecvente: | Fatigabilitate, febră |
| Frecvente: | Durere toracică (include durere toracică necardiacă), durere, disconfort toracic, stare generală de rău, astenie și edem periferic, frisoane, sindrom asemănător gripei |
| Mai puţin frecvente: | Edem facial, edeme gravitaţionale, frisoane, senzaţie de modificare a temperaturii corpului (include senzaţie de căldură, senzaţie de frig), edem localizat |
| Rare: | Moarte subită |
| **Investigaţii diagnostice** | |
| Foarte frecvente: | Valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale lipazei |
| Frecvente: | Valori scăzute ale hemoglobinei, valori crescute ale amilazemiei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale concentraţiei plasmatice de fosfatază alcalină, creşterea concentraţiei plasmatice a gamma‑glutamiltransferazei, creştere a concentraţiei plasmatice a creatininfosfokinazei, pierdere în greutate, creştere în greutate, valori crescute ale creatininei, valori crescute ale colesterolului total |
| Mai puţin frecvente: | Valori crescute ale concentraţiei plasmatice a lactat dehidrogenazei, valori crescute ale uremiei, valori crescute ale concentraţiei plasmatice a bilirubinei neconjugate, valori crescute ale concentraţiei plasmatice a hormonului paratiroidian, valori crescute ale concentraţiei plasmatice a trigliceridelor, valori crescute ale globulinelor, valori crescute ale colesterolului (include lipoproteine de mică și mare densitate), valori crescute ale troponinei |
| Rare: | Valori scăzute ale glicemiei sanguine, valori crescute ale insulinei, valori scăzute ale insulinei și valori scăzute ale peptidului C |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Moarte subită*

Au fost raportate cazuri mai puţin frecvente (0,1 până la 1%) de moarte subită în cadrul studiilor clinice cu nilotinib şi/sau în cadrul programelor de utilizare umanitară, la pacienţii cu LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică sau fază accelerată, cu antecedente de boală cardiacă sau factori semnificativi de risc cardiac (vezi pct. 4.4.).

*Reactivarea hepatitei B*

A fost raportată reactivarea hepatitei B în asociere cu utilizarea de inhibitori ai tirozin kinazei BCR‑ABL. Unele cazuri s‑au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale (vezi pct. 4.4).

*Copii și adolescenți*

Siguranța nilotinib la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani) cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică (n=58), a fost investigată într‑un studiu principal pe o perioadă de 60 luni (vezi pt. 5.1). La pacienții copii și adolescenți, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor observate au corespuns, în general, celor observate la adulți, cu excepția anomaliilor de laborator, hiperbilirubinemiei/creșterea valorilor bilirubinei sanguine (gradul 3/4: 10,3%) și creșterilor concentrațiilor transaminazelor (AST gradul 3/4: 1.7%, ALT gradul 3/4: 12,1%), care au fost raportate ca având o frecvență mai mare decât la pacienții adulți. Pe durata tratamentului trebuie monitorizate concentrațiile bilirubinei și transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

*Întârzierea creșterii la pacienții copii și adolescenți*

Într‑un studiu efectuat la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu o expunere mediană de 51,9 luni la pacienții recent diagnosticați și 59,9 luni la pacienții cu LGC Ph+ rezistenți la imatinib/dasatinib sau intoleranți la imatinib, întârzierea creșterii (depășind minimum două linii procentuale față de valoarea inițială) a fost observată la opt pacienți: cinci (8,6%) au depășit două linii procentuale față de valoarea inițială și trei (5,2%) au depășit trei linii procentuale față de valoarea inițială. Evenimentele legate de întârzierea creșterii a fost raportată la 3 pacienți (5,2%). Se recomandă o monitorizare atentă a creșterii la pacienții copii și adolescenți tratați cu nilotinib (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Au fost raportate cazuri izolate de supradozaj intenţionat în care a fost ingerat un număr nespecificat de capsule de nilotinib concomitent cu alcool etilic şi alte medicamente. Evenimentele au inclus neutropenie, vărsături şi somnolenţă. Nu au fost raportate modificări ale ECG sau hepatotoxicitate. Rezultatele au fost raportate pe măsură ce au fost înregistrate.

În cazul producerii unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat şi trebuie să i se administreze tratament adecvat de susţinere a funcţiilor vitale.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Substanţe antineoplazice, inhibitori ai tirozin‑kinazei BCR‑ABL, codul ATC: L01EA03.

Mecanism de acțiune

Nilotinib este un inhibitor potent al activităţii tirozin kinazice a subunităţii ABL din cadrul oncoproteinei BCR‑ABL atât în cadrul liniilor celulare cât şi în cadrul celulelor leucemice primare care prezintă cromozomul Philadelphia. Substanţa activă se leagă cu afinitate înaltă de situsul de legare a ATP‑ului în aşa fel încât aceasta este un inhibitor potent al variantei sălbatice a BCR‑ABL şi îşi menţine activitatea şi asupra formelor mutante 32/33 ale BCR‑ABL rezistente la imatinib. Drept consecinţă a acestui mod biochimic de acţiune, nilotinibul inhibă selectiv proliferarea şi induce apoptoza în cadrul liniilor celulare şi în cadrul celulelor leucemice primare care prezintă cromozomul Philadelphia ale pacienţilor cu LGC. În cadrul modelelor de studiu realizate la şoareci cu LGC, nilotinibul, administrat pe cale orală ca monoterapie, reduce încărcarea tumorală şi prelungeşte perioada de supravieţuire.

Efecte farmacodinamice

Nilotinib nu are niciun efect sau are efect minor asupra majorităţii celorlalte protein kinaze studiate, inclusiv Src, cu excepţia kinazelor receptorilor PDGF, KIT şi Ephrin, pe care le inhibă în cazul atingerii unor concentraţii cuprinse în intervalul celor obţinute după administrarea orală a dozelor terapeutice recomandate pentru tratamentul LGC (vezi tabelul 4).

**Tabelul 4 Profilul kinazic al nilotinibului (CI50 ale fosforilării nM)**

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

Eficacitate clinică

*Studii clinice privind LGC recent diagnosticată, în fază cronică*

A fost efectuat un studiu deschis, multicentric, randomizat, de fază III, pentru a se stabili eficacitatea nilotinib în comparaţie cu imatinib la 846 de pacienţi adulţi cu LGC, cu cromozom Philadelphia, recent diagnosticată, confirmată citogenetic, în fază cronică. Pacienţii se aflau la şase luni de la stabilirea diagnosticului şi nu fuseseră trataţi anterior, cu excepţia administrării de hidroxiuree şi/sau anagrelidă. Pacienţii au fost randomizaţi 1:1:1 pentru a li se administra nilotinib 300 mg de două ori pe zi (n=282), nilotinib 400 mg de două ori pe zi (n=281) sau imatinib 400 mg o dată pe zi (n=283). Randomizarea a fost stratificată prin scorul de risc Sokal la data stabilirii diagnosticului.

Caracteristicile iniţiale au fost bine echilibrate între cele trei braţe de tratament. Vârsta mediană a fost de 47 de ani în ambele braţe de tratament cu nilotinib şi de 46 de ani în braţul de tratament cu imatinib, cu 12,8%, 10,0% şi 12,4% dintre pacienţi cu vârsta ≥65 ani în braţele de tratament cărora li s‑a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, nilotinib 400 mg de două ori pe zi, respectiv imatinib 400 mg o dată pe zi. Numărul pacienţi de sex masculin a fost puţin mai mare decât numărul de paciente (56,0%, 62,3% şi 55,8%, în braţul de tratament căruia i s‑a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 400 mg de două ori pe zi, respectiv imatinib 400 mg o dată pe zi). Mai mult de 60% dintre toţi pacienţii au fost de rasă caucaziană şi 25% dintre toţi pacienţii au fost asiatici.

Analiza primară a informaţiilor a fost efectuată la finalizarea celor 12 luni de tratament de către toţi cei 846 de pacienţi (sau la întreruperea prematură a acestuia). Analizele ulterioare reflectă momentul în care pacienţii au finalizat 24, 36, 48, 60 și 72 de luni de tratament (sau l‑au întrerupt prematur). Durata mediană a tratamentului a fost de aproximativ 70 de luni în grupele de tratament în care s‑a administrat nilotinib și de 64 luni în grupa de tratament în care s‑a administrat imatinib. Intensitatea mediană a dozei a fost de 593 mg/zi pentru nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 772 mg/zi pentru nilotinib 400 mg de două ori pe zi şi 400 mg/zi pentru imatinib 400 mg o dată pe zi. Studiul este în curs.

Criteriul final de evaluare principal privind eficacitatea a fost răspunsul molecular major (RMM) la 12 luni. RMM a fost definit ca ≤0,1% BCR‑ABL/ABL% conform scării internaţionale (SI) măsurate prin RQ‑PCR, care corespunde unei reduceri ≥3 log a transcript BCR‑ABL faţă de valoarea iniţială standardizată. Rata RMM la 12 luni a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic pentru nilotinib 300 mg de două ori pe zi în comparaţie cu imatinib 400 mg o dată pe zi (44,3% faţă de 22,3%, p<0,0001). Rata RMM la 12 luni a fost, de asemenea, semnificativ mai mare din punct de vedere statistic pentru nilotinib 400 mg de două ori pe zi în comparaţie cu imatinib 400 mg o dată pe zi (42,7% faţă de 22,3%, p<0,0001).

Ratele RMM la 3, 6, 9 şi 12 luni au fost 8,9%, 33,0%, 43,3% şi 44,3% pentru nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 5,0%, 29,5%, 38,1% şi 42,7% pentru nilotinib 400 mg de două ori pe zi şi 0,7%, 12,0%, 18,0% şi 22,3% pentru imatinib 400 mg o dată pe zi.

Rata RMM la 12, 24, 36, 48, 60 și 72 de luni este prezentată în tabelul 5.

**Tabelul 5 Rata RMM**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Nilotinib  300mg de două ori pe zi  n=282  (%) | Nilotinib  400 mg de două ori pe zi  n=281  (%) | Imatinib  400 mg o dată pe zi  n=283  (%) |
| **RMM la 12 luni** |  |  |  |
| Răspuns (IÎ 95%) | 44,31 (38,4; 50,3) | 42,71 (36,8; 48,7) | 22,3 (17,6; 27,6) |
| **RMM la 24 luni** |  |  |  |
| Răspuns (IÎ 95%) | 61,71 (55,8; 67,4) | 59,11 (53,1; 64,9) | 37,5 (31,8; 43,4) |
| **RMM la 36 luni2** |  |  |  |
| Răspuns (IÎ 95%) | 58,51 (52,5; 64,3) | 57,31 (51,3; 63,2) | 38,5 (32,8; 44,5) |
| **RMM la 48 luni3** |  |  |  |
| Răspuns (IÎ 95%) | 59,91 (54,0; 65,7) | 55,2 (49,1; 61,1) | 43,8 (38,0; 49,8) |
| **RMM la 60 luni4** |  |  |  |
| Răspuns (IÎ 95%) | 62,8 (56,8; 68,4) | 61,2 (55,2; 66,9) | 49,1 (43,2; 55,1) |
| RMM la 72 luni5 |  |  |  |
| Răspuns (IÎ 95%) | 52,5 (46,5; 58,4) | 57,7 (51,6; 63,5) | 41,7 (35,9; 47,7) |

1 Valoarea p test Cochran‑Mantel‑Haenszel (CMH) pentru rata de răspuns (comparativ cu imatinib 400 mg) <0,0001

2 Numai pacienţii care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluşi ca subiecţi la acel moment. Un total de 199 (35,2%) dintre toţi pacienţii nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 36 de luni (87 în grupul nilotinib 300 mg de două ori pe zi şi 112 în grupul imatinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=17), transcripturi atipice la momentul iniţial (n=7) sau oprirea tratamentului înainte de luna 36 (n=175).

3 Numai pacienţii care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluşi ca subiecţi la acel moment. Un total de 305 (36,1%) dintre toţi pacienţii nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 48 de luni (98 în grupul nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 88 în grupul imatinib 400 mg de două ori pe zi şi 119 în grupul imatinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=18), transcripturi atipice la momentul iniţial (n=8) sau oprirea tratamentului înainte de luna 48 (n=279).

4 Numai pacienţii care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluşi ca subiecţi la acel moment. Un total de 322 (38,1%) dintre toţi pacienţii nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 60 de luni (99 în grupul nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 93 în grupul imatinib 400 mg de două ori pe zi şi 130 în grupul imatinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=9), transcripturi atipice la momentul iniţial (n=8) sau oprirea tratamentului înainte de luna 60 (n=305).

5 Numai pacienții care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluși ca subiecţi la acel moment. Un total de 395 (46,7%) dintre toți pacienții nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 72 luni (130 în grupul în care s‑a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 110 în grupul în care s‑a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi și 155 în grupul în care s‑a administrat nilotinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=25), transcripturi atipice la momentul iniţial (n=8) sau oprirea tratamentului înainte de luna 72 (n=362).

Ratele RMM în funcţie de diferitele momente (inclusiv pacienţi care au atins RMM la sau înainte de acele momente ca subiecţi) sunt prezentate la incidenţa cumulativă a RMM (vezi Figura 1).

**Figura 1 Incidenţa cumulativă a RMM**

Nilotinib 300 mg de două ori pe zi (n = 282)

Imatinib 400 mg o dată pe zi (n = 283)

Nilotinib 400 mg de două ori pe zi (n = 281)

**Până la** 6 ani

**Până la** 5 ani

**Până la** 4 ani

**Până la** 3 an

**Până la** 2 ani

51%;

*P* < 0,0001

61%;

*P* < 0,0001

**Până la** 1 an

0

6

12

18

24

30

36

42

48

54

60

0

20

40

60

80

100

10

30

50

70

90

66

72

55%; *P* < 0,0001

71%; *P* < 0,0001

73%; *P* < 0,0001

76%; *P* < 0,0001

77%; *P* < 0,0001

60%

56%

53%

44%

27%

70%; *P* < 0.0001

73%; *P* < 0,0001

77%; *P* < 0,0001

79%; *P* < 0,0001

77%; *P* < 0,0001

**Incidenţa cumulativă a RMM, %**

61%

**Luni de la randomizare**

Pentru toate grupele de risc Sokal, ratele RMM la toate momentele au fost în mod constant mai mari pentru cele două grupuri în cadrul cărora s‑a administrat nilotinib decât pentru grupul în cadrul căruia s‑a administrat imatinib.

În cadrul unei analize retrospective, 91% (234/258) dintre pacienţii cărora li s‑a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi au atins niveluri BCR‑ABL ≤10% la 3 luni de tratament comparativ cu 67% (176/264) dintre pacienţii cărora li s‑a administrat imatinib 400 mg o dată pe zi. Pacienţii cu niveluri BCR‑ABL ≤10% la 3 luni de tratament au prezentat o rată mai mare a supravieţuirii totale la 72 de luni comparativ cu cei care nu au atins acest nivel de răspuns molecular (94,5% comparativ cu 77,1% [p=0,0005]).

Pe baza analizei Kaplan‑Meier a timpului până la primul RMM, probabilitatea atingerii RMM la diverse momente din timp a fost mai mare atât pentru nilotinib la 300 mg, cât şi 400 mg de două ori pe zi în comparaţie cu imatinib 400 mg o dată pe zi (RR=2,17 şi valoare logaritmică stratificată a p<0,0001 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi şi imatinib 400 mg o dată pe zi, RR=1,88 şi valoare logaritmică stratificată a p<0,0001 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi şi imatinib 400 mg o dată pe zi).

Proporţia de pacienţi care au avut un răspuns molecular de ≤0,01% şi ≤0,0032% în funcţie de SI la diferite momente este prezentată în tabelul 6, iar proporţia de pacienţi care au avut un răspuns molecular de ≤0,01% şi ≤0,0032% în funcţie de SI în funcţie de diferitele momente este prezentată în figurile 2 şi 3. Răspunsurile moleculare de ≤0,01% şi ≤0,0032% în funcţie de SI corespunde unei reduceri ≥4 log, respectiv unei reduceri ≥4,5 log a transcript BCR‑ABL faţă de valoarea iniţială standardizată.

**Tabelul 6 Proporţiile de pacienţi care au avut un răspuns molecular de ≤0,01% (reducere 4 log) şi ≤0,0032% (reducere 4,5 log)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Nilotinib  300 mg de două ori pe zi  n=282  (%) | | Nilotinib  400 mg de două ori pe zi  n=281  (%) | | Imatinib  400 mg o dată pe zi  n=283  (%) | |
|  | **≤0,01%** | **≤0,0032%** | **≤0,01%** | **≤0,0032%** | **≤0,01%** | **≤0,0032%** |
| La 12 luni | 11,7 | 4,3 | 8,5 | 4,6 | 3,9 | 0,4 |
| La 24 luni | 24,5 | 12,4 | 22,1 | 7,8 | 10,2 | 2,8 |
| La 36 luni | 29,4 | 13,8 | 23,8 | 12,1 | 14,1 | 8,1 |
| La 48 luni | 33,0 | 16,3 | 29,9 | 17,1 | 19,8 | 10,2 |
| La 60 luni | 47,9 | 32,3 | 43,4 | 29,5 | 31,1 | 19,8 |
| La 72 luni | 44,3 | 31,2 | 45,2 | 28,8 | 27,2 | 18,0 |

**Figura 2 Incidenţa cumulativă a răspunsului molecular de ≤0,01% (reducere 4 log)**

Nilotinib 300 mg de două ori pe zi (n = 282)

**Incidența cumulativă a RM4**

**(*BCR‑‑ABL* ≤0,01% pe scară internațională), %**

**Luni de la randomizare**

**Până la** 5 ani

**Până la** 4 ani

**Până la** 3 ani

**Până la** 2 ani

**Până la** 1 an

0

6

12

18

24

30

36

42

48

54

60

0

20

40

60

80

100

10

30

50

70

90

66

72

39%; *P* < .0,0001

50%; *P* < 0,0001

56%; *P* < 0,0001

66%; *P* < 0,0001

42%

32%

26%

18%

6%

33%;

*P* < 0,0001

50%; *P* < 0,0001

63%;

*P* < 0,0001

Imatinib 400 mg o dată pe zi (n = 283)

Nilotinib 400 mg de două ori pe zi (n = 281)

**Până la** 6 ani

67%; *P* < 0,0001

65%; *P* < 0,0001

20%; *P* < 0,0001

15%; *P* = 0,0004

44%;

*P* < 0,0001

43%

**Figura 3 Incidenţa cumulativă a răspunsului molecular de ≤0,0032% (reducere 4,5 log)**

**Incidența cumulativă a RM4.5**

**(*BCR‑‑ABL* ≤0,0032% pe scară internațională), %**

Imatinib 400 mg o dată pe zi (n = 283)

Nilotinib 400 mg de două ori pe zi (n = 281)

Nilotinib 300 mg de două ori pe zi (n = 282)

**Până la** 5 ani

**Până la** 4 ani

**Până la** 3 ani

**Până la** 2 ani

37%;

*P* = 0,0002

40%; *P* < 0,0001

23%

28%;

*P* = 0,0003

15%

32%; *P* < 0,0001

52%;

*P* < 0,0001

54%; *P* < 0,0001

31%

0

6

12

18

24

30

36

42

48

54

60

0

20

40

60

80

100

10

30

50

70

90

66

72

25%; *P* < 0,0001

9%

**Până la** 6 ani

56%; *P* < 0,0001

55%; *P* < 0,0001

**Până la** 1 an

33%

11%; *P* < .0001

7%; *P* < 0,0001

19%;

*P* = 0,0006

1%

**Luni de la randomizare**

Pe baza estimărilor Kaplan‑Meier privind perioada până la atingerea primului RMM, proporţiile de pacienţi care au menţinut răspunsul timp de 72 de luni dintre pacienţii care au atins RMM au fost 92,5% (IÎ 95%: 88,6‑96,4%) din grupul căruia i s‑a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 92,2% (IÎ 95%: 88,5‑95,9%) din grupul căruia i s‑a administrat nilotinib 400 mg de două ori pe zi şi 88,0% (IÎ 95%: 83,0‑93,1%) din grupul căruia i s‑a administrat imatinib 400 mg o dată pe zi.

Răspunsul citogenetic complet (CCyR) a fost definit la 0% Ph+ metafaze la nivelul măduvei osoase pe baza unui număr minim de 20 metafaze evaluate. Cea mai bună rată CCyR până la 12 luni (inclusiv pacienţi care au atins CCyR la sau înainte de momentul 12 luni ca subiecţi) a fost statistic mai mare atât pentru nilotinib 300 mg, cât şi pentru 400 mg de două ori pe zi, în comparaţie cu imatinib 400 mg o dată pe zi, vezi tabelul 7.

Rata CCyR până la24 de luni (include pacienţi care au atins CCyR la sau înainte de 24 de luni ca pacienţicare au răspuns la tratament) a fost mai mare din punct de vedere statistic la ambelegrupuri cărora li s‑a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi şi 400 mg de două ori pe zi comparativ cu grupul căruia i s‑a administrat 400 mg o dată pe zi.

**Tabelul 7 Cea mai bună rată a CCyR**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Nilotinib  300 mg de două ori pe zi  n=282  (%) | Nilotinib  400 mg de două ori pe zi  n=281  (%) | Imatinib  400 mg o dată pe zi  n=283  (%) |
| **Până la 12 luni** |  |  |  |
| Răspuns (IÎ 95%) | 80,1 (75,0; 84,6) | 77,9 (72,6; 82,6) | 65,0 (59,2; 70,6) |
| Fără răspuns | 19,9 | 22,1 | 35,0 |
| Valoare p test CMH pentru rata de răspuns (faţă de imatinib 400 mg o dată pe zi) | <0,0001 | 0,0005 |  |
| **Până la 24 luni** |  |  |  |
| Răspuns (IÎ 95%) | 86,9 (82,4; 90,6) | 84,7 (79,9; 88,7) | 77,0 (71,7; 81,8) |
| Fără răspuns | 13,1 | 15,3 | 23,0 |
| Valoare p test CMH pentru rata de răspuns (faţă de imatinib 400 mg o dată pe zi) | 0,0018 | 0,0160 |  |

Pe baza estimărilor Kaplan‑Meier, proporţiile de pacienţi care au menţinut răspunsul timp de 72 de luni dintre pacienţii care au atins CCyR au fost 99,1% (IÎ 95%: 97,9‑100%) din grupul căruia i s‑a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 98,7% (IÎ 95%: 97,1‑100%) din grupul căruia i s‑a administrat nilotinib 400 mg de două ori pe zi şi 97,0% (IÎ 95%: 94,7‑99,4%) din grupul căruia i s‑a administrat imatinib 400 mg o dată pe zi.

Evoluţia la faza accelerată (FA) sau faza de criză blastică (CB) în timpul tratamentului este definită ca perioada de timp de la data randomizării până la prima evoluţie documentată a bolii la faza accelerată sau faza de criză blastică sau deces din cauza LGC.Evoluţia la faza accelerată sau faza de criză blastică a fost observată la un total de 17 pacienţi: 2 pacienţi cărora li s‑au administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 3 pacienţi cărorali s‑au administrat nilotinib 400 mg de două ori pe zi şi 12 pacienţi cărora li s‑au administrat imatinib 400 mg o dată pe zi. Ratele estimate de pacienţi fără evoluţia bolii la faza accelerată sau faza de criză blastică la 72 de luni au fost de 99,3%, 98,7%, respectiv 95,2% (RR=0,1599 şi valoare logaritmică stratificată a p=0,0059 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi şi imatinib o dată pe zi, RR=0,2457 şi valoare logaritmică stratificată a p=0,0185 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi şi imatinib o dată pe zi). Nu au fost raportate noi evenimente de evoluţie a FA/CB după analiza la 2 ani.

Incluzând evoluţia clonală ca şi criteriu al evoluţiei bolii, un total de 25 de pacienţi a evoluat la faza accelerată sau faza de criză blastică în timpul tratamentului până la data centralizării (3 din grupul de tratament cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 5 din grupul de tratament cu nilotinib 400 mg de două ori pe zi şi 17 din grupul de tratament cu imatinib 400 mg o dată pe zi). Ratele estimate ale pacienţilor fără evoluţia bolii, la faza accelerată sau faza de criză blastică, inclusiv evoluţia clonală la 72 de luni au fost 98,7%, 97,9%, respectiv 93,2% (RR=0,1626 şi valoare logaritmică stratificată a p=0,0009 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi şi imatinib o dată pe zi, RR = 0,2848 şi valoare logaritmică stratificată a p=0,0085 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi şi imatinib o dată pe zi).

Un total de 55 de pacienţi au decedat în timpul tratamentului sau în timpul perioadei de urmărire după întreruperea tratamentului (21 din grupul de tratament cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 11 din grupul de tratament cu nilotinib 400 mg de două ori pe zi şi 23 din grupul de tratament cu imatinib 400 mg o dată pe zi). Douăzeci şi şase (26) din aceste 55 de decese au fost legate de LGC (6 din grupul de tratament cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 4 din grupul de tratament cu nilotinib 400 mg de două ori pe zi şi 16 din grupul de tratament cu imatinib 400 mg o dată pe zi). Ratele estimate de pacienţi în viaţă la 72 de luni au fost 91,6%, 95,8%, respectiv 91,4% (RR=0,8934 şi valoare logaritmică stratificată a p=0,7085 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi şi imatinib, RR=0,4632 şi valoare logaritmică stratificată a p=0,0314 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi şi imatinib). Luând în considerare numai decesele cauzate de LGC ca evenimente, ratele estimate de supravieţuire totală la 72 de luni au fost de 97,7%, 98,5%, respectiv 93,9% (RR=0,3694 şi valoare logaritmică stratificată a p=0,0302 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi şi imatinib, RR=0,2433 şi valoare logaritmică stratificată a p=0,0061 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi şi imatinib).

*Studii clinice privind LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică şi fază accelerată*

S‑a efectuat un studiu de Fază II, deschis, necontrolat, multicentric pentru a se determina eficacitatea nilotinib la pacienţii adulți cu LGC, care prezentau rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, cu braţe separate de tratament pentru faza cronică şi pentru faza accelerată a bolii. Evaluarea eficacităţii s‑a făcut pe baza datelor obţinute de la 321 de pacienţi înrolaţi în FC şi de la 137 de pacienţi înrolaţi în FA. Valoarea mediană a duratei de tratament a fost de 561 zile pentru pacienţii în FC şi 264 zile pentru pacienţii în FA (vezi tabelul 8). S‑a administrat nilotinib în mod continuu (de două ori pe zi la 2 ore după masă şi fără a se consuma alimente timp de cel puţin o oră după administrare) cu excepţia cazurilor în care au existat semne ale unui răspuns terapeutic inadecvat sau ale progresiei bolii. Doza a fost de 400 mg de două ori pe zi şi s‑a permis creşterea dozei la 600 mg de două ori pe zi.

**Tabelul 8 Durata de expunere la nilotinib**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Faza cronică  n=321 | Faza accelerată  n=137 |
| Valoarea mediană a duratei terapiei exprimată în zile  (între a 25‑a şi a 75‑a percentilă) | 561  (196‑852) | 264  (115‑595) |

În categoria de rezistenţă la imatinib s‑au inclus cazurile de lipsă de obţinere a unui răspuns hematologic complet (în decurs de 3 luni), a unui răspuns citogenetic complet (în decurs de 6 luni) sau a unui răspuns citogenetic major (în decurs de 12 luni) sau de progresie a bolii după obţinerea anterioară a unui răspuns citogenetic sau hematologic. În categoria de rezistenţă la imatinib s‑au inclus şi cazurile de întrerupere a administrării imatinibului datorită manifestărilor toxice apărute şi care nu prezentau răspuns citogenetic major în momentul înrolării în studiu.

În general, 73% dintre pacienţi prezentau rezistenţă la imatinib, în timp ce 27% prezentau intoleranţă la imatinib. Majoritatea acestor pacienţi prezentau un istoric îndelungat al LGC şi de tratament anterior intensiv cu alte medicamente antineoplazice, inclusiv imatinib, hidroxiuree, interferon, iar unii au prezentat chiar eşec terapeutic al transplantului de organ (tabelul 9). Cea mai mare valoare mediană a dozei anterioare de imatinib a fost de 600 mg/zi. Cea mai mare doză anterioară de imatinib a fost de ≥600 mg/zi în cazul a 74% din totalul pacienţilor, la 40% dintre pacienţi administrându‑se doze de imatinib de ≥800 mg/zi.

**Tabelul 9 Caracteristicile istoricului LGC**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Faza cronică  (n=321) | Faza accelerată  (n=137)\* |
| Valoarea mediană a duratei din momentul diagnosticului exprimată în luni  (interval) | 58  (5‑275) | 71  (2‑298) |
| Imatinib  Rezistenţă  Intoleranţă fără RCM | 226 (70%)  95 (30%) | 109 (80%)  27 (20%) |
| Valoarea mediană a duratei de tratament cu imatinib exprimată în zile  (între a 25‑a şi a 75‑a percentilă) | 975  (519‑1488) | 857  (424‑1497) |
| Tratament anterior cu hidroxiuree | 83% | 91% |
| Tratament anterior cu interferon | 58% | 50% |
| Transplant anterior de măduvă osoasă | 7% | 8% |
| \* Informaţii lipsă privind starea de rezistenţă/intoleranţă la imatinib pentru un pacient. | | |

Pentru categoria de pacienţi aflaţi în FC, obiectivul principal a fost răspunsul citogenetic major (RCM), definit ca eliminarea (RCC, răspuns citogenetic complet) sau reducerea semnificativă de <35% a metafazelor Ph+ (răspuns citogenetic parţial) din celulele hematopoietice Ph+. Pentru categoria de pacienţi aflaţi în FC, răspunsul hematologic complet (RHC) a fost evaluat ca obiectiv secundar. Pentru categoria de pacienţi aflaţi în FA, obiectivul principal a fost răspunsul hematologic (RH) general confirmat, definit fie ca răspuns hematologic complet, fie ca lipsa semnelor de leucemie sau trecerea pacientului în fază cronică.

*Faza cronică*

Rata RCM la cei 321 de pacienţi aflaţi în FC a fost de 51%. La majoritatea celor care au prezentat răspuns terapeutic, RCM a fost obţinut rapid, în decurs de 3 luni (mediana 2,8 luni) după începerea tratamentului cu nilotinib şi a fost susţinut. Valoarea mediană a duratei de obţinere a RCC a fost puţin peste 3 luni (valoarea mediană 3,4 luni). Dintre pacienţii care au obţinut RCM, 77% (IÎ 95%: 70% ‑ 84%) au menţinut răspunsul la 24 luni. Valoarea mediană a duratei de obţinere a RCM nu a fost atinsă. Dintre pacienţii care au obţinut RCC, 85% (IÎ 95%: 78% ‑ 93%) au menţinut răspunsul la 24 luni. Valoarea mediană a duratei de obţinere a RCC nu a fost atinsă. La pacienţii care prezentau RHC în momentul iniţial RCM s‑a obţinut mai repede (1,9 luni faţă de 2,8 luni). Dintre pacienţii care în momentul iniţial se aflau în FC, dar nu prezentau RHC, la 70% s‑a obţinut RHC, valoarea mediană a duratei de obţinere a RHC a fost de 1 lună, iar valoarea mediană a duratei RHC a fost de 32,8 luni. Rata estimată totală de supravieţuire la 24 de luni la pacienţii LGC‑FC a fost de 87%.

*Faza accelerată*

La cei 137 de pacienţi aflaţi în FA, rata medie a RH confirmat a fost de 50%. La majoritatea celor care au prezentat răspuns terapeutic, RH a fost obţinut rapid după începerea tratamentului cu nilotinib (mediana 1,0 lună) şi a fost durabil (mediana duratei confirmată a RH a fost de 24,2 luni). Dintre pacienţii care au obţinut RH, 53% (IÎ95%: 39% ‑ 67%) au menţinut răspunsul la 24 luni. Rata RCM a fost de 30% iar mediana timpului până în momentul obţinerii răspunsului a fost de 2,8 luni. Dintre pacienţii care au obţinut RCM, 63% (IÎ95%: 45% ‑ 80%) au menţinut răspunsul la 24 luni. Mediana duratei de obţinere a RCM a fost de 32,7 luni. Rata estimată totală de supravieţuire la 24 de luni la pacienţii LGC‑FC a fost de 70%.

Ratele răspunsurilor din cadrul celor două braţe de tratament sunt raportate în tabelul 10.

**Tabelul 10 Răspuns în LGC**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| (Cea mai bună rată de răspuns) | **Fază cronică** | | | **Accelerată** | | |
| **Intoleranţă**  **(n=95)** | **Rezistenţă**  **(n=226)** | **Total**  **(n=321)** | **Intoleranţă**  **(n=27)** | **Rezistenţă**  **(n=109)** | **Total\* (n=237)** |
| Răspuns  hematologic (%) | | | | | | |
| Total (IÎ 95%)  Complet  ASL  Revenire la faza cronică | -  87  (74-94)  -  - | -  65  (56-72)  -  - | -  701  (63-76)  - | 48  (29-68)  37  7  4 | 51  (42-61)  28  10  13 | 50  (42-59)  30  9  11 |
| Răspuns citogenetic (%) | | | | | | |
| Major (IÎ 95%)  Complet  Parţial | 57  (46-67)  41  16 | 49  (42-56)  35  14 | 51  (46-57)  37  15 | 33  (17-54)  22  11 | 29  (21-39)  19  10 | 30  (22-38)  20  10 |

ASL = absenţa semnelor de leucemie/răspuns medular

1 114 pacienţi aflaţi în FC au prezentat RHC în momentul iniţial şi, de aceea, nu au fost evaluabili din punct de vedere al răspunsului hematologic complet

\* Informaţii lipsă privind starea de rezistenţă/intoleranţă la imatinib pentru un pacient.

Datele privind eficacitatea administrării la pacienţii cu LGC‑CB nu sunt disponibile. Cele două braţe de tratament s‑au inclus, de asemenea, în studiul de Fază II efectuat pentru investigarea nilotinib la un grup de pacienţi aflaţi în FC şi FA cărora li s‑a efectuat tratament anterior intensiv, alcătuit din mai multe terapii care au inclus un medicament inhibitor de tirozin kinază în asociere cu imatinib. Dintre aceşti pacienţi 30/36 (83%) prezentau rezistenţă dar nu intoleranţă. La 22 de pacienţi aflaţi în FC, la care s­a evaluat eficacitatea terapeutică, nilotinib a determinat o rată a RCM de 32% şi o rată a RHC de 50%. La 11 pacienţi aflaţi în FA, la care s‑a evaluat eficacitatea terapeutică, tratamentul a determinat o rată medie a RH de 36%.

După eşecul terapiei cu imatinib, la 42% dintre pacienţii cu LGC în FC şi la 54% dintre pacienţii cu LGC în FA, care au fost investigaţi pentru evidenţierea mutaţiilor, s‑au observat 24 mutaţii diferite ale BCR‑ABL. S‑a demonstrat eficacitatea nilotinib la pacienţii care prezentau diverse mutaţii ale BCR‑ABL asociate cu rezistenţă la imatinib, cu excepţia celor care prezentau mutaţia T315I.

Întreruperea tratamentului la pacienți adulți cu LGC Ph+, în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib ca terapie de primă linie și care au obținut un răspuns molecular profund, susținut

Într‑un studiu deschis, cu un singur braț de tratament, 215 pacienți adulți cu LGC Ph+, în fază cronică, tratați cu nilotinib ca tratament de primă linie timp de ≥2 ani, care au obținut MR4,5, conform măsurătorilor efectuate cu testul Molecular MD MRDx BCR‑ABL, au fost înrolați pentru a continua tratamentul cu nilotinib timp de încă 52 săptămâni (faza de consolidare cu nilotinib). 190 din 215 pacienți (88,4%) au intrat în faza TFR după obținerea unui răspuns molecular profund, susținut, în timpul fazei consolidate, definit conform criteriilor următoare:

* ultimele 4 evaluări trimestriale (efectuate la interval de 12 săptămâni) au fost de minimum MR4 (BCR‑ABL/ABL ≤0,01% IS), și menținute timp de un an
* ultima evaluare fiind MR4,5 (BCR‑ABL/ABL ≤0,0032% IS)
* nu mai mult de două evaluări care se încadrează între MR4.0 și MR4,5 (0,0032% IS < BCR‑ABL/ABL ≤0,01% IS).

Criteriul principal de evaluare a fost procentul de pacienți cu RMM la 48 săptămâni de la începerea fazei TFR (luând în considerare orice pacient care a necesitat reinițierea tratamentului din cauza lipsei răspunsului la tratament).

**Tabelul 11 Remisiunea bolii fără tratament după administrarea nilotinib în tratamentul de primă linie**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Pacienți care au intrat în faza TFR | 190 | |
| săptămâni după începerea fazei TFR | 48 săptămâni | 264 săptămâni |
| pacienți care au rămas în RMM sau mai profund | 98 (51,6%, [IÎ 95%: 44,2; 58,9]) | 79[2] (41,6%, IÎ 95%: 34,5; 48,9) |
| Pacienți care au întrerupt definitiv faza TFR | 93 [1] | 109 |
| din cauza pierderii RMM | 88 (46,3%) | 94 (49,5%) |
| din alte motive | 5 | 15 |
| Pacienți care au reînceput tratamentul după pierderea RMM | 86 | 91 |
| recâștigarea RMM | 85 (98,8%) | 90 (98,9%) |
| recâștigarea MR4.5 | 76 (88,4%) | 84 (92,3%) |

[1] Un pacient nu a pierdut RMM până în săptămâna 48, dar a întrerupt definitiv faza TFR.

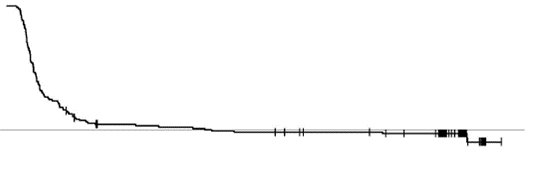
[2] La 2 pacienți, evaluarea PCR nu a fost disponibilă în săptămâna 264, prin urmare, răspunsul lor nu a fost luat în considerare la analiza de centralizare a datelor din săptămâna 264.

Timpul până la care 50% dintre toți pacienții retratați au recâștigat RMM și MR4.5 a fost de 7, respectiv 12,9 săptămâni. Rata cumulativă a RMM, recâștigat la 24 săptămâni după reînceperea tratamentului a fost de 97,8% (89/91 pacienți) și a RM4.5 recâștigat la 48 săptămâni a fost de 91,2% (83/91 pacienți).

Estimarea Kaplan‑Meier a supraviețuirii mediane fără tratament (TFS) a fost de 120,1 săptămâni (IÎ 95%: 36,9, nefiind estimată [NE]) (Figura 4); 91 din 190 pacienți (47,9%) nu au prezentat un eveniment TFS.

**Figura 4 Estimarea Kaplan‑Meier a supraviețuirii fără tratament după începerea TFR (set complet de analiză)**

**Supraviețuirea fără tratament (%)**



90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

100

192

168

1444

1200

96

0

72

48

24

312

288

216

240

264

**Timpul de la TFR (săptămâni)**

**La risc: Evenimente**

Pat Evt Cen

190 99 91

Observații cenzurate

190:0

120:70

99:89

95:91

93:93

92:94

89:97

88:97

85:97

85:97

82:98

67:98

10:99

0:99

Întreruperea tratamentului la pacienții adulți cu LGC, în fază cronică, care au atins un răspuns molecular profund, susținut, la administrarea tratamentului cu nilotinib, după administrarea unui tratament anterior cu imatinib

Într‑un studiu deschis, cu un singur braț de tratament, 163 pacienți adulți cu LGC Ph+, în faza cronică, cărora li s‑au administrat inhibitori de tirozin kinază (TKI) timp de ≥3 ani (imatinib ca tratament inițial TKI timp de peste 4 săptămâni, fără MR4,5 documentat în timpul tratamentului cu imatinib la momentul schimbării tratamentulului cu nilotinib, cărora li s‑a administrat apoi tratament cu nilotinib timp de minimum doi ani) și care au atins MR4,5 la administrarea tratamentului cu nilotinib conform măsurătorilor efectuate cu testul MolecularMD MRDx BCR‑ABL, au fost înrolați pentru a continua tratamentul cu nilotinib timp de încă 52 săptămâni (faza de consolidare cu nilotinib). 126 din 163 pacienți (77,3%) au intrat în faza TFR după ce au atins un răspuns molecular profund, susținut, în faza de consolidare, definit după criteriul următor:

* Ultimele 4 evaluări trimestriale (efectuate la interval de 12 săptămâni) nu au evidențiat nicio pierdere confirmată a MR4,5 (BCR‑ABL/ABL ≤0,0032% IS) pe parcursul unui an.

Criteriul principal a fost procentul de pacienți fără pierdere confirmată a MR4,0 sau pierderea RMM în 48 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

**Tabelul 12 Remisiunea bolii fără tratament după tratamentul cu nilotinib în urma terapiei prealabile cu imatinib**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Pacienți care au intrat în faza TFR | 126 | |
| săptămâni după începerea fazei TFR | 48 săptămâni | 264 săptămâni |
| pacienți care au rămas în RMM, fără pierderea confirmată a MR4.0 și fără reînceperea administrării nilotinib | 73 (57,9%, [IÎ 95%: 48,8; 66,7]) | 54 (42,9% [54/126, IÎ 95%: 34,1; 52,0]) |
| Pacienți care au întrerupt definitiv faza TFR | 53 | 74 [1] |
| din cauza pierderii confirmate a MR4.0 sau pierderii RMM | 53 (42,1%) | 61 (82,4%) |
| din alte motive | 0 | 13 |
| Pacienți care au reînceput tratamentul după pierderea RMM sau pierderea confirmată a MR4.0 | 51 | 59 |
| recâștigarea MR4.0 | 48 (94,1%) | 56 (94,9%) |
| recâștigarea MR4.5 | 47 (92,2%) | 54 (91,5%) |

[1] doi pacienți au prezentat RMM (evaluare PCR) la 264 săptămâni, dar ulterior au întrerupt definitiv și nu au efectuat o altă evaluare PCR.

Timpul median Kaplan‑Meier estimat în care s‑a administrat nilotinib pentru redobândirea MR4,0 și MR4,5 a fost de 11,1 săptămâni (IÎ 95%: 8,1, 12,1), respectiv 13,1 săptămâni (IÎ 95%: 12,0, 15,9). Rata cumulativă a RM4 și RM4.5 recâștigatpână la 48 săptămâni după reinitierea tratamentului a fost de 94,9% (56/59 pacienți), respectiv 91,5% (54/59 pacienți).

Estimarea Kaplan‑Meier a supravietuirii mediane fara tratament TFS este de 224 săptămâni (IÎ 95%: 39,9, NE) (Figura 5); 63 din 126 pacienți (50,0%) nu au prezentat un eveniment TFS.

**Figura 5 Estimarea Kaplan‑Meier privind supraviețuirea fără tratament după începerea TFR (set complet de analiză)**

Pat Evt Cen

126 63 63

Censored observations

192

168

144

120

96

72

48

24

312

288

216

240

264

0

**Timpul de la TFR (săptămâni)**

126:0

107:19

76:49

74:51

61:52

36:52

14:52

1:52

0:52

74:51

61:52

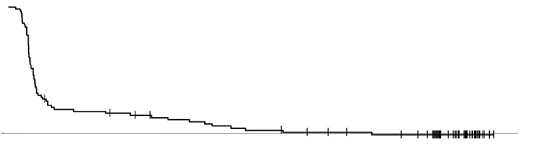
36:52

14:52

1:52

**La risc: Evenimente**

**Supraviețuire fără tratament (%)**



0

90

80

70

60

50

40

30

20

10

100

Copii şi adolescenţi

În studiul principal efectuat cu nilotinib la copii și adolescenți, un total de 58 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani (25 pacienți recent diagnosticați cu Ph+ CML, în fază cronică, și 33 pacienți cu Ph+ CML, în fază cronică, rezistenți la imatinib/dasatinib sau intoleranți la imatinib) a primit tratamentul cu nilotinib la o doză de 230 mg/m2 , de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg). Datele‑cheie ale studiului sunt sintetizate în tabelul 13.

**Tabelul 13 Rezumatul datelor privind studiul principal efectuat cu nilotinib la copii și adolescenți**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Pacienți recent diagnosticați cu Ph+ CML ‑ faza cronică  (n=25) | Pacienți cu Ph+ CML ‑ faza cronică, cu rezistență sau intoleranță  (n=33) |
| Timp median de administrare a tratamentului în luni, (interval) | 51,9 (1,4 - 61,2) | 60,5 (0,7 - 63,5) |
| Concentrația mediană a dozei reale (interval) (mg/m2/zi) | 377,0 (149 - 468) | 436,9 (196 - 493) |
| Concentrația relativă a dozei (%) comparativ cu doza planificată de 230 mg/m2, de două ori pe zi |  |  |
| Mediană (interval) | 82,0 (32-102) | 95,0 (43-107) |
| Număr de pacienți cu >90% | 12 (48,0%) | 19 (57,6%) |
| RMM (BCR‑ABL/ABL ≤0,1% SI) la 12 cicluri de tratament, (IÎ 95%) | 60%, (38,7, 78,9) | 48,5%, (30,8, 66,5) |
| RMM până la ciclul 12 de tratament, (IÎ 95%) | 64,0%, (42,5, 82,0) | 57,6%, (39,2, 74,5) |
| RMM până la ciclul 66 de tratament, (IÎ 95%) | 76,0%, (54,9, 90,6) | 60,6%, (42,1, 77,1) |
| Timpul median până la RMM în luni (IÎ 95%) | 5,56 (5,52, 10,84) | 2,79 (0,03, 5,75) |
| Nr. de pacienți (%) care au atins MR4.0 (BCR‑ABL/ABL ≤0,01% IS) până la ciclul 66 de tratament | 14 (56,0%) | 9 (27,3%) |
| Nr. de pacienți (%) care au atins MR4.5 (BCR‑ABL/ABL ≤0,0032% IS) până la ciclul 66 de tratament | 11 (44,0%) | 4 (12,1%) |
| Pierdere confirmată a RMM în rândul pacienților care au atins RMM | 3 din 19 | 0 din 20 |
| Mutație care a apărut în timpul tratamentului | 0 | 0 |
| Progresia bolii în timpul tratamentului | 1 pacient s‑a încadrat temporar în definiția tehnică a progresiei până la AP/BC \* | 1 pacient a progresat până la AP/BC după 10,1 luni de tratament |
| Supraviețuire generală |  |  |
| Nr. de evenimente | 0 | 0 |
| Deces în timpul tratamentului | 3 (12%) | 1 (3%) |
| Deces în timpul urmăririi supraviețuirii | Nu este estimat | Nu este estimat |

**\*** un pacient s‑a încadrat temporar în definiția tehnică a progresiei până la FA/CB (din cauza numărului crescut de bazofile), la o lună de la începerea tratamentului cu nilotinib (cu întreruperea temporară a tratamentului pentru o perioadă de 13 zile în timpul primului ciclu de tratament). Pacientul a rămas în cadrul studiului, a revenit la FC și a fost în RHC și CCyR până la 6 cicluri de tratament cu nilotinib.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

Concentraţiile plasmatice maxime ale nilotinibului se obţin la 3 ore după administrarea orală. După administrare orală, absorbţia nilotinibului a fost de aproximativ 30%. Nu s‑a stabilit biodisponibilitatea absolută a nilotinibului. Comparativ cu o soluţie orală (pH de 1,2 la 1,3), biodisponibilitatea relativă a capsulei de nilotinib este de aproximativ 50%. La voluntarii sănătoşi, în cazul administrării nilotinib în timpul consumului de alimente, Cmax şi aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC) ale nilotinibului sunt crescute cu 112% şi, respectiv, 82%, comparativ cu cele obţinute în condiţii de repaus alimentar. Administrarea nilotinib la 30 minute sau 2 ore după consumul de alimente a avut ca efect creşterea biodisponibilităţii nilotinibului cu 29% sau, respectiv, 15% (vezi pct. 4.2, 4.4 şi 4.5).

Absorbţia nilotinibului (biodisponibilitate relativă) poate fi redusă cu aproximativ 48% şi 22% la pacienţii cu gastrectomie totală, respectiv parţială.

Distribuţie

Raportul concentraţiilor din sânge faţă de cele din plasmă ale nilotinibului este de 0,71. Conform studiilor *in vitro*, legarea de proteinele plasmatice se face în proporţie de aproximativ 98%.

Metabolizare

Principalele căi de metabolizare identificate la subiecţii sănătoşi sunt oxidarea şi hidroxilarea. Nilotinibul este principalul compus circulant decelat în ser. Niciunul dintre metaboliţi nu contribuie la activitatea farmacologică a nilotinibului. Nilotinibul este metabolizat, în principal, de către CYP3A4 şi, posibil, în mai mică măsură, de către CYP2C8.

Eliminare

După administrarea la subiecţii sănătoşi a unei doze de nilotinib marcat radioactiv, peste 90% din doza administrată s‑a eliminat în decurs de 7 zile, în principal în materiile fecale (94% din doza administrată). Medicamentul sub formă nemetabolizată a constituit 69% din doza eliminată.

Timpul aparent de înjumătăţire plasmatică prin eliminare estimat conform profilului farmacocinetic al dozelor multiple în cazul administrării zilnice a fost de aproximativ 17 ore. Variabilitatea de la un pacient la altul a parametrilor farmacocinetici ai nilotinibului a fost de amploare moderată până la înaltă.

Liniaritate/Non‑liniaritate

Expunerea la nilotinib la starea de echilibru a fost dependentă de doză, în cazul administrării zilnice a dozelor unice mai mari de 400 mg creşterile expunerii sistemice fiind mai puţin decât proporţionale cu doza administrată. În cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi, la starea de echilibru, expunerea sistemică zilnică la nilotinib a fost cu 35% mai mare decât cea determinată de administrarea zilnică a dozei unice de 800 mg. Expunerea sistemică (ASC) la nilotinib, la starea de echilibru, la un nivel de dozare de 400 mg de două ori pe zi a fost cu aproximativ 13,4% mai mare decât la un nivel de dozare de 300 mg de două ori pe zi. Concentraţiile medii şi maxime de nilotinib într‑un interval de 12 luni au fost cu aproximativ 15,7% şi 14,8% mai mari decât după administrarea dozelor de 400 mg de două ori pe zi în comparaţie cu 300 mg de două ori pe zi. Nu a existat nicio creştere relevantă a expunerii la nilotinib în cazul creşterii dozei de la 400 mg de două ori pe zi la 600 mg de două ori pe zi.

Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru s‑au obţinut în principal în ziua 8. Creşterea expunerii serice la nilotinib dintre cea determinată de prima doză administrată şi cea observată la starea de echilibru a fost de aproximativ 2 ori în cazul administrării zilnice în doză unică şi de 3,8 ori în cazul administrării de două ori pe zi.

Studii de biodisponibiliate/bioechivalenţă

S-a arătat că administrarea unei doze unice de 400 mg nilotinib, utilizându-se 2 capsule a 200 mg, cu

dizolvarea conţinutului fiecărei capsule într-o linguriţă de suc gros de mere, este bioechivalentă cu

administrarea unei doze unice de 2 capsule intacte de 200 mg.

Copii și adolescenți

În urma administrării nilotinib la pacienții copii și adolescenți la o doză de 230 mg/m2 de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropriată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg), expunerea la starea de echilibru și clearance‑ul nilotinibului au fost similare (mai puțin de duble) cu cele la pacienții adulți tratați cu 400 mg de două ori pe zi. Expunerea farmacocinetică a nilotinibului după administrarea de doze unice sau multiple a părut comparabilă la pacienții copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 10 ani și ≥10 ani și sub 18 ani.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Nilotinibul a fost evaluat în studii de siguranţă farmacologică, toxicitate după dozelor repetate, genotoxicitate, toxicitate asupra funcţiei de reproducere, fototoxicitate şi carcinogeneză (la șobolan și șoarece).

Studii privind farmacologia de siguranță

Nilotinibul nu a determinat efecte asupra SNC sau asupra funcţiei respiratorii. Studiile *in vitro* de siguranţă cardiacă au demonstrat semnalarea încă din faza preclinică a prelungirii intervalului QT, pe baza blocării de către nilotinib a curenţilor hERG şi a prelungirii duratei potenţialului de acţiune în cadrul modelului de studiu cu inimă de iepure izolată. Nu s‑au observat efecte în cazul determinărilor ECG la câinii şi maimuţele cărora li s‑a administrat tratament timp de până la 39 săptămâni sau într‑un studiu special de telemetrie efectuat la câini.

Studii privind toxicitatea la doze repetate

Studiile de toxicitate cu administrarea de dozele repetate efectuate la câini, pe durata a până la 4 săptămâni, şi la maimuţele macac (*Cynomolgus*), pe durata a până la 9 luni, au indicat ficatul ca principalul organ ţintă a toxicităţii determinate de nilotinib. Modificările au inclus intensificarea activităţii alanin‑aminotransferazei şi a fosfatazei alcaline şi aspecte histopatologice (în principal hiperplazia/hipertrofia celulelor sinusoidale sau celulelor Kupffer, hiperplazia ductelor biliare şi fibroză periportală). În general, modificările biochimice au fost reversibile în totalitate după o perioadă de întrerupere a administrării de patru săptămâni, în timp ce modificările histologice s‑au dovedit a fi parţial reversibile. Expunerile determinate de cele mai mici doze după administrarea cărora s‑au putut observa efectele hepatice au fost mai mici decât expunerea observată la om după administrarea dozei de 800 mg/zi. La şoarecii sau şobolanii la care sa administrat tratament timp de până la 26 săptămâni s‑au observat doar modificări hepatice minore. La şobolani, câini şi maimuţe s‑au observat creşteri de regulă reversibile ale colesterolemiei.

Studii de genotoxicitate

Studiile de genotoxicitate efectuate *in vitro* la modele de studiu bacteriene precum şi cele efectuate *in vitro* şi *in vivo* la modele de studiu de mamifere, cu sau fără activare metabolică, nu au evidenţiat niciun semn care să demonstreze potenţialul nilotinibului de determinare a mutagenezei.

Studii de carcinogenitate

În cadrul unui studiu de carcinogeneză la şobolan, cu durata de 2 ani, organul ţintă principal afectat de leziuni non‑neoplazice a fost uterul (dilatare, ectazie vasculară, hiperplazie celulelor endoteliale, inflamare şi/sau hiperplazie epitelială). Nu au existat dovezi de carcinogeneză la administrarea nilotinib în doze de 5, 15 şi 40 mg/kg şi zi. Expunerile (din punctul de vedere al ASC) la cel mai ridicat nivel al dozei au reprezentat aproximativ 2 până la 3 ori expunerea zilnică la stare de echilibru la om (pe baza ASC) la nilotinib administrat în doză de 800 mg/zi.

Într‑un studiu privind carcinogenza, la șoarece Tg.rasH2, cu durata de 26 săptămâni, în care nilotinib a fost administrat în doze de 30, 100 și 300 mg/kg și zi, au fost detectate papiloame/carcinoame cutanate la administrarea dozei de 300 mg/kg, reprezentând aproximativ de 30 până la 40 ori (pe baza ASC) nivelul de expunere umană la doza maximă aprobată de 800 mg/zi (administrată în doze de 400 mg de două ori pe zi). Nivelul la care nu s‑au observat efecte pentru leziunile neoplazice cutanate a fost de 100 mg/kg și zi, reprezentând aproximativ de 10 până la 20 ori nivelul de expunere umană la doza maximă aprobată de 800 mg/zi (administrată în doze de 400 mg de două ori pe zi). Organele principale țintă pentru leziunie non‑neoplazice au fost pielea (hiperplazie epitelială), creșterea dinților (degenerare/atrofie a smalţului incisivilor superiori și inflamația gingiilor/epiteliului odontogenic al incisivilor) și timusul (incidență crescută și/sau scăderea gravă a numărului de limfocite).

Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și studii de fertilitate

Nilotinibul nu determină efecte teratogene, dar a determinat embrio şi fetotoxicitate în cazul administrării dozelor care au determinat, de asemenea, maternotoxicitate. Atât în studiile de fertilitate, în care s‑a administrat tratament atât masculilor cât şi femelelor, cât şi în studiile de embriotoxicitate, în care s‑a administrat tratament femelelor, s‑a observat creşterea incidenţei avorturilor post‑nidare. În studiile de embriotoxicitate efectuate la şobolani s‑au observat embrio‑letalitate şi afectare fetală (în principal greutate fetală scăzută, fuziune prematură a oaselor faciale (fuziune între mandibulă şi zigomatic), anomalii viscerale şi scheletice), iar în cele efectuate la iepuri s‑au observat creşterea incidenţei resorbţiei fetale şi anomalii scheletice. În cadrul unui studiu privind dezvoltarea pre‑ şi postnatală la şobolani, expunerea maternă la nilotinib a determinat reducerea greutăţii corporale a puilor asociată cu modificări ale parametrilor de dezvoltare fizică, precum şi indici reduşi de împerechere şi fertilitate la pui. Expunerea la nilotinib a femelelor, cuprinsă în intervalul valorilor la care nu se observă reacţii adverse, a fost, în general, mai mică sau egală cu cea observată la om în cazul administrării dozei de 800 mg/zi.

Nu au fost observate efecte asupra numărului de spermatozoizi/motilitate sau asupra fertilității la șobolani masculi și femele până la cea mai mare doză testată, aproximativ de 5 ori doza recomandată la om.

Studii la animalele tinere

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea juvenilă, nilotinib a fost administrat prin gavaj oral la puii de şobolani din prima săptămână post‑partum până la vârsta de tânăr adult (ziua 70 post‑partum) la doze de 2, 6 şi 20 mg/kg şi zi. Pe lângă parametrii standard ai studiului, au fost efectuate evaluări ale reperelor de dezvoltare, efecte asupra SNC, împerecherii şi fertilităţii. Pe baza unei scăderi în greutate la ambele sexe şi a unei separări întârziate a prepuţului la masculi (care poate fi asociată cu scăderea în greutate), valoarea la care nu se observă reacţii adverse la şobolanii tineri a fost considerată a fi cea de 6 mg/kg şi zi. Puii nu au prezentat o sensibilitate crescută la nilotinib faţă de adulţi. În plus, profilul de toxicitate la puii de şobolani a fost comparabil cu cel observat la şobolanii adulţi.

Studii de fototoxicitate

S‑a dovedit că nilotinibul absoarbe radiaţiile luminoase din spectrul UV‑B şi UV‑A, se distribuie la nivelul pielii şi că, *in vitro*, posedă potenţial fototoxic, dar, *in vivo*, nu s‑a observat astfel de efect. De aceea, se consideră că riscul ca nilotinibul să determine fotosensibilizare la pacienţi este foarte mic.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat

Crospovidonă

Polisorbat 80

Aluminometasilicat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Nilotinib Accord 50 mg și 150 mg capsule

*Învelișul capsulei*

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Nilotinib Accord 200 mg capsule

*Învelișul capsulei*

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Nilotinib Accord 50 mg și 150 mg capsule

*Cerneală pentru inscripționare*

Șelac

Oxid negru de fer (E172)

Propilen glicol

Hidroxid de potasiu

Nilotinib Accord 200 mg capsule

*Cerneală de inscripţionare*

Șelac

Propilen glicol

Hidroxid de sodiu

Dioxid de titan (E171)

Roșu allura AC

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Nilotinib Accord este disponibil în următoarele dimensiuni de ambalaje:

Nilotinib Accord 50 mg capsule

Blistere din PVC‑PVDC/Al sau blistere din PVC‑PVDC/Al perforate cu doză unitară.

* Ambalaje cu doze unitare conținând 40 de capsule (5 blistere, fiecare conținând 8 capsule) sau blistere perforate cu doză unitară de 40 x 1 capsule (5 blistere, fiecare conținând 8 capsule)
* Ambalaje multiple conținând 120 (3 ambalaje a câte 40) de capsule sau 120 x 1 capsule (3 pachete a câte 40 x 1 capsule)

Nilotinib Accord 150 mg și 200 mg capsule

Blistere din PVC‑PVDC/Al sau blistere din PVC‑PVDC/Al perforate cu doză unitară.

* Ambalaje cu doze unitare conținând 28 de capsule (4 blistere, fiecare conținând 7 capsule sau 2 blistere, fiecare conţinând 14 capsule sau 7 blistere zilnice, fiecare conţinând 4 capsule) sau 40 capsule (5 blistere, fiecare conţinând 8 capsule) sau blistere perforate cu doză unitară de 28 × 1 capsule (4 blistere, fiecare conţinând 7 capsule sau 2 blistere, fiecare conţinând 14 capsule sau 7 blistere zilnice, fiecare conţinând 4 capsule) sau 40 × 1 capsule (5 blistere, fiecare conţinând 8 capsule).
* Ambalaje multiple conținând 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule, 120 (3 ambalaje a câte 40) capsule sau 392 (14 ambalaje a câte 28) capsule sau blistere perforate cu doză unitară de 112 × 1 (4 ambalaje a câte 28 × 1) capsule, 120 × 1 (3 ambalaje a câte 40 × 1) capsule sau 392 × 1 (14 ambalaje a câte 28 × 1) capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

50 mg capsule tari

EU/1/24/1845/001 40 capsule

EU/1/24/1845/002 40 x 1 capsule (doză unitară)

EU/1/24/1845/003 120 (3 x 40) capsule (ambalaj multiplu)

EU/1/24/1845/004 120 (3 x 40 x 1) capsule (unit dose) (ambalaj multiplu)

150 mg capsule tari

EU/1/24/1845/005 28 capsule

EU/1/24/1845/006 28 x 1 capsule (doză unitară)

EU/1/24/1845/007 40 capsule

EU/1/24/1845/008 40 x 1 capsule (doză unitară)

EU/1/24/1845/009 112 (4 x 28) capsule (ambalaj multiplu)

EU/1/24/1845/010 120 (3 x 40) capsule (ambalaj multiplu)

EU/1/24/1845/011 392 (14 x 28) capsule (ambalaj multiplu)

EU/1/24/1845/012 112 (4 x 28 x 1) capsule (doză unitară) (ambalaj multiplu)

EU/1/24/1845/013 120 (3 x 40 x 1) capsule (doză unitară) (ambalaj multiplu)

EU/1/24/1845/014 392 (14 x 28 x 1) capsule (doză unitară) (ambalaj multiplu)

200 mg capsule tari

EU/1/24/1845/015 28 capsule

EU/1/24/1845/016 28 x 1 capsule (doză unitară)

EU/1/24/1845/017 40 capsule

EU/1/24/1845/018 40 x 1 capsule (doză unitară)

EU/1/24/1845/019 112 (4 x 28) capsule (ambalaj multiplu)

EU/1/24/1845/020 120 (3 x 40) capsule (ambalaj multiplu)

EU/1/24/1845/021 392 (14 x 28) capsule (ambalaj multiplu)

EU/1/24/1845/022 112 (4 x 28 x 1) capsule (doză unitară) (ambalaj multiplu)

EU/1/24/1845/023 120 (3 x 40 x 1) capsule (doză unitară) (ambalaj multiplu)

EU/1/24/1845/024 392 (14 x 28 x 1) capsule (doză unitară) (ambalaj multiplu)

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 22 august 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site‑ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele şi adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

Barcelona, 08040, Spania

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.

Ul. Lutomierska 50, 95-200,

Pabianice, Polonia

APIS Labor GmbH

Resslstraβe 9

9065 Ebenthal in Kärnten, Austria

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Accord Healthcare single member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

Grecia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

1. **ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD),menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele*.*

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR‑ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR‑ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilotinib Accord 50 mg capsule

nilotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

O capsulă conţine nilotinib 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză – vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Capsule

40 de capsule

40 x 1 capsule.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1845/001

EU/1/24/1845/002

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Nilotinib Accord 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC ‑ COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC ‑ DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ (AMBALAJ MULTIPLU CU 120 DE CAPSULE – CU CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilotinib Accord 50 mg capsule

nilotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

O capsulă conţine nilotinib 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză – vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Capsule

Ambalaj multiplu: 120 (3 ambalaje a câte 40) de capsule.

120 × 1 (3 ambalaje de 40 × 1) capsule.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1845/003

EU/1/24/1845/004

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Nilotinib Accord 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC ‑ COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC ‑ DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ CU AMBALAJE MULTIPLE, FĂRĂ CHENAR ALBASTRU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilotinib Accord 50 mg capsule

nilotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

O capsulă conţine nilotinib 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză – vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Capsule

40 de capsule. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

40 × 1 capsule. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1845/003

EU/1/24/1845/004

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Nilotinib Accord 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC ‑ COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC ‑ DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilotinib Accord 50 mg capsule

nilotinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Administrare orală

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilotinib Accord 150 mg capsule

nilotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

O capsulă conţine nilotinib 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză – vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Capsule

28 de capsule

40 de capsule

28 x 1 capsule

40 x 1 capsule

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1845/005

EU/1/24/1845/007

EU/1/24/1845/006

EU/1/24/1845/008

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Nilotinib Accord 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC ‑ COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC ‑ DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ CU AMBALAJE MULTIPLE (CU CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilotinib Accord 150 mg capsule

nilotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

O capsulă conține 150 mg nilotinib.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză – vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Capsule

Ambalaj multiplu: 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule.

120 (3 ambalaje a câte 40) capsule

392 (14 ambalaje a câte 28) capsule.

112 × 1 (4 ambalaje a câte 28 × 1) capsule.

120 × 1 (3 ambalaje a câte 40 × 1) capsule

392 × 1 (14 ambalaje a câte 28 × 1) capsule

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Nilotinib Accord 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC ‑ COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC ‑ DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIIARĂ CU AMBALAJE MULTIPLE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilotinib Accord 150 mg capsule

nilotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

O capsulă conţine nilotinib 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză – vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Capsule

28 de capsule. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

40 de capsule. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

28 × 1 capsule. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

40 × 1 capsule. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Nilotinib Accord 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC ‑ COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC ‑ DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilotinib Accord 150 mg capsule

nilotinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Administrare orală

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilotinib Accord 200 mg capsule

nilotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

O capsulă conţine nilotinib 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză și roșu allura AC – vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Capsule

28 capsule

40 capsule

28 × 1 capsule

40 × 1 capsule

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1845/015

EU/1/24/1845/017

EU/1/24/1845/016

EU/1/24/1845/018

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Nilotinib Accord 200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC ‑ COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC ‑ DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ CU AMBALAJE MULTIPLE (CU CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilotinib Accord 200 mg capsule

nilotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

O capsulă conţine nilotinib 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză și roșu allura AC – vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Capsule

Ambalaj multiplu: 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule.

120 (3 ambalaje a câte 40) capsule

392 (14 ambalaje a câte 28) capsule.

112 × 1 (4 ambalaje a câte 28 × 1) capsule.

120 × 1 (3 ambalaje a câte 40 × 1) capsule

392 × 1 (14 ambalaje a câte 28 × 1) capsule

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Nilotinib Accord 200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC ‑ COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC ‑ DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIIARĂ CU AMBALAJE MULTIPLE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilotinib Accord 200 mg capsule

nilotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

O capsulă conţine nilotinib 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză, roșu allura AC – vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Capsule

28 de capsule. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

40 de capsule. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

28 × 1 capsule. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

40 × 1 capsule. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Nilotinib Accord 200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC ‑ COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC ‑ DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nilotinib Accord 200 mg capsule

nilotinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Administrare orală

**B. PROSPECTUL**

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Nilotinib Accord 50 mg capsule**

**Nilotinib Accord 150 mg capsule**

**Nilotinib Accord 200 mg capsule**

nilotinib

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S‑ar putea să fie necesar să‑l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să‑l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Nilotinib Accord şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Nilotinib Accord

3. Cum să luaţi Nilotinib Accord

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Nilotinib Accord

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Nilotinib Accord şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Nilotinib Accord**

Nilotinib Accord este un medicament care conţine o substanţă activă numită nilotinib.

**Pentru ce se utilizează Nilotinib Accord**

Nilotinib Accord se utilizează pentru a trata un tip de leucemie numit leucemie granulocitară cronică cu cromozom Philadelphia (LGC Ph+). LGC este o formă de cancer al sângelui care determină corpul dumneavoastră să producă prea multe celule sanguine albe anormale.

Nilotinib Accord se utilizează la pacienţi adulţi şi copii şi adolescenţi cu LGC recent diagosticată sau la pacienţii cu LGC la care nu se mai obţine beneficiu terapeutic pe baza tratamentului anterior care a inclus imatinib. De asemenea, acesta se utilizează şi la pacienţii adulţi şi copii şi adolescenţi care au prezentat reacţii adverse grave determinate de tratamentul anterior şi pe care nu îl mai pot continua.

**Cum acţionează Nilotinib Accord**

La pacienţii cu LGC, o modificare produsă la nivelul ADN‑ului (materialului genetic) declanşează un semnal care determină organismul să producă celule sanguine albe anormale. Nilotinib Accord blochează acest semnal şi, prin urmare, se opreşte producerea acestor celule.

**Urmărirea în timpul tratamentului cu Nilotinib Accord**

În timpul tratamentului se vor efectua cu regularitate teste, inclusiv teste sanguine. Aceste teste vor urmări:

- cantitatea de celule sanguine (celule sanguine albe, celule sanguine roşii şi plachete sanguine) din corp pentru a vedea cum este tolerat Nilotinib Accord.

- funcțiile pancreasului și ficatului pentru a vedea cum este tolerat Nilotinib Accord.

- electroliţii din organism (potasiu, magneziu). Aceştia sunt importanţi în funcţionarea inimii.

- nivelul de zahăr și grăsimi din sânge.

De asemenea, se va verifica ritmul inimii cu ajutorul unui dispozitiv care măsoară activitatea electrică de la nivelul inimii (un test numit „EKG”).

Medicul dumneavoastră va evalua regulat tratamentul dumneavoastră și va decide dacă trebuie să continuați să luați Nilotinib Accord. Dacă vi se spune să întrerupeți tratamentul cu acest medicament, medicul dumneavoastră va continua să vă monitorizeze LGC și vă poate recomanda să reîncepeți să luați Nilotinib Accord dacă boala dumneavoastră indică faptul că acest lucru este necesar.

Dacă aveţi întrebări despre felul în care acţionează Nilotinib Accord sau de ce a fost prescris pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră, întrebaţi‑l pe medicul dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Nilotinib Accord**

Urmaţi cu atenţie toate instrucţiunile medicului dumneavoastră. Acestea pot fi diferite de informaţiile generale conţinute în acest prospect.

**Nu luaţi Nilotinib Accord**

- dacă sunteţi alergic la nilotinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă credeţi că puteţi fi alergic, spuneţi medicului dumneavoastră, **înainte să luaţi Nilotinib Accord.**

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Nilotinib Accord, adresaţi‑vămedicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aţi suferit evenimente cardiovasculare anterioare, cum sunt infarct miocardic, durere în piept (angină), probleme cu circulaţia sângelui la nivelul creierului (accident vascular cerebral) sau probleme cu circulaţia sângelui la nivelul picioarelor (claudicaţie) sau dacă prezentaţi factori de risc care favorizează apariţia bolii cardiovasculare, cum sunt tensiune arterială mare (hipertensiune arterială), diabet sau probleme cu nivelul de grăsimi din sângele dumneavoastră (tulburări lipidice).

- dacă aveţi o **tulburare cardiacă**, cum ar fi un semnal electric anormal numit „prelungirea intervalului QT”.

- dacă urmaţi **tratament cu medicamente** care scad concentrația de colesterol din sângele dumneavoastră (statine), sau afectează ritmul cardiac (antiaritmice) sau ficatul (vezi pct. **Nilotinib Accord împreună cu alte** **medicamente**).

- dacă suferiţi de lipsă de potasiu sau magneziu.

- dacă aveţi o tulburare hepatică sau pancreatică.

* dacă prezentaţi simptome cum sunt învineţire uşoară, stare de oboseală sau scurtare a respiraţiei sau aţi prezentat infecţii repetate.
* dacă v‑a fost efectuată o intervenţie chirurgicală care a implicat scoaterea întregului stomac (gastrectomie totală).
* dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Nilotinib Accord poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vă aflaţi în oricare dintre categoriile menţionate, spuneţi medicului dumneavoastră.

În timpul tratamentului cu Nilotinib Accord

- dacă în timp ce luaţi acest medicament leşinaţi (vă pierdeţi conştienţa) sau aveţi bătăi neregulate ale inimii, **spuneţi imediat medicului dumneavoastră** pentru că acesta poate fi un semn al unei afecţiuni cardiace grave. Prelungirea intervalului QT sau bătăile neregulate ale inimii pot duce la moarte subită. Au fost raportate cazuri mai puţin frecvente de moarte subită la pacienţii care iau Nilotinib Accord.

- dacă prezentaţi palpitaţii bruşte ale inimii, slăbiciune severă a muşchilor sau paralizie, convulsii sau modificări bruşte ale modului de gândire sau ale nivelului de alertă, **spuneţi imediat medicului dumneavoastră** deoarece acestea pot fi un semn al cedării rapide a celulelor canceroase, numite sindromul lizei tumorale. Au fost raportate cazuri rare de sindrom al lizei tumorale la pacienţii trataţi cu Nilotinib Accord.

* dacă prezentaţi durere sau disconfort în piept, senzaţie de amorţeală sau slăbiciune, probleme la mers sau vorbire, durere, modificări de culoare sau senzaţie de răceală la nivelul unui membru, **spuneţi imediat medicului dumneavoastră** deoareceacestea pot fi semne ale unui eveniment cardiovascular. Evenimentele cardiovasculare grave, inclusiv probleme cu circulaţia sângelui spre picioare (boală arterială periferică ocluzivă), boală cardiacă ischemică şi probleme cu circulaţia sângelui spre creier (boală cerebrovasculară ischemică) au fost raportate la pacienţii care iau Nilotinib Accord. Medicul dumneavoastră trebuie să evalueze nivelul de grăsimi (lipide) şi zahăr din sângele dumneavoastră înainte de începerea tratamentului cu Nilotinib Accord şi în timpul acestuia.

- dacă prezentaţi umflare la nivelul labei piciorului sau mâinilor, umflare generalizată sau luare rapidă în greutate, spuneţi medicului dumneavoastră deoarece acestea pot fi semne ale retenţiei lichidiene severe. La pacienţii trataţi cu Nilotinib Accord, au fost raportate cazuri mai puţin frecvente de retenţie lichidiană.

Dacă sunteți părintele unui copil tratat cu Nilotinib Accord, spuneți medicului dacă oricare dintre condițiile de mai sus se potrivește copilului dumneavoastră.

**Copii și adolescenți**

Nilotinib Accord este un tratament pentru copii și adolescenți cu LGC. Nu există experiență privind utilizarea acestui medicamwnt la copii cu vârsta sub 2 ani. Nu există experiență privind utilizarea Nilotinib Accord la copiii recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și există experiență limitată la pacienții cu vârsta sub 6 ani care nu mai au beneficii în urma tratamentului anterior administrat pentru tratarea LGC.

Unii copii și adolescenți care utilizează Nilotinib Accord pot prezenta o creștere mai lentă decât creșterea normală. Medicul le va monitoriza creșterea la momentul vizitelor regulate.

**Nilotinib Accord împreună cu alte** **medicamente**

Nilotinib Accord poate să interfereze cu alte medicamente.

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s‑ar putea să luaţi orice alte medicamente. În această categorie sunt incluse îndeosebi:

* antiaritmice – utilizate pentru tratamentul bătăilor cardiace neregulate;
* clorochină, halofantrină, claritromicină, haloperidol, metadonă, moxifloxacină – medicamente care pot să determine reacţii adverse care afectează activitatea electrică a inimii;
* ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină – utilizate pentru tratamentul infecţiilor;
* ritonavir – un medicament anti‑HIV care face parte din clasa „antiproteazelor” utilizate în tratamentul infecţiei cu HIV;
* carbamazepină, fenobarbital, fenitoină – utilizate pentru tratamentul epilepsiei;
* rifampicină – utilizat pentru tratamentul tuberculozei;
* sunătoare – plantă conţinută în unele preparate utilizate pentru tratamentul depresiei şi a altor afecţiuni (cunoscută, de asemenea, sub denumirea de *Hypericum perforatum*);
* midazolam – utilizat pentru ameliorarea anxietăţii înainte de intervenţiile chirurgicale;
* alfentanil şi fentanil – utilizate pentru tratarea durerii şi ca sedativ înaintea sau în timpul operaţiilor chirurgicale sau al procedurilor medicale;
* ciclosporină, sirolimus şi tacrolimus – medicamente care suprimă capacitatea de “autoapărare” a organismului şi de combatere a infecţiilor şi care sunt, de obicei, utilizate pentru a preveni respingerea organelor transplantate, cum sunt ficatul, inima şi rinichii;
* dihidroergotamină şi ergotamină – utilizate pentru a trata demenţa;
* lovastatin, simvastatin – utilizate pentru a trata valorile mari de grăsimi din sânge;
* warfarină – utilizat pentru tratamentul tulburărilor coagulării sângelui (cum ar fi formarea cheagurilor de sânge sau a trombozelor);
* astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, chinidină, bepridil sau alcaloizi din secară cornută (ergotamină, dihidroergotamină).

Aceste medicamente nu trebuie utilizate în timp ce urmaţi tratament cu Nilotinib Accord. Dacă luaţi oricare dintre aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente echivalente în locul acestora.

Dacă luați o statină (un tip de medicament care scade concentrația de colesterol din sângele dumneavoastră), adresați‑vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Dacă este utilizat cu anumite statine, Nilotinib Accord poate crește riscul apariției problemelor musculare asociate administrării statinelor, care, în situații rare, pot duce la deteriorarea severă a mușchilor (rabdomioliză), ceea ce duce la afectarea rinichilor.

Suplimentar, spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Nilotinib Accord dacă luaţi orice antiacide, adică medicamente împotriva arsurilor în capul pieptului. Aceste medicamente trebuie luate separat de Nilotinib Accord:

- blocanţi H2, care scad producţia de acid din stomac. Blocanţii H2 trebuie luaţi cu aproximativ 10 ore înainte de a lua Nilotinib Accord şi cu aproximativ 2 ore după aceasta;

- medicamente antiacide, cum sunt cele care conţin hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu şi simeticonă, care neutralizează aciditatea mare din stomac. Aceste medicamente antiacide trebuie luate cu aproximativ 2 ore înainte de a lua Nilotinib Accord sau cu aproximativ 2 ore după aceasta.

De asemenea, **dacă luaţi deja Nilotinib Accord**, trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă urmează să vi se prescrie un medicament nou pe care nu l‑aţi mai luat înainte în timpul tratamentului cu Nilotinib Accord.

**Nilotinib Accord împreună cu alimente şi băuturi**

**Nu luaţi Nilotinib Accord cu alimente.** Alimentele pot creşte absorbţia Nilotinib Accord şi, prin urmare, pot creşte cantitatea de Nilotinib Accord din sânge, posibil la un nivel periculos. Nu trebuie să beţi suc de grepfrut sau să mâncaţi grepfrut. Acesta poate determina creşterea cantităţii de Nilotinib Accord din sânge, până la atingerea unor concentraţii periculoase.

**Sarcina şi alăptarea**

* **Nu se recomandă utilizarea Nilotinib Accord în timpul sarcinii**, decât dacă este neapărat necesar. Dacă sunteţi gravidă sau credeţi că puteţi fi, spuneţi medicului dumneavoastră care va discuta cu dumneavoastră dacă puteţi lua acest medicament în timpul sarcinii.
* **Femeile care pot să rămână gravide** sunt sfătuite să utilizeze metode contraceptive foarte eficace în timpul tratamentului şi timp de până la două săptămâni după finalizarea tratamentului.
* **Nu se recomandă alăptarea** în timpul tratamentului cu Nilotinib Accord și timp de două săptămâni de la administrarea ultimei doze. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi.

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi‑vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Dacă, după ce aţi luat acest medicament, observaţi apariţia reacţiilor adverse (cum ar fi ameţelile sau tulburările vizuale) care pot să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în condiţii de siguranţă, nu trebuie să efectuaţi aceste activităţi până la dispariţia acestor efecte.

**Nilotinib Accord conţine lactoză (sub formă de monohidrat)**

Acest medicament conţine lactoză (cunoscută, de asemenea, şi sub numele de zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v‑a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să‑l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**Nilotinib Accord conţine sodiu**

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per capsulă, adică practic „fără sodiu”

**Nilotinib Accord conţine potasiu**

Acest medicament conține potasiu, mai puțin de 1 mmol (39 mg) per capsulă, adică practic „fără potasiu”.

**Nilotinib Accord conține roșu allura AC**

Acest medicament conține roșu allura AC, care poate provoca reacții alergice.

**3. Cum să luaţi Nilotinib Accord**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v‑a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Cât Nilotinib Accord trebuie să luaţi**

Utilizare la adulți

* **Pacienți recent diagnosticați cu LGC**: Doza recomandată este de 600 mg pe zi. Această doză este obținută luând două capsule a câte 150 mg de două ori pe zi.
* **Pacienți care nu mai beneficiază de tratamentul anterior pentru LGC:** Doza recomandată este de 800 mg pe zi. Pentru a obţine această doză trebuie să luaţi două capsule de 200 mg de două ori pe zi.

Utilizare la copii și adolescenți

* Doza administrată copilului dumneavoastră va fi în funcție de greutatea corporală și înălțimea acestuia. Medicul va calcula doza corectă și vă va spune care și câte capsule de Nilotinib Accord să administrați copilului dumneavoastră. Doza zilnică totală pe care o administrați copilului dumneavoastră nu trebuie să depășească 800 mg.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică în funcţie de modul în care răspundeţi la tratament.

**Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste** **această vârstă)**

Nilotinib Accord poate fi utilizat la persoane cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă la aceeași doză ca pentru adulți.

**Când trebuie să luaţi Nilotinib Accord**

Luaţi capsulele:

* de două ori pe zi (la interval de aproximativ 12 ore);
* la cel puţin 2 ore după orice consum de alimente;
* apoi aşteptaţi 1 oră înainte să mâncaţi din nou.

Dacă aveţi întrebări despre când trebuie să luaţi acest medicament, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Administrarea Nilotinib Accord în fiecare zi în acelaşi moment al zilei vă va ajuta să vă amintiţi când să luaţi capsulele.

**Cum să luaţi Nilotinib Accord**

* Înghiţiţi capsulele întregi, cu apă.
* Nu consumaţi alimente atunci când luaţi capsulele.
* Nu deschideţi capsulele decât dacă nu le puteţi înghiţi. În acest caz, puteţi dizolva conţinutul fiecărei capsule **într-o singură** linguriţă de suc gros de mere şi luaţi-l imediat. Nu utilizaţi mai mult de o linguriţă de suc gros de mere pentru fiecare capsulă şi nu utilizaţi alt aliment decât sucul de mere.

**Cât timp trebuie să luaţi Nilotinib Accord**

Continuaţi să luaţi Nilotinib Accord în fiecare zi atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră. Acesta este un tratament pe termen îndelungat. Medicul dumneavoastră vă va urmări cu regularitate afecţiunea tratată pentru a verifica dacă medicamentul are efectul dorit.

Medicul dumneavoastră poate avea în vedere întreruperea tratamentului dumneavoastră cu Nilotinib Accord în funcție de criteriile specifice. Dacă aveţi întrebări referitoare la cât timp trebuie să luaţi Nilotinib Accord, adresaţi‑le medicului dumneavoastră.

**Dacă luaţi mai mult Nilotinib Accord decât trebuie**

Dacă aţi luat mai mult decât trebuie din Nilotinib Accord, sau dacă altcineva a luat din greşeală capsulele dumneavoastră, cereţi imediat sfatul unui medic sau mergeţi imediat la spital. Arătaţi ambalajul cu capsule şi acest prospect. Poate fi necesar tratament medical.

**Dacă uitaţi să luaţi Nilotinib Accord**

Dacă aţi uitat să luaţi o doză, luaţi doza următoare aşa cum a fost planificat. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa capsula uitată.

**Dacă încetaţi să luaţi Nilotinib Accord**

Nu încetaţi să luaţi acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră v‑a spus să nu mai luaţi. Întreruperea administrării fără recomandarea medicului dumneavoastră vă pune în categoria de risc de agravare a bolii, ceea ce ar putea avea consecinţe care pun viaţa în pericol. Asiguraţi‑vă că discutaţi cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală şi/sau farmacistul dacă vă gândiţi să întrerupeţi administrarea Nilotinib Accord.

**Dacă medicul dumneavoastră vă recomandă să întrerupeți tratamentul cu Nilotinib Accord**

Medicul dumneavoastră vă va evalua regulat tratamentul, cu ajutorul unui test specific de diagnosticare, și va decide dacă trebuie să continuați să luați acest medicament. Dacă vi se spune să întrerupeți tratamentul cu Nilotinib Accord, medicul dumneavoastră va continua să vă monitorizeze cu atenție LGC înaintea, în timpul și după ce ați întrerupt tratamentul cu Nilotinib Accord și vă poate recomanda reînceperea administrării Nilotinib Accord în cazul în care boala dumneavoastră indică faptul că acest lucru este necesar.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare până la moderate şi, în general, vor dispare după câteva zile sau câteva săptămâni de tratament.

**Unele reacţii adverse pot fi grave.**

* semne de durere musculoscheletală: durere la nivelul articulațiilor și mușchilor
* semne ale unor tulburări cardiace: durere sau disconfort în piept, tensiune arterială mică sau mare, ritm neregulat al bătăilor inimii (rapid sau lent), palpitații (senzație de bătăi rapide ale inimii), leșin, colorare în albastru a buzelor, limbii sau pielii)
* semne ale blocajului unei artere: durere, disconfort, slăbiciune sau crampe la nivelul musculaturii membrelor inferioare, care poate fi cauzată de circulația lentă a sângelui, ulcerații la nivelul picioarelor și brațelor, care se vindecă lent sau deloc, și modificări observabile ale culorii (colorare în albastru sau paloare) sau temperaturii (răcire) la nivelul piciorului afectat, degetelor de la picioare sau de la mâini
* semne ale scăderii activității glandei tiroide: creștere în greutate, oboseală, cădere a părului, slăbiciune musculară, senzație de rece
* semne ale creșterii activității glandei tiroide: bătăi rapide ale inimii, ochi ieșiți din orbite, scădere în greutate, umflare a părții din față a gâtului
* semne ale unor tulburări renale sau urinare: sete, uscare a pielii, iritabilitate, urină închisă la culoare, volum scăzut de urină, dificultate sau durere la urinare, senzație de nevoie exagerată de a urina, sânge în urină, culoare anormală a urinei
* semne ale unui nivel crescut al zahărului în sânge: senzație excesivă de sete, volum crescut de urină, apetit alimentar crescut, însoțit de pierdere în greutate, oboseală
* semne de vertij: amețeală sau senzație de învârtire
* semne ale pancreatitei: durere abdominală severă în partea superioară a abdomenului (centru sau stânga
* semne ale unor tulburări ale pielii: umflături roșii, dureroase, durere la nivelul pielii, descuamare sau vezicule
* semne ale reținerii apei: creștere rapidă în greutate, umflare a mâinilor, gleznelor, picioarelor sau feței
* semne ale durerii de cap de tip migrenă: durere de cap severă, deseori însoțită de greață, vărsături și sensibilitate la lumină
* semne ale unor tulburări la nivelul sângelui: febră, apariția de vânătăi cu ușurință sau sângerare inexplicabilă, infecții severe sau frecvente, slăbiciune inexplicabilă
* semne ale apariției cheagurilor de sânge la nivelul unei vene: umflare și durere într‑o parte a corpului
* semne ale unor tulburări ale sistemului nervos: slăbiciune sau paralizie a membrelor sau feței, dificultate de vorbire, durere de cap severă, vederea, simțirea sau auzirea unor lucruri care nu există, modificări ale vederii, pierdere a conștienței, confuzie, dezorientare, tremurături, senzație de furnicături, durere sau amorțeală la nivelul degetelor de la mâini și picioare
* semne ale unor tulburări la nivelul plămânilor: dificultate la respirație sau durere la respirație, tuse, respirație șuierătoare, cu sau fără febră, umflare a labelor picioarelor sau picioarelor
* semne ale unor tulburări gastrointestinale: durere abdominală, greață, vărsături cu sânge, scaune negre sau cu sânge, constipație, arsuri în capul pieptului, reflux de acid gastric, abdomen balonat
* semne ale unor tulburări ale funcției ficatului: îngălbenire a pielii și ochilor, greață, pierdere a poftei de mâncare, urină închisă la culoare
* semne ale unei infecții la nivelul ficatului: recurență (reactivarea infecției cu hepatita B)
* semne ale unor tulburări oculare: tulburări de vedere, care includ vedere încețoșată, vedere dublă sau perceperea unor fulgerări, acuitate vizuală scăzută sau pierdere a vederii, sânge la nivelul ochilor, sensibilitate crescută a ochilor la lumină, durere oculară, înroșire, mâncărime sau iritație, ochi uscați, umflare sau mâncărime la nivelul pleoapelor
* semne ale dezechilibrului electrolitic: greață, scurtare a respirației, bătăi neregulate ale inimii, urină tulbure, oboseală și/sau disconfort la nivelul articulațiilor, asociat cu rezultate anormale ale analizelor de sânge (cum sunt valori crescute ale potasiului, acidului uric și fosforului și valori scăzute ale calciului)

Adresați‑vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile de mai sus.

**Unele reacţii adverse sunt foarte frecvente** (pot afecta peste 1 din 10 de pacienţi)

* diaree
* durere de cap
* lipsă de energie
* durere musculară
* mâncărime, erupţie trecătoare pe piele
* greaţă
* constipație
* vărsături
* căderea părului
* durere musculo‑scheletică, dureri la nivelul membrelor, durere de oase și durere la nivelul coloanei vertebrale la întreruperea tratamentului cu Nilotinib Accord
* încetinire a creșterii la copii și adolescenți
* infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, inclusiv durere în gât și secreții nazale și nas înfundat, strănut
* număr scăzut al celulelor din sânge (hematii, trombocite) sau valoare redusă a hemoglobinei
* valoare crescută a lipazemiei (funcția pancreasului)
* valoare crescută a bilirubinemiei (funcția ficatului)
* valoare crescută a alanin aminotransferazelor (enzime de la nivelul ficatului)

**Unele reacţii adverse sunt frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 pacienţi)

* pneumonie
* durere abdominală, disconfort stomacal după masă, flatulență, balonare sau umflare abdominală
* durere osoasă, spasme musculare
* durere (inclusiv durere la nivelul gâtului)
* piele uscată, acnee, scădere a sensibilităţii pielii
* scădere sau creştere în greutate
* insomnie, depresie, anxietate
* transpiraţii nocturne, transpiraţie excesivă
* stare generală de rău
* sângerare nazală
* semne de gută: articulații dureroase și umflate
* incapacitatea de a obține sau păstra o erecție
* simptome similare gripei
* durere în gât
* bronșită
* durere la nvielul urechilor, perceperea de zgomote în urechi (de exemplu, țiuit, bâzâit) care nu au sursă externă (numite și tinitus)
* hemoroizi
* menstruații abundente
* mâncărime la nivelul foliculilor de păr
* candidoză orală sau vaginală
* semne ale conjunctivitei: secreție din ochi, cu mâncărime, înroșire și umflare
* iritație la nivelul ochilor, înroșire la nivelul ochilor
* semne ale hipertensiunii arteriale: tensiune arterială mare, durere de cap, amețeli
* înroșire
* semne ale unei boli arteriale periferice ocluzive: durere, disconfort, slăbiciune sau crampe la nivelul musculaturii picioarelor, care poate fi cauzată de fluxul scăzut de sânge, ulcerații la nivelul picioarelor sau brațelor care se vindecă greu sau deloc și schimbări observabile ale culorii (colorare în albastru sau paloare) sau temperaturii (răcire) la nivelul picioarelor sau brațelor (semne posibile ale unei artere blocate la nivelul piciorului afectat, brațului, degetelor de la picioare sau mâini)
* scurtare a respirației (numită și dispnee)
* ulcerații la nivelul gurii, cu inflamație a gingiilor (numită și stomatită)
* valori crescute ale amilazei în sânge (funcția pancreasului)
* valori crescute ale creatininei în sânge (funcția rinichilor)
* valori crescute ale fosfatazei alkaline sau creatin fosfokinazei
* valori crescute ale aspartat aminotransferazelor (enzime ale ficatului)
* valori crescute ale gama glutamiltransferazelor (enzime renale)
* semne ale leucopeniei sau neutropeniei: număr scăzut al leucocitelor
* creștere a numărului de trombocite sau leucocite din sânge
* valori scăzute ale magneziului, potasiului, sodiului, calciului sau fosforului
* valori crescute ale potasiului, calciului sau fosforului din sânge
* valori crescute ale grăsimilor din sânge (inclusiv colesterol)
* valori crescute ale acidului uric.

**Unele reacţii adverse sunt mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de pacienţi)

* alergie (hipersensibilitate la Nilotinib Accord)
* uscare a gurii
* durere la nivelul sânilor
* durere sau disconfort în părțile laterale ale corpului
* creştere a poftei de mâncare
* mărire a sânilor la bărbaţi
* infecție cu virusul herpes
* rigiditate musculară şi articulară, articulații umflate
* senzaţie de modificare a temperaturii corpului (inclusive senzaţie de cald, senzaţie de rece)
* simț al gustului afectat
* urinare frecventă
* semne ale inflamației mucoasei stomacului: durere abdominală, greață, vărsături, diaree, umflare a abdomenului
* pierdere a memoriei
* chisturi la nivelul pielii, subțierea sau îngroșarea pielii, îngroșarea stratului exterior al pielii, modificări ale culorii pielii
* semne ale psoriazisului: zone îngroșate de piele de culoare roșie/argintie
* sensibilitate crescută a pielii la lumină
* afectare a auzului
* inflamație a articulațiilor
* incontinență urinară
* inflamație a intestinelor (numită și enterocolită)
* abces anal
* umflare a mameloanelor
* simptome ale sindromului picioarelor neliniștite (o nevoie irezistibilă de a mișca o parte a corpului, de obicei, piciorul, însoțită de senzații de disconfort)
* semne ale sepsisului: febră, durere în piept, bătăi rapide/lente ale inimii, scurtare a respirației sau respirație rapidă
* infecție la nivelul pielii (abces subcutanat)
* neg la nivelul pielii
* număr crescut în sânge al celulor albe de un anumit tip (numite eozinofile)
* semne ale limfopeniei: număr scăzut al globulelor albe din sânge
* valoare crescută a parathormonului (un hormon care reglementează valorile calciului și fosforului)
* valoare crescută a lactat dehidrogenazei (o enzimă)
* semne ale unei valori scăzute a zahărului din sânge: greață, transpirație, slăbiciune, amețeli, tremurat, durere de cap
* deshidratare
* valori anormale ale grăsimilor din sânge
* tremurături involuntare (numit și tremor)
* dificultate de concentrare
* senzație neplăcută și anormală la atingere (numită și dizestezie)
* oboseală (numită și fatigabilitate)
* senzație de amorțeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini și degetelor de la picioare (denumită și neuropatie periferică)
* paralizie a oricărui mușchi al feței
* zonă roșie la nivelul albului ochiului, cauzată de ruperea unor vase de sânge (denumită și hemoragie conjunctivală)
* sânge la nivelul ochilor (denumit și hemoragie oftalmică)
* iritație oculară
* semne ale unui infarct miocardic: durere bruscă și puternică în piept, oboseală, bătăi neregulate ale inimii
* semne ale unui murmur cardiac: oboseală, disconfort la nivelul pieptului, stare confuzională, durere în piept, palpitații
* infecție fungică la nivelul labei piciorului
* semne ale insuficienței cardiace: senzație de lipsă de aer, dificultate la respirație atunci când stați în poziție culcat, umflare a mâinilor sau picioarelor
* durere în piept, în spatele sternului (numită și pericardită)
* semne ale unei crize hipertensive: durere de cap severă, amețeală, greață
* durere la nivelul picioarelor și slăbiciune cauzată de mers (numită și claudicație intermitentă)
* semne ale îngustării arterelor de la nivelul membrelor: tensiune arterială mare posibilă, crampe dureroase la nivelul unuia sau ambelor șolduri, coapselor sau mușchilor gambelor după anumite activități cum sunt mersul pe jos sau urcatul scărilor, amorțeală sau slăbiciune la nivelul membrelor inferioare
* apariția de vânătăi (atunci când nu rezultă din lovire)
* depozite de grăsime la nivelul arterelor, care pot cauza blocaj (numit și arterioscleroză)
* semne ale tensiunii arteriale mici (numită și hipotensiune arterială): stare confuzională, amețeală sau leșin
* semne ale edmului pulmonar: senzație de lipsă de aer
* semne ale efuziunii pleurale: acumulare de lichid între straturile de țesut care căptușesc plămânii și cavitatea toracică (care, dacă este severă, poate scădea capacitatea inimii de a pompa sânge), tuse însoțită de durere în piept, sughiț, respirație rapidă
* semne ale bolii pulmonare interstițiale: tuse, dificultate la respirație, respirație dureroasă
* semne ale durerii la nivelul pleurei: durere în piept
* semne ale pleureziei: tuse, respirație dureroasă
* îngroșare a vocii
* semne ale hipertensiunii pulmonare: presiune mare la nivelul arterelor pulmonare
* respirație șuierătoare
* sensibilitate dentară
* semne ale inflamației (denumită și gingivită): sângerări gingivale, gingii dureroase sau mărite
* valoare crescută a ureei în sânge (funcție renală afectată)
* modificare a proteinelor din sânge (valoare scăzută a globulinelor sau prezența paraproteinelor)
* valoare crescută a bilirubinei neconjugate
* valoare crescută a troponinelor

**Unele reacții adverse sunt rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

* înroșirea și/sau umflarea și posibil descuamarea palmelor și tălpilor (așa‑numitul sindrom mână‑picior)
* negi la nivelul gurii
* senzație de întărire sau rigiditate la nivelul sânilor
* inflamație a glandei tiroide (așa‑numita tiroidită)
* dispoziție schimbată sau depresivă
* semne ale hiperparatiroidismului secundar: durere la nivelul oaselor și articulațiilor, urinare excesivă, durere abdominală, slăbiciune, oboseală
* semne ale îngustării arterelor de la nivelul creierului: pierderea parțială sau totală a vederii la ambii ochi, vedere dublă, vertij (senzație de învârtire), amețeală sau furnicături, pierdere a coordonării, amețeală sau confuzie
* umflare la nivelul creierului (durere de cap posibilă și/sau modificări ale stării mentale)
* semne ale nevritei optice: vedere încețoșată, pierdere a vederii
* semne ale disfuncției cardiace (fracție de ejecție scăzută): oboseală, disconfort la nivelul pieptului, stare confuzională, durere, palpitații
* valoare scăzută sau crescută a insulineo (un hormon care reglează concentrația de zahăr din sânge)
* valoare scăzută a insulin C peptidului (funcția pancreatică afectată)
* moarte subită

**Următoarele reacţii adverse s‑au raportat cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):**

* semne ale disfuncție cardiace (disfuncție ventriculară): scurtare a respirației la efort și în repaus, bătăi neregulate ale inimii, disconfort în piept, stare confuzională, durere, palpitații, urinare excesivă, umflare a picioarelor, gleznelor și abdomenului.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Nilotinib Accord**

* Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne că a fost deja deschis.
* Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Nilotinib Accord**

- Substanţa activă este nilotinibul.

1. Fiecare Fiecare capsulă conţine nilotinib 50 mg, 150 mg şi 200 mg.

Celelalte ingrediente sunt:

Conținutul capsulei: lactoză monohidrat, crospovidonă, polisorbat 80 + aluminometasilicat de magneziu, dioxid de siliciu anhidru coloidal, stearat de magneziu

Învelișul capsulei (pentru 50 mg și 150 mg): gelatină, dioxid de titan (E171), oxid de fer roșu (E172), oxid de fer galben (E172)

Învelișul capsulei (pentru 200 mg): gelatină, dioxid de titan (E171), oxid de fer galben (E172)

Cerneală de imprimare (pentru 50 mg și 150 mg): șelac, oxid de fer negru (E172), propilenglicol, hidroxid de potasiu

Cerneală de imprimare (pentru 200 mg): șelac, propilenglicol, hidroxid de sodiu, dioxid de titan (E171), povidonă, roșu Allura AC (E129).

Vezi pct. 2 „Nilotinib Accord conține lactoză, potasiu şi roșu allura AC”.

**Cum arată Nilotinib Accord şi conţinutul ambalajului**

Nilotinib Accord 50 mg este furnizat sub formă de capsule. Capsulă gelatinoasă tare, de mărime „4” (cu lungime de aproximativ 14 mm) cu capac opac, de culoare roșie, și corp opac, de culoare galben deschis, inscripționată cu „SML” cu cerneală de culoare neagră pe capac și cu „39” pe corp, care conține pulbere granulară de culoare albicioasă până la gri.

Nilotinib Accord 150 mg este furnizat sub formă de capsule. Capsulă gelatinoasă tare, de mărime „1” (cu lungime de aproximativ 19 mm) cu capac opac, de culoare roșie, și corp opac, de culoare roșie, inscripționată cu „SML” cu cerneală de culoare neagră pe capac și cu „26” pe corp, care conține pulbere granulară de culoare albicioasă până la gri.

Nilotinib Accord 200 mg este furnizat sub formă de capsule. Capsulă gelatinoasă tare, de mărime „0” (cu lungime de aproximativ 21 mm) cu capac opac, de culoare galben deschis, și corp opac de culoare galben deschis, inscripționată cu „SML” cu cerneală de culoare roșie pe capac și cu „27” pe corp, care conține pulbere granulară de culoare albicioasă până la gri.

Nilotinib Accord 50 mg capsule este disponibil în ambalaje conținând 40 de capsule și în ambalaje multiple de 120 de capsule (conținând 3 cutii, fiecare cu 40 de capsule) sau blistere perforate cu doză unitară de 40 x 1 capsule și în ambalaje multiple de 120 x 1 capsule (conținând 3 cutii, fiecare cu 40 x 1 capsule).

Nilotinib Accord 150 mg și 200 mg capsule este disponibil în ambalaje conținând 28 sau 40 de capsule și în ambalaje multiple de 112 capsule (conținând 4 cutii, fiecare cu 28 de capsule), 120 de capsule (conținând 3 cutii, fiecare cu 40 de capsule) sau 392 de capsule (conținând 14 cutii, fiecare cu 28 de capsule) sau blistere perforate cu doză unitară de 28 x 1 sau 40 x 1 capsule și în ambalaje multiple de 112 x 1 capsule (conținând 4 cutii, fiecare cu 28 x 1 capsule), 120 x 1 capsule (conținând 3 cutii, fiecare cu 40 x 1 capsule) sau 392 x 1 capsule (conținând 14 cutii, fiecare cu 28 x 1 capsule),

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă și fabricantul**

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

Fabricantul

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

Barcelona, 08040, Spania

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.

Ul. Lutomierska 50, 95-200,

Pabianice, Polonia

APIS Labor GmbH

Resslstraβe 9

9065 Ebenthal in Kärnten, Austria

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Accord Healthcare single member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

Grecia

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătoruluiautorizaţiei de punere pe piaţă:

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 Α.Ε.

Τηλ: +30 210 74 88 821

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/ZZZZ}**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site‑ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/.