

لوئیگنا
نیلوئیگنا

کیسول

پیش از شروع مصرف این دارو، محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف لوتیگنا® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی لوتیگنا® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده‌است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده‌است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وب سایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com، بخش آموزش به بیمار مراجعه فرمایید.



لوتیگنا® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما لوتیگنا® و نام ژنریک آن نیلوتینیب (به صورت هیدروکلراید مونوهیدرات) است. لوتیگنا® دارویی است که در درمان سرطان کاربرد دارد. این دارو باعث ایجاد اختلال در روند رشد و گسترش سلول‌های سرطانی در بدن می‌شود.

لوتیگنا® در درمانی نوعی از سرطان خون به نام Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (CML) در بزرگسالان و در کودکان بالای یک سال کاربرد دارد. این دارو به صورت معمول برای بیماران که به درمان‌های قبلی پاسخ مناسب نداده‌اند تجویز می‌گردد.

لوتیگنا® همچنین ممکن است در مواردی که در این دفترچه راهنما به آن اشاره نشده است نیز کاربرد داشته باشد.

این دارو به شکل کپسول خوراکی می‌باشد که در دوزهای ۱۵۰ میلی‌گرم و ۲۰۰ میلی‌گرم به صورت زیر موجود می‌باشد:

- دوز ۱۵۰ میلی‌گرم به صورت ۱۴ عدد کپسول در یک بلیستر، دو بلیستر داخل یک ولت و هر ولت در یک جعبه دارو است. هر جعبه حاوی ۲۸ عدد کپسول می‌باشد.

- دوز ۲۰۰ میلی‌گرم به صورت ۱۴ عدد کپسول در یک بلیستر، دو بلیستر داخل یک ولت و هر ولت در یک جعبه دارو است. هر جعبه حاوی ۲۸ عدد کپسول می‌باشد.

در ساخت این فرآورده از نیلوتینیب هیدروکلراید (مونوهیدرات) به عنوان ماده موثره و از لاکتوز مونوهیدرات، پلوگزامر، کراس‌پاویدون، کلوتیدال سیلیکون دی‌اکساید و منیزیم استئارات به عنوان مواد جانبی استفاده شده است.



قبل از دریافت داروی لوتیگنا® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر سابقه‌ی حساسیت به نیلوتینیب و یا هر کدام از اجزاء سازنده‌ی دارو را داشته‌اید؛
- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری دارید و همچنین علامتی از حساسیت را که تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس خس سینه، سرفه، تورم صورت، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری؛
- اگر سابقه هر نوعی از بیماری قلبی مانند مشکلات ضربان قلب، طولانی شدن طول QT و یا سابقه این بیماری در اعضای خانواده، درد قفسه سینه (آنژین صدری) و یا درد پا و یا مشکل گردش خون در عروق پا که در ارتباط با مشکلات قلبی است را داشته‌اید؛



لوتیگنا® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

این دارو در درمان نوعی از سرطان خون به نام Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (CML) تجویز می‌شود.



چه افرادی نباید لوتیگنا® را دریافت کنند؟

داروی لوتیگنا® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به نیلوتینیب یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده داشته‌اید. در ابتدای بروشور لیست کاملی از مواد جانبی لوتیگنا® آورده شده است.
- اگر مبتلا به سندروم افزایش طول QT (نوعی اختلال ریتم قلب) هستید؛
- اگر سطح خونی پتاسیم و یا منیزیم شما پایین است؛

- اگر سابقه سکته مغزی داشته‌اید؛

- اگر سابقه خونریزی غیرعادی داشته‌اید؛

- اگر سطح خونی منیزیم و یا پتاسیم شما پایین است؛

- اگر حساسیت به لاکتوز (قند شیر) دارید؛

- اگر سابقه بیماری کلیوی، کبدی و یا مشکلات پانکراس داشته‌اید؛

- در صورتی که جراحی برای برداشتن کامل معده (گاسترکتومی) انجام داده‌اید؛

- اگر باردار هستید و یا قصد بارداری دارید و یا در دوران شیردهی هستید؛

- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه،

مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید به ویژه اگر از داروهای مورد مصرف در

بیماری‌هایی مانند ایدز، تشنج، عفونت و مشکلات معده و گوارش استفاده می‌کنید؛

- اگر مبتلا به پرفشاری خون، بالا بودن کلسترول و یا قند خون هستید؛

- اگر مبتلا به هیپاتیت B هستید؛

- اگر علائمی مانند کبود شدن سریع بدن، احساس خستگی، تنگی نفس و یا

ابتلای مکرر به عفونت را دارید؛

- اگر مبتلا به بیماری زمینه‌ای دیگری هستید؛



ایمنی مصرف لوتیگنا® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

لوتیگنا® در دوران بارداری نباید مصرف شود. این دارو می‌تواند باعث آسیب به

جنین شود. در طول درمان با لوتیگنا® و تا دو هفته بعد از اتمام درمان با این

دارو از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید.

قبل از آغاز درمان می‌بایست تست‌های لازم جهت حصول اطمینان از عدم

بارداری انجام شود.

ترشح لوتیگنا® در شیر مادر و تاثیر آن بر کودک شیرخوار شناخته شده نیست؛ لذا

همزمان با مصرف این دارو و تا دو هفته بعد از اتمام درمان با این دارو، نباید شیردهی صورت گیرد.

نپا آیا لوتیگنا® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا لوتیگنا® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود.

از مصرف برخی از داروها همزمان با لوتیگنا® باید اجتناب شود. اگر تحت درمان با این داروها هستید، ممکن است پزشک داروهای جایگزین دیگری برای شما تجویز کند. برخی از این داروها شامل:

- داروهای آنتی‌آریتمی که برای درمان مشکلات ضربان قلب استفاده می‌شوند مانند آمیودارون، دیزوپیرامید، پروکائین‌آمید و سوتالول
- آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند کلاریترومایسین، اریترومایسین، ریفامپیسین و موکسی‌فلوکسازین
- کلروکین، هالوفانتین، هالوپریدول و متادون، این داروها احتمال بروز عوارض قلبی را افزایش می‌دهند.
- کتوکونازول، ایتراکونازول، وریکونازول که در درمان عفونت‌های قارچی استفاده می‌شوند.
- داروهای درمان ایدز مانند ریتوناویر
- برخی از داروهای درمان صرع مانند کاربامازپین، فنوباربیتال و فنی‌توئین
- گیاه علف‌چای (هایپریکوم پرفوراتوم)

- برخی از داروهای شیمی درمانی مانند دانوروبیسین، دوکسوروبیسین، میتوکسانترون و اپیروبیسین

- میدازولام، آلفنتانیل، فنتانیل

- سیکلوسپورین، سیرولیموس، تاکرولیموس

- دی‌هیدروارگوتامین و ارگوتامین

- داروهای پایین آورنده چربی خون مانند لوواستاتین و سیمواستاتین

- وارفارین

- ترفنادین، سیزاپراید، پیموزاید، کوئینیدین

- واکسن (زنده)


مصرف برخی از داروها باید با رعایت فاصله زمانی از مصرف لوتیگنا® صورت گیرد.

- برخی از داروهای پایین آورنده اسید معده مانند رانیتیدین و فاموتیدین باید

تقریباً ۱۰ ساعت قبل و یا ۲ ساعت بعد از مصرف داروی لوتیگنا® مصرف شوند. همچنین داروهای دیگر پایین آورنده اسید معده مانند پنتوپرازول، امپرازول، اس-امپرازول و لانسوپرازول نیز با لوتیگنا® تداخل اثر دارند و باید در خصوص امکان استفاده و نحوه مصرف آنها با پزشک خود مشورت نمایید.

- داروهای آنتی‌اسیدی که حاوی آلومینیوم هیدروکساید، منیزیم هیدروکساید و سایمتیکون هستند باید با فاصله ۲ ساعت قبل و یا ۲ ساعت بعد از لوتیگنا® مصرف شوند.

تداخلات مطرح شده شامل تمامی تداخلات دارویی لوتیگنا® نمی‌باشد، لذا در خصوص تمامی داروهای مصرفی خود با پزشک معالج مشورت کنید.

 **کپسول لوتیگنا® چگونه تجویز می‌شود؟**

- کپسول لوتیگنا® را دقیقاً طبق دستور پزشک مورد استفاده قرار دهید. پزشک

در مورد تعداد و زمان مصرف کپسول اطلاعات کامل را در اختیار شما قرار می‌دهد.

- لوتیگنا® معمولاً به صورت هر ۱۲ ساعت تجویز می‌گردد. از مصرف مقادیر بیشتر و یا کمتر از میزان تجویز شده توسط پزشک معالج خود خودداری کنید. برای اثربخشی بهتر، دارو را در زمان‌های ثابتی در هر روز مصرف کنید.

- کپسول لوتیگنا® باید با معده خالی، حداقل یک ساعت قبل و یا دو ساعت بعد از غذا میل شود. از مصرف این دارو همراه با غذا خودداری کنید زیرا غذا با بالا بردن سطح خونی این دارو باعث افزایش بروز عوارض جانبی آن می‌شود.

- کپسول لوتیگنا® را با یک لیوان پر آب میل کنید.

- کپسول را به صورت کامل بلعیده و از جویدن، شکستن و یا خرد کردن آن اجتناب کنید.

- در صورت وجود مشکل در بلع با مشورت پزشک معالج خود می‌توانید محتویات

کپسول را با یک قاشق چای‌خوری از عصاره سیب مخلوط کرده و بلافاصله بدون جویدن میل کنید. از استفاده بیشتر از یک قاشق چای‌خوری از عصاره سیب برای هر کپسول و یا استفاده از غذای دیگری برای تهیه این مخلوط خودداری کنید. همچنین از نگه داشتن این مخلوط برای استفاده بعدی نیز خودداری کنید، مخلوط تهیه شده باید بلافاصله مصرف شود.

- در صورتی که این دارو برای کودک شما تجویز شده است، پزشک معالج اطلاعات لازم را در خصوص تغییرات میزان مصرف داروی فرزند شما متناسب با افزایش سنش به شما خواهد داد.


- از خوردن و یا نوشیدن محصولات حاوی میوه گریپ‌فروت، انار، star fruit (میوه ستاره‌ای) و یا میوه‌های مشابه در طول درمان خود اجتناب کنید. این میوه‌ها بر میزان داروی لوتیگنا® در بدن شما اثرگذار هستند.

- از قطع ناگهانی دارو در طول درمان خود اجتناب کنید و تنها با دستور پزشک

نحوه‌ی مصرف داروی خود را تغییر دهید.


- جهت دورانداختن کپسول‌های استفاده نشده به صورت ایمن با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

چنانچه در ارتباط با نحوه مصرف لوتیگنا® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.


 **دوز لوتیگنا®، فواصل تجویز و طول دوره درمان چقدر است؟**

داروی لوتیگنا® در دو دوز به صورت کپسول ۱۵۰ میلی‌گرم و کپسول ۲۰۰ میلی‌گرم عرضه می‌شود. این دارو به صورت معمول هر ۱۲ ساعت تجویز می‌گردد و میزان تجویز با توجه به شرایط هر بیمار توسط پزشک معالج تعیین می‌شود. طول دوره درمان این دارو به صورت معمول طولانی است. پزشک معالج با توجه به روند درمان و شرایط شما ادامه دارو و یا قطع مصرف آن و طول درمان

شما را تعیین خواهد کرد.

 **در صورت مصرف بیش از حد لوتیگنا® چه باید کرد؟**


چنانچه لوتیگنا® را بیشتر از دوز درمانی تعیین شده مورد استفاده قرار دادید، بلافاصله به مراکز اورژانس مراجعه نمایید. علائمی مانند استفراغ و خواب‌آلودگی به دنبال مصرف بیش از حد این دارو ممکن است بروز کند.

 **در صورت فراموشی مصرف یک دوز لوتیگنا® چه اقدامی باید انجام دهید؟**

- در صورت فراموشی مصرف یک دوز، دوز فراموش شده را مصرف نکرده و دوزهای بعدی را مطابق روند قبلی مصرف نمایید.

- از مصرف همزمان داروی فراموش شده و داروی نوبت بعدی خودداری کنید. دارو را بیشتر از میزان تجویز شده توسط پزشک، مورد استفاده قرار ندهید.

- در صورت فراموش کردن بیش از یک دوز از لوتیگنا®، برای نحوه‌ی ادامه‌ی مصرف دارویتان با پزشک خود مشورت نمایید.

 **طی مصرف لوتیگنا® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟**

- لوتیگنا® می‌تواند باعث ایجاد عوارض جدی قلبی شود که ممکن است تهدیدکننده حیات باشد. در صورت تغییر غیر عادی در ضربان قلب و یا از هوش رفتن به دنبال مصرف این دارو سریعاً پزشک خود را مطلع سازید. پزشک معالج شما برای پایش وضعیت قلب شما قبل از آغاز درمان، ۷ روز پس از آغاز درمان، بعد از تغییر در دوز دارو و به صورت منظم در طول درمان برای شما تست‌هایی مانند الکتروکاردیوگرام تجویز خواهد کرد.

- رعایت مصرف دارو با معده خالی می‌تواند در کاهش بروز عوارض قلبی خطرناک این دارو اثرگذار باشد.

- با توجه به تداخلات دارویی گسترده لوتیگنا® می‌بایست احتیاط ویژه‌ای در خصوص استفاده از هر داروی جدیدی صورت گیرد. لذا به هیچ‌وجه بدون اطلاع پزشک معالج خود دارویی مصرف نکنید.

- از مصرف میوه گریپ‌فروت و تمامی محصولات خوراکی حاوی این میوه در طول درمان با لوتیگنا® خودداری نمایید.

- در صورت احساس درد و یا ناراحتی در قفسه سینه، بی‌حسی و ضعف، مشکل در راه رفتن یا تکلم و یا احساس درد، رنگ‌پریدگی و سرد شدن در بازوها و پاها سریعاً پزشک خود را مطلع سازید.

- در صورت بروز تپش قلب ناگهانی، ضعف شدید ماهیچه‌ای یا فلج شدن، تشنج و یا تغییر ناگهانی در عملکرد ذهنی و هوشیاری خود، سریعاً پزشک خود را مطلع سازید زیرا این علائم نشان‌دهنده عارضه نادر اما خطرناکی از داروی لوتیگنا® به نام سندروم لیز توموری است.

- مصرف داروی لوتیگنا® می‌تواند باعث شود شما راحت‌تر دچار خونریزی شوید لذا از کارهایی که ریسک خونریزی را در شما افزایش می‌دهد، اجتناب کنید. در این خصوص استفاده از مسواک نرم و ریش تراش برقی به جای تیغ توصیه می‌شود.
- احتمال بروز مشکلات کبدی به دنبال مصرف این دارو وجود دارد، لذا در صورت بروز علائمی مانند تیرگی ادرار، احساس خستگی غیر طبیعی، درد شکمی، مدفوع کم‌رنگ، استفراغ و یا زردی چشم‌ها و پوست، پزشک خود را مطلع سازید.
- امکان لخته شدن خون به دنبال مصرف این دارو وجود دارد که ریسک حمله قلبی و سکته مغزی را افزایش می‌دهد.
- علائمی مانند ناراحتی معده، استفراغ، اسهال و یا بی‌اشتهایی را با پزشک خود در میان بگذارید. پزشک شما می‌تواند با توصیه‌های خود به کاهش این علائم کمک کند.
- قبل از دریافت هرگونه واکسن با پزشک معالج خود مشورت نمایید. مصرف همزمان این دارو با واکسن‌ها ممکن است ریسک ابتلای شما به عفونت را

افزایش داده و یا عملکرد واکسن را مختل کند.

- قبل از مصرف هر فرآورده‌ای که حاوی آسپرین، رقیق‌کننده‌های خون، سیر، جینسینگ، جینکو، ایبوپروفن و داروهای مشابه، داروهای ضد درد و یا ویتامین E است حتماً با پزشک خود مشورت کنید.
- در طول درمان با این دارو و تا دو هفته بعد از پایان درمان خود حتماً از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید. پیش از آغاز درمان برای اطمینان از عدم بارداری، می‌بایست آزمایش‌های لازم انجام شود.
- لوتیگنا® می‌تواند باعث کاهش تعداد سلول‌های خونی شما که در مقابله با عفونت‌ها و جلوگیری از خونریزی نقش دارند شود. لذا پزشک شما برای پایش وضعیت سلول‌های خونی شما در طول درمان آزمایش‌های خون تجویز خواهد کرد.
- در صورتی که برای مشکلات معده خود نیاز به مصرف داروهای آنتی‌اسید مانند رانیتیدین یا فاموتیدین دارید، در مورد نحوه مصرف این داروها از پزشک

خود راهنمایی بگیرید.

- در صورتی که بنا به صلاحدید پزشک، مصرف لوتیگنا® را قطع کرده‌اید ممکن است علائم ماهیچه‌ای و استخوانی بیشتری را نسبت به زمان مصرف دارو تجربه کنید. این علائم شامل دردهای پا، بازو، استخوان، ستون فقرات، ماهیچه و مفاصل می‌شود.
- قبل از دریافت هرگونه مداخله پزشکی و یا جراحی، به پزشک، دندانپزشک، پرستار و داروساز خود مصرف داروی لوتیگنا® را اطلاع دهید.
- لوتیگنا® می‌تواند در برخی از بیماران باعث ایجاد خواب‌آلودگی و احساس سبکی در سر شود. قبل از رانندگی و یا کار با دستگاه‌هایی که نیاز به هوشیاری کامل دارند از عدم تاثیر دارو بر هوشیاری خود اطمینان حاصل کنید.
- در طول درمان با لوتیگنا® پزشک شما آزمایش‌هایی جهت سنجش میزان کلسترول خون، قند خون، اسید اوریک خون، پتاسیم و منیزیم خون، عملکرد پانکراس و کبد و نمونه‌گیری از مغز استخوان تجویز خواهد کرد. تمامی

آزمایش‌های تجویز شده را انجام داده و پزشک معالج خود را از جواب آن مطلع سازید.

- لوتیگنا® ممکن است قدرت دفاعی بدن شما را در برابر عفونت‌ها کاهش دهد. لذا در طول درمان با این دارو از تماس با افراد مبتلا به عفونت، سرماخوردگی و آنفولانزا خودداری کنید و به صورت مرتب دست‌های خود را بشویید. در صورت مشاهده هرگونه علامت ابتلا به عفونت مانند تب، لرز و گلودرد با پزشک خود تماس بگیرید.
- لوتیگنا® می‌تواند به مایعات بدن (ادرار، مدفوع، استفراغ) وارد شود. افرادی که مراقبت از بیمار را بر عهده دارند باید در زمان نظافت بیمار از مایعات بدن، حمل زباله‌ها و یا تعویض لباس و پوشینه بهداشتی بیمار از دست‌کش پلاستیکی استفاده کنند و دست‌های خود را قبل و بعد از پوشیدن دست‌کش بشویند. لباس و ملحفه‌ی بیمار باید به صورت جداگانه شسته شود.
- در صورت شیردهی حتما پزشک خود را مطلع کنید.

- بدون مشورت با پزشک خود هیچ داروی دیگری را مصرف نکنید و همیشه فهرستی از تمام داروهای مصرفی خود اعم از نسخه‌ای یا بدون نسخه و یا فرآورده‌های گیاهی و ویتامین‌ها را همراه خود داشته و به پزشک معالج خود ارائه دهید.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟

- در صورت بروز هرگونه علائم حساسیتی شامل تحریک پوستی، کهیر، خارش، قرمزی، پوست‌پوست شدن همراه یا بدون تب، تورم دهان، صورت، لب‌ها، زبان و یا گلو، خس‌خس سینه، احساس تنگی در قفسه‌ی سینه و گلو، سختی در تنفس و صحبت کردن و یا خشونت غیرعادی صدا؛

- در صورت بروز هرگونه علائم عفونت شامل تب ۳۸ درجه سانتی‌گراد و یا بالاتر، لرز، تعریق شبانه، سوزش شدید گلو، گوش، و یا درد در ناحیه سینوس‌ها، سرفه، افزایش یا تغییر در رنگ خلط، احساس درد در هنگام تخلیه ادرار،

زخم‌های دهانی، زخم‌هایی که ترمیم نمی‌شوند، خارش یا درد در ناحیه مقعد؛
- علائم خونریزی مانند استفراغ خونی و یا استفراغ تیره رنگ، سرفه همراه با خون، وجود خون در ادرار، مدفوع سیاه، قرمز و یا تیره، خونریزی لثه، خونریزی غیرطبیعی از واژن، کبودی بدون دلیل و یا کبودی که وسعت پیدا می‌کند و خونریزی که متوقف نمی‌شود.

- علائم برهم خوردن تعادل الکترولیتی مانند تغییرات خلق، گیجی، درد ماهیچه‌ای و یا احساس ضعف، احساس تپش غیرعادی قلب، تشنج، بی‌اشتهایی، تهوع شدید و یا استفراغ؛

- علائم افزایش قند خون مانند احساس گیجی، خواب‌آلودگی، تشنگی، احساس گرسنگی بیشتر، افزایش دفعات ادرار، گرگرفتگی، افزایش سرعت تنفس و تنفس با بوی میوه؛

- ضعف در یک طرف بدن، مشکل در صحبت کردن و فکر کردن، تغییر در تعادل،

افتادگی در یک طرف صورت و یا تاری دید؛

- احساس درد و فشار در قفسه سینه، تندی ضربان قلب و یا غش کردن؛

- درد پا یا احساس سردی در پا، احساس گرفتگی در پا، تغییر رنگ پوست پا به صورت کبود یا رنگ پریده، بی حسی، سختی در راه رفتن و مشکل در تکلم؛

- کاهش حجم ادرار یا قطع ادرار همراه با ضعف ماهیچه‌ای یا پرش ماهیچه‌ها، کاهش یا تند شدن ضربان قلب، توهم، بی‌قراری؛

- افزایش فشار خون، کبودی لب‌ها، زبان، لثه و پوست؛

- احساس تنگی نفس، سرفه، خس خس سینه همراه یا بدون تب؛

- احساس تشنگی، خشکی پوست، تحریک‌پذیری، تکرر ادرار، سختی و یا احساس درد هنگام دفع ادرار، ادرار اورژانسی، وجود خون در ادرار؛

- درد شدید شکمی، یبوست، اسهال، رفلاکس اسید معده، سوزش معده، تورم و نفخ شدید؛

- درد قسمت بالای شکم که ممکن است در پشت نیز احساس شود همراه با حالت تهوع و استفراغ، افزایش ضربان قلب، تیرگی ادرار و زردی پوست و چشم‌ها؛

- سردرد شدید، گیجی، خواب‌آلودگی غیر طبیعی، سرگیجه، از دست دادن هوشیاری، مشکل در شنوایی، لرزش، احساس سوزن سوزن شدن یا بی‌حسی در انگشتان دست و پا؛

- تنگی نفس، تورم شدید در دست‌ها، پاها، صورت و افزایش وزن غیرعادی؛

- تغییرات ناگهانی در بینایی و یا از دست دادن بینایی، درد یا قرمزی چشم، تورم و خارش پلک‌ها، حساسیت چشم‌ها به نور؛

- هرگونه راش پوستی، برآمدگی‌های قرمز و دردناک در پوست، دردهای مفصلی و

عضلانی؛

- برآمدگی چشم‌ها، افزایش ضربان قلب و برآمدگی در جلوی گردن که نشان‌دهنده مشکلات تیروئیدی است؛

- در صورت بروز علائم مشکلات پانکراس مانند درد شدید شکم، درد شدید در پشت، تهوع شدید و استفراغ؛

- علائم کاهش سلول‌های خونی مانند تب، لرز، تعریق شبانه، زخم‌های دهانی، رنگ‌پریدگی صورت و خستگی غیر طبیعی؛

- در صورت مشاهده هرگونه عارضه‌ای که به مرور زمان بهتر نشده و یا بدتر شود، فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.

- در صورتی که فرزند شما این دارو را مصرف می‌نماید، بروز هر یک از علائم نام برده شده و مشاهده اختلالات رشدی فرزندتان را به پزشک معالج اطلاع دهید.



لوتیگنا® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، لوتیگنا® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود. قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد.

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی لوتیگنا® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.



آیا می‌دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.



آیا می‌دانید منظور از عوارض شایع چیست؟

عارضه‌ای شایع است که در ۱۰-۱۱٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.



آیا می‌دانید منظور از **عوارض نادر** چیست؟

عارضه‌ای نادر است که در کمتر از ۱٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.

عوارض بسیار شایع لوتیگنا® عبارتند از:

- اِدم محیطی، افزایش فشار خون

- سردرد، خستگی، بی‌خوابی، سرگیجه

- راش پوستی، خارش، تعریق شبانه، ریزش مو، خشکی پوست

- افزایش قند خون، افزایش کلسترول خون، افزایش تری‌گلیسیرید، کاهش فسفات خون

- تهوع، استفراغ، اسهال، افزایش لیپاز، یبوست، درد قسمت بالای شکم، درد شکمی،

کاهش اشتها

- کاهش برخی از سلول‌های خونی (نوتروپنی، ترومبوسایتوپنی، آنمی)

- افزایش آنزیم‌های کبدی، افزایش بیلی‌روبین

- آنفولانزا

- دردهای ماهیچه‌ای-استخوانی، گرفتگی ماهیچه‌ها، دردهای مفصلی، کمردرد،

درد دست و پا، ضعف

- سرفه، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، تنگی نفس، التهاب مجاری تنفسی، علائم

شبه آنفولانزا، درد ناحیه گوش و حلق و بینی

- تب

عوارض شایع لوتیگنا® عبارتند از:

- بیماری ایسکمیک قلبی و مغزی، آنژین، اختلالات ریتم قلب، احساس ناراحتی

و درد در قفسه سینه، تپش قلب، افزایش طول QT، افزایش مایع اطراف قلب،

گر گرفتگی

- اضطراب، افسردگی، پهلودرد، کاهش حس لامسه، خستگی، ضعف عضلانی، درد، نوروپاتی محیطی، احساس مور مور شدن یا بی‌حسی، سرگیجه، اختلالات صدا

- آکنه، درماتیت، اگزما، اریتما، التهاب و عفونت فولیکول مو، افزایش تعریق، کهیر

- کاهش یا افزایش سطح پتاسیم خون، کاهش سدیم خون، کاهش یا افزایش کلسیم خون، کاهش آلومین، دیابت ملیتوس، کاهش منیزیم خون، افزایش فسفات خون، افزایش کلسترول، تری‌گلیسرید و چربی خون، احتباس مایعات، افزایش سطح آنزیم گاما‌گلوتامیل ترانسفراز، افزایش یا کاهش وزن

- سوءهاضمه، التهاب معده و روده، خونریزی گوارشی، احساس ناراحتی در شکم، اتساع شکمی، اختلال حس چشایی، نفخ، افزایش آمیلاز، التهاب پانکراس

- تکرر ادرار

- کبودی، پاپیلومای پوستی، کاهش هموگلوبین، افزایش اتوزینوفیل‌ها، تب به

دنبال کاهش نوتروفیل‌ها، خونریزی در چشم، خونریزی، کاهش گلبول‌های سفید، پان‌سایتوپنی، کاهش لنفوسیت‌ها

- آسیت، نارسایی کبد، افزایش آنزیم آلکالین فسفاتاز

- تغییر در سطح پروتئین‌های خون

- درد گردن، افزایش کراتین فسفوکیناز

- ادم پلک، ورم ملتحمه، خارش و قرمزی چشم، پف چشم، خشکی چشم

- تجمع مایع اطراف ریه، ادم ریوی، خونریزی بینی، خشونت صدا

عوارض **نادر یا تهدیدکننده** حیات لوتیگنا® عبارتند از:

واکنش‌های حساسیتی پوست، آرترواسکلروزیس، کمبود ویتامین C، تاری دید، برونشیت، کاندیدیازیس، نارسایی قلبی، بزرگ شدن قلب، سکتة مغزی، لرز،

خونریزی چشم، سیانوز، کاهش دقت بینایی، دهیدراسیون، اختلال حواس، ادرار همراه با درد، ناتوانی جنسی، پوست پوست شدن پوست، تحریک چشم، تورم صورت، التهاب معده، رفلاکس اسید معده، نقرس، ژنیکوماستی، صدای غیرطبیعی قلب، هماتوم، هیپاتیت، سمیت کبدی، تبخال، افزایش حساسیت، افزایش شدید فشار خون، پرکاری تیروئید، کم‌کاری تیروئید، افزایش اشتها، افزایش اوره خون، افزایش لاکتات دهیدروژناز، افزایش سرم کراتینین، درد پا، مشکلات ریوی، خونریزی مغزی، یرقان، ورم مفاصل، کاهش تمرکز، حساس شدن دندان، از دست دادن هوشیاری، درد سینه، مدفوع سیاه، میگرن، سکته قلبی، تکرر ادرار، زخم‌های مخاط دهان، پنومونی، دردهای قفسه سینه، سینوزیت، حس درد در پوست، خشکی، التهاب معده، سنکوپ، تحریک گلو، لرزش، سندرم لیز توموری، عفونت مجاری ادراری، ادرار اورژانسی، خشکی دهان و کاهش بزاق

لوتیگنا® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟



لوتیگنا® را در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد و دور از نور و رطوبت نگهداری نمایید.

دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.

لوتیگنا® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است مصرف شود.



نکات کلی که ضمن مصرف لوتیگنا® باید همواره به یاد داشته باشید:

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماریتان بهبود نیافت و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف لوتیگنا® در شرایطی که جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله لوتیگنا® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز

حیوانات خانگی قرار دهید.

- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را از پزشک یا داروساز خود بیاموزید.

- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- چنانچه در مورد لوتیگنا® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

تاریخ آخرین بازنگری:
آوریل ۲۰۱۹ برابر با فروردین ۱۳۹۸



ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
کرج-البرز-ایران

ایران، البرز، کرج، شهرک صنعتی سیمین دشت، خیابان هفتم غربی
تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷
فاکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وب سایت: www.nanoalvand.com

پاسخگویی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیمار: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Lotigna[®]

Nilotinib

Capsules

Read all of this leaflet carefully for
complete instruction

WARNING: QT PROLONGATION AND SUDDEN DEATHS

- NILOTINIB prolongs the QT interval. Prior to NILOTINIB administration and periodically, monitor for hypokalemia or hypomagnesemia and correct deficiencies. Obtain ECGs to monitor the QT c at baseline, seven days after initiation, and periodically thereafter, and following any dose adjustments.
- Sudden deaths have been reported in patients receiving Nilotinib. Do not administer NILOTINIB to patients with hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome.
- Avoid use of concomitant drugs known to prolong the QT interval and strong CYP3A4 Inhibitors.
- Avoid food 2 hours before and 1 hour after taking the dose.

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Adult and Pediatric Patients with Newly Diagnosed Ph+ CML-CP

NILOTINIB is indicated for the treatment of adult and pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+CML) in chronic phase.

1.2. Adult Patients with Resistant or Intolerant Ph+CML-CP and CML-AP

NILOTINIB is indicated for the treatment of adult patients with chronic phase and accelerated phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia (Ph+CML) resistant or intolerant to prior therapy that included Imatinib.

1.3. Pediatric Patients with Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP

NILOTINIB is indicated for the treatment of pediatric patients greater

than or equal to 1 year of age with chronic phase Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+CML) with resistance or intolerance to prior tyrosine-kinase inhibitor (TKI) therapy.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Recommended Dosing

NILOTINIB should be taken twice daily at approximately 12-hour intervals and must be taken on an empty stomach. No food should be consumed for at least 2 hours before the dose is taken and for at least 1 hour after the dose is taken. Advise patients to swallow the capsules whole with water.

For patients who are unable to swallow capsules, the contents of each capsule may be dispersed in 1 teaspoon of applesauce (puréed apple). The mixture should be taken immediately (within 15 minutes) and

should not be stored for future use.

NILOTINIB may be given in combination with hematopoietic growth factors such as erythropoietin or G-CSF if clinically indicated. NILOTINIB may be given with hydroxyurea or anagrelide if clinically indicated.

Dosage in Adult Patients with Newly Diagnosed Ph+ CML-CP

The recommended dose of NILOTINIB is 300 mg orally twice daily.

Dosage in Adult Patients with Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP and CML-AP

The recommended dose of NILOTINIB is 400 mg orally twice daily.

Dosage in Pediatric Patients with Newly Diagnosed Ph+ CML-CP or Resistant or Intolerant Ph+ CML-CP

The recommended dose of NILOTINIB for pediatric patients is 230 mg/m² orally twice daily, rounded to the nearest 50 mg dose (to a

maximum single dose of 400 mg) (see Table 1). If needed, attain the desired dose by combining different strengths of NILOTINIB capsules. Continue treatment as long as clinical benefit is observed or until unacceptable toxicity occurs.

Table 1: Pediatric dosing of NILOTINIB (230 mg/m² twice daily, maximum single dose of 400 mg)

Body Surface Area (BSA)	Single Dose	Total Daily Dose
Up to 0.32 m ²	50 mg	100 mg
0.33 – 0.54 m ²	100 mg	200 mg
0.55 – 0.76 m ²	150 mg	300 mg
0.77 – 0.97 m ²	200 mg	400 mg
0.98 – 1.19 m ²	250 mg	500 mg
1.20 – 1.41 m ²	300 mg	600 mg
1.42 – 1.63 m ²	350 mg	700 mg
≥1.64 m ²	400 mg	800 mg

2.2. Discontinuation of treatment after a sustained molecular response (MR4.5) on NILOTINIB

Patient Selection

Eligibility for Discontinuation of Treatment

Ph+ CML-CP patients with typical BCR-ABL transcripts who have been taking nilotinib for a minimum of 3 years and have achieved a sustained molecular response (MR4.5, corresponding to $\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0.0032\% \text{ IS}$) may be eligible for treatment discontinuation. Information on FDA authorized tests for the detection and quantitation of BCR-ABL transcripts to determine eligibility for treatment discontinuation is available at <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

Patients with typical BCR-ABL transcripts (i.e., 13a2/b2a2 or e14a2/b3a2) who achieve the sustained MR4.5 criteria are eligible for discontinuation of nilotinib treatment. Patients must continue to be

monitored for possible loss of molecular remission after treatment discontinuation. Use the same FDA authorized test to consistently monitor molecular response levels while on and off treatment.

Consider discontinuation of treatment in patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP who have:

- been treated with NILOTINIB for at least 3 years
- maintained a molecular response of at least MR4.0 (corresponding to $\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0.01\% \text{ IS}$) for one year prior to discontinuation of therapy
- achieved an MR4.5 for the last assessment taken immediately prior to discontinuation of therapy
- been confirmed to express the typical BCR-ABL transcripts (e13a2/b2a2 or e14a2/b3a2)

- no history of accelerated phase or blast crisis
- no history of prior attempts of treatment-free remission discontinuation that resulted in relapse.

Consider discontinuation of treatment in patients with Ph+ CML-CP that are resistant or intolerant to treatment with imatinib who have achieved a sustained molecular response (MR4.5) on NILOTINIB who have:

- been treated with NILOTINIB for a minimum of 3 years
- been treated with imatinib only prior to treatment with NILOTINIB
- achieved a molecular response of MR4.5 (corresponding to = BCR-ABL/ABL \leq 0.0032% IS)
- sustained an MR4.5 for a minimum of one year immediately prior to discontinuation of therapy
- been confirmed to express the typical BCR-ABL transcripts (e13a2/

b2a2 or e14a2/b3a2)

- no history of accelerated phase or blast crisis
- no history of prior attempts of treatment-free remission discontinuation that resulted in relapse.

Monitor BCR-ABL transcript levels and complete blood count with differential in patients who have discontinued nilotinib therapy monthly for one year, then every 6 weeks for the second year, and every 12 weeks thereafter.

Upon the loss of MR4.0 (corresponding to = BCR-ABL/ABL \leq 0.01%IS) during the treatment-free phase, monitor BCR-ABL transcript levels every 2 weeks until BCR-ABL levels remain lower than major molecular response (MMR, corresponding to MR3.0 or = BCR-ABL/ABL \leq 0.1%IS) for 4 consecutive measurements. The patient can then proceed to the original monitoring schedule.

2.3. Reinitiation of treatment in patients who lose molecular response after discontinuation of therapy with NILOTINIB.

- Newly diagnosed patients who lose MMR must reinitiate treatment within 4 weeks at the dose level prior to discontinuation of therapy. Patients who reinitiate NILOTINIB therapy should have their BCR-ABL transcript levels monitored monthly until major molecular response is re-established and every 12 weeks thereafter.
- Patients resistant or intolerant to prior treatment that included imatinib with confirmed loss of MR4.0 (2 consecutive measures separated by at least 4 weeks showing loss of MR4.0) or loss of MMR must reinitiate treatment within 4 weeks at the dose level prior to discontinuation of therapy. Patients who reinitiate NILOTINIB therapy should have their BCR-ABL transcript levels monitored monthly until previous major molecular response or MR4.0 is re-established and every 12 weeks thereafter.

2.4. Dosage Modification for QT Interval Prolongation

See Table 2 for dose adjustments for QT interval prolongation.

Table 2: Dose Adjustments for Adult and Pediatric Patients with QT Prolongation

Degree of QTc Prolongation	Dose Adjustment
ECGs with a QTc greater than 480 msec	<ol style="list-style-type: none">1. Withhold NILOTINIB, and perform an analysis of serum potassium and magnesium, and if below lower limit of normal, correct with supplements to within normal limits. Concomitant medication usage must be reviewed.2. Resume within 2 weeks at prior dose if QTcF returns to less than 450 msec and to within 20 msec of baseline.3. If QTcF is between 450 msec and 480 msec after 2 weeks, reduce the dose to 400 mg once daily in adults and 230 mg/m² once daily in pediatric patients.4. Discontinue NILOTINIB if, following dose-reduction to 400 mg once daily in adults and 230 mg/m² once daily in pediatric patients, QTcF returns to greater than 480 msec.5. An ECG should be repeated approximately 7 days after any dose adjustment.

2.5. Dosage Modifications for Myelosuppression

Withhold or dose-reduce NILOTINIB for hematological toxicities (neutropenia, thrombocytopenia) that are not related to underlying leukemia (Table 3).

Table 3: Dose Adjustments for Neutropenia and Thrombocytopenia

Diagnosis	Degree of Myelosuppression	Dose Adjustment
<p>Adult patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase at 300 mg twice daily - Resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase or accelerated phase at 400 mg twice daily 	<p>ANC* less than $1.0 \times 10^9/L$ and/or platelet counts less than $50 \times 10^9/L$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stop NILOTINIB, and monitor blood counts. 2. Resume within 2 weeks at prior dose if ANC greater than $1.0 \times 10^9/L$ and platelets greater than $50 \times 10^9/L$. 3. If blood counts remain low for greater than 2 weeks, reduce the dose to 400 mg once daily.

<p>Pediatric patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase at 230 mg/m² twice daily - Resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase at 230 mg/m² twice daily 	<p>ANC* less than $1.0 \times 10^9/L$ and/or platelet counts less than $50 \times 10^9/L$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stop NILOTINIB and monitor blood counts. 2. Resume within 2 weeks at prior dose if ANC greater than $1.5 \times 10^9/L$ and/or platelets greater than $75 \times 10^9/L$. 3. If blood counts remain low for greater than 2 weeks, a dose reduction to 230 mg/m² once daily may be required. 4. If event occurs after dose reduction, consider discontinuing treatment.
--	---	---

*ANC=absolute neutrophil count

See Table 4 for dose adjustments for elevations of lipase, amylase, bilirubin, and/or hepatic Transaminases.

Table 4: Dose Adjustments for Selected Non-hematologic Laboratory Abnormalities

Degree of Non-Hematologic Laboratory Abnormalities	Dose Adjustment
Elevated serum lipase or amylase greater than or equal to Grade 3	<p>Adult patients:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Withhold NILOTINIB, and monitor serum lipase or amylase. 2. Resume treatment at 400 mg once daily if serum lipase or amylase returns to less than or equal to Grade 1.
	<p>Pediatric patients:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interrupt NILOTINIB until the event returns to less than or equal to Grade 1. 2. Resume treatment at 230 mg/m² once daily if prior dose was 230 mg/m² twice daily; discontinue treatment if prior dose was 230 mg/m² once daily.

Elevated bilirubin greater than or equal to Grade 3 in adult patients and greater than or equal to Grade 2 in pediatric patients	<p>Adult patients:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Withhold NILOTINIB, and monitor bilirubin. 2. Resume treatment at 400 mg once daily if bilirubin returns to less than or equal to Grade 1.
	<p>Pediatric patients:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interrupt NILOTINIB until the event returns to less than or equal to Grade 1. 2. Resume treatment at 230 mg/m² once daily if prior dose was 230 mg/m² twice daily; discontinue treatment if prior dose was 230 mg/m² once daily, and recovery to less than or equal to Grade 1 takes longer than 28 days.
Elevated hepatic transaminases greater than or equal to Grade 3	<p>Adult patients:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Withhold NILOTINIB, and monitor hepatic transaminases. 2. Resume treatment at 400 mg once daily if hepatic transaminases returns to less than or equal to Grade 1.
	<p>Pediatric patients:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interrupt NILOTINIB until the event returns to less than or equal to Grade 1. 2. Resume treatment at 230 mg/m² once daily if prior dose was 230 mg/m² twice daily; discontinue treatment if prior dose was 230 mg/m² once daily, and recovery to less than or equal to Grade 1 takes longer than 28 days.

2.6. Dosage Modification for Other Non-hematologic Toxicities

If clinically significant moderate or severe non-hematologic toxicity develops (including medically severe fluid retention), see Table 5 for dose adjustments.

Table 5: Dose Adjustments for Other Non-hematologic Laboratory Abnormalities

Degree of "Other Non-Hematologic Toxicity"	Dose Adjustment
Other clinically moderate or severe non-hematologic toxicity	Adult patients: <ol style="list-style-type: none">1. Withhold NILOTINIB until toxicity has resolved.2. Resume treatment at 400 mg once daily if previous dose was 300 mg twice daily in adult patients newly diagnosed with CML-CP or 400 mg twice daily in adult patients with resistant or intolerant CML-CP and CML-AP.3. Discontinue treatment if the prior dose was 400 mg once daily in adult patients.4. If clinically appropriate, consider re-escalation of the dose to 300 mg (newly diagnosed Ph+ CML-CP) or 400 mg (resistant or intolerant Ph+ CML-CP and CMLAP) twice daily.
	Pediatric patients: <ol style="list-style-type: none">1. Interrupt NILOTINIB until toxicity has resolved.2. Resume treatment at 230 mg/m² once daily if previous dose was 230 mg/m² twice daily; discontinue treatment if prior dose was 230 mg/m² once daily.3. If clinically appropriate, consider re-escalation of the dose to 230 mg/m² twice daily.

2.7. Dosage Modification for Hepatic Impairment

If possible, consider alternative therapies. If NILOTINIB must be administered to patients with hepatic impairment, consider the following dose reduction:

Table 6: Dose Adjustments for Hepatic Impairment

Diagnosis	Degree of Hepatic Impairment	Dosage Adjustment
Newly diagnosed Ph+ CML in chronic phase	Mild (Child-Pugh A), Moderate (Child-Pugh B), or Severe (Child-Pugh C)	Reduce dosage to 200 mg twice daily. Increase dosage to 300 mg twice daily based on tolerability.
Resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase or accelerated phase	Mild or Moderate	Reduce dosage to 300 mg twice daily. Increase dosage to 400 mg twice daily based on tolerability.
	Severe	Reduce dosage to 200 mg twice daily. Increase dosage to 300 mg twice daily and then to 400 mg twice daily based on tolerability.

2.8. Dosage Modification with Concomitant Strong CYP3A4 Inhibitors

Avoid the concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors. Should treatment with any of these agents be required, interrupt therapy with NILOTINIB. If patients must be coadministered a strong CYP3A4 inhibitor, reduce dosage to 300 mg once daily in patients with resistant or intolerant Ph+ CML or to 200 mg once daily in patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP. However, there are no clinical data with this dose adjustment in patients receiving strong CYP3A4 inhibitors. If the strong inhibitor is discontinued, allow a washout period before adjusting NILOTINIB dose upward to the indicated dose. For patients who cannot avoid use of strong CYP3A4 inhibitors, monitor closely for prolongation of the QT interval.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHSG

150 mg hard gelatin capsules

200 mg hard gelatin capsules

4. CONTRAINDICATIONS

NILOTINIB is contraindicated in patients with hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome.

NILOTINIB is contraindicated in patients with hypersensitivity to nilotinib or any component of the formulation.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Myelosuppression

Treatment with NILOTINIB can cause Grade 3/4 thrombocytopenia, neutropenia and anemia. Perform complete blood counts every 2 weeks for the first 2 months and then monthly thereafter, or as clinically indicated. Myelosuppression was generally reversible and usually managed by withholding NILOTINIB temporarily or dose reduction.

5.2. QT Prolongation

NILOTINIB has been shown to prolong cardiac ventricular repolarization as measured by the QT interval on the surface ECG in a concentration-dependent manner. Prolongation of the QT interval can result in a type of ventricular tachycardia called torsade de pointes, which may result in syncope, seizure, and/or death. ECGs should be performed at baseline, 7 days after initiation of NILOTINIB, and periodically as

clinically indicated and following dose adjustments.

NILOTINIB should not be used in patients who have hypokalemia, hypomagnesemia or long QT syndrome. Before initiating NILOTINIB and periodically, test electrolyte, calcium and magnesium blood levels. Hypokalemia or hypomagnesemia must be corrected prior to initiating NILOTINIB and these electrolytes should be monitored periodically during therapy.

Significant prolongation of the QT interval may occur when NILOTINIB is inappropriately taken with food and/or strong CYP3A4 inhibitors and/or medicinal products with a known potential to prolong QT. Therefore, coadministration with food must be avoided and concomitant use with strong CYP3A4 inhibitors and/or medicinal products with a known potential to prolong QT should be avoided. The presence of hypokalemia and hypomagnesemia may further prolong the QT interval.

5.3. Sudden Deaths

Sudden deaths have been reported in 0.3% of patients with CML treated with nilotinib in clinical studies. The relative early occurrence of some of these deaths relative to the initiation of nilotinib suggests the possibility that ventricular repolarization abnormalities may have contributed to their occurrence.

5.4. Cardiac and Arterial Vascular Occlusive Events

If acute signs or symptoms of cardiovascular events occur, advise patients to seek immediate medical attention. The cardiovascular status of patients should be evaluated and cardiovascular risk factors should be monitored and actively managed during NILOTINIB therapy according to standard guidelines.

5.5. Pancreatitis and Elevated Serum Lipase

NILOTINIB can cause increases in serum lipase. Patients with a previous

history of pancreatitis may be at greater risk of elevated serum lipase. If lipase elevations are accompanied by abdominal symptoms, interrupt dosing and consider appropriate diagnostics to exclude pancreatitis. Test serum lipase levels monthly or as clinically indicated.

5.6. Hepatotoxicity

NILOTINIB may result in hepatotoxicity as measured by elevations in bilirubin, AST/ALT, and alkaline phosphatase. Grade 3-4 elevations of bilirubin, AST, and ALT were reported at a higher frequency in pediatric than in adult patients. Monitor hepatic function tests monthly or as clinically indicated.

5.7. Electrolyte Abnormalities

The use of NILOTINIB can cause hypophosphatemia, hypokalemia, hyperkalemia, hypocalcemia, and hyponatremia. Correct electrolyte abnormalities prior to initiating NILOTINIB and during therapy. Monitor

these electrolytes periodically during therapy.

5.8. Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome cases have been reported in nilotinib treated patients with resistant or intolerant CML. Malignant disease progression, high WBC counts and/or dehydration were present in the majority of these cases. Due to potential for tumor lysis syndrome, maintain adequate hydration and correct uric acid levels prior to initiating therapy with NILOTINIB.

5.9. Hemorrhage

Serious hemorrhagic events (including fatal events) have occurred in chronic myelogenous leukemia (CML) patients treated with nilotinib. Monitor for signs/symptoms of bleeding and manage as clinically appropriate.

5.10. Total Gastrectomy

Since the exposure of NILOTINIB is reduced in patients with total gastrectomy, perform more frequent monitoring of these patients. Consider dose increase or alternative therapy in patients with total gastrectomy.

5.11. Lactose

Since the capsules contain lactose, NILOTINIB is not recommended for patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, severe lactase deficiency with a severe degree of intolerance to lactose-containing products, or of glucose-galactose malabsorption.

5.12. Monitoring Laboratory Tests

Complete blood counts should be performed every 2 weeks for the first 2 months and then monthly thereafter. Perform chemistry panels, including electrolytes, calcium, magnesium, liver enzymes, lipid profile,

and glucose prior to therapy and periodically. ECGs should be obtained at baseline, 7 days after initiation and periodically thereafter, as well as following dose adjustments. Monitor lipid profiles and glucose periodically during the first year of NILOTINIB therapy and at least yearly during chronic therapy. Should treatment with any HMG-CoA reductase inhibitor (a lipid lowering agent) be needed to treat lipid elevations, evaluate the potential for a drug-drug interaction before initiating therapy as certain HMG-CoA reductase inhibitors are metabolized by the CYP3A4 pathway. Assess glucose levels before initiating treatment with NILOTINIB and monitor during treatment as clinically indicated. If test results warrant therapy, physician should follow their local standards of practice and treatment guidelines.

5.13. Fluid Retention

Fluid retention, including pleural and pericardial effusions, ascites, and pulmonary edema were reported; may be severe. Monitor closely for

signs/symptoms of fluid retention (eg, rapid weight- gain or swelling) and for symptoms of respiratory or cardiac distress (eg, shortness of breath). Evaluate promptly and manage as appropriate.

5.14. Effects on Growth and Development in Pediatric Patients

Adverse reactions associated with growth and development can occur in pediatric patients receiving BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors. The long-term effect of prolonged treatment with BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors on growth and development in pediatric patients are unknown. Therefore, monitor growth and development in pediatric patients receiving BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor treatment.

5.15. Embryo-Fetal Toxicity

There are no adequate and well controlled studies of nilotinib in pregnant women. However, NILOTINIB may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. nilotinib caused embryo-fetal

toxicities in animals at maternal exposures that were lower than the expected human exposure at the recommended doses of nilotinib. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for at least 14 days after the last dose.

5.16. Monitoring of BCR-ABL Transcript Levels

Monitoring of BCR-ABL Transcript Levels in Patients Who Discontinued NILOTINIB:

Monitor BCR-ABL transcript levels in patients eligible for treatment discontinuation using an FDA authorized test validated to measure molecular response levels with a sensitivity of at least MR4.5 (BCR-ABL/ABL \leq 0.0032% IS). In patients who discontinue NILOTINIB therapy, assess BCR-ABL transcript levels monthly for one year, then every 6 weeks for the second year, and every 12 weeks thereafter during

treatment discontinuation.

Newly diagnosed patients must reinitiate NILOTINIB therapy within 4 weeks of a loss of Major Molecular Response (MMR, corresponding to MR3.0 or $= \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0.1\% \text{IS}$).

Patients resistant or intolerant to prior treatment which included imatinib must reinitiate NILOTINIB therapy within 4 weeks of a loss of MMR or confirmed loss of MR4.0 (two consecutive measures separated by at least 4 weeks showing loss of MR4.0, corresponding to $= \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0.01\% \text{IS}$).

For patients who fail to achieve MMR after three months of treatment reinitiation, BCR-ABL kinase domain mutation testing should be performed.

Monitoring of BCR-ABL Transcript Levels in Patients who have Reinitiated Therapy after Loss of Molecular Response:

Monitor CBC and BCR-ABL transcripts in patients who reinitiate treatment with NILOTINIB due to loss of molecular response quantitation every 4 weeks until a major molecular response is re-established, then every 12 weeks.

5.17. Drug Interactions

The administration of NILOTINIB with agents that are strong CYP3A4 inhibitors (including, but not limited to, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir) should be avoided. Should treatment with any of these agents be required, it is recommended that nilotinib therapy be interrupted if possible. If transient interruption of treatment is not possible, close monitoring of the individual for prolongation of the QT interval is indicated.

Concomitant use of nilotinib with medicinal products that are potent inducers of CYP3A4 (e.g. phenytoin, rifampicin, carbamazepine, phenobarbital and St. John's Wort) is likely to reduce exposure to

nilotinib to a clinically relevant extent.

Therefore, in patients receiving nilotinib, co-administration of alternative therapeutic agents with less potential for CYP3A4 induction should be selected.

5.18. Food effect

The bioavailability of nilotinib is increased by food. NILOTINIB must not be taken in conjunction with food and should be taken 2 hours after a meal. No food should be consumed for at least one hour after the dose is taken. Grapefruit juice and other foods that are known to inhibit CYP3A4 should be avoided. For patients who are unable to swallow hard capsules, the content of each hard capsule may be dispersed in one teaspoon of apple sauce and should be taken immediately. Not more than one teaspoon of apple sauce and no food other than apple sauce must be used.

5.19. Hepatic Impairment

NILOTINIB exposure is increased in patients with impaired hepatic function. Reduce the NILOTINIB dosage in patients with hepatic impairment and monitor the QT interval closely in these patients.

5.20. Hepatitis B reactivation

Reactivation of hepatitis B in patients who are chronic carriers of this virus has occurred after these patients received BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors. Some cases resulted in acute hepatic failure or fulminant hepatitis leading to liver transplantation or a fatal outcome.

Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with NILOTINIB. Experts in liver disease and in the treatment of hepatitis B should be consulted before treatment is initiated in patients with positive hepatitis B serology (including those with active disease) and for patients who test positive for HBV infection during treatment.

Carriers of HBV who require treatment with NILOTINIB should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy.

5.21. Pediatric population

Laboratory abnormalities of mild to moderate transient elevations of aminotransferases and total bilirubin have been observed in children at a higher frequency than in adults, indicating a higher risk of hepatotoxicity in the pediatric population. Liver function (bilirubin and hepatic transaminases levels) should be monitored monthly or as clinically indicated. Elevations of bilirubin and hepatic transaminases should be managed by withholding NILOTINIB temporarily, dose reduction and/or discontinuation of NILOTINIB. The long-term effects of prolonged treatment with NILOTINIB in children and adolescents are unknown.

6. ADVERSE REACTIONS

>10%:

Cardiovascular: Peripheral edema (8% to 15%), hypertension (10% to 11%)

Central nervous system: Headache (20% to 35%), fatigue (21% to 32%), insomnia (7% to 12%), dizziness ($\leq 12\%$)

Dermatologic: Skin rash ($\leq 38\%$), pruritus (20% to 32%), night sweats (12% to 27%), alopecia (11% to 13%), xeroderma (>5% to 12%)

Endocrine & metabolic: Increased serum glucose (50%), hyperglycemia ($\leq 50\%$), increased serum cholesterol (28%), increased serum triglycerides (12%), hypophosphatemia ($\geq 10\%$)

Gastrointestinal: Nausea (22% to 37%), vomiting (13% to 29%), diarrhea (19% to 28%), increased serum lipase (28%), constipation

(19% to 26%), upper abdominal pain (12% to 18%), abdominal pain (15% to 16%), decreased appetite (including anorexia; 15% to 17%)

Hematologic & oncologic: Neutropenia (1% to 15%; grades 3/4: 12% to 42%; median duration: 15 days), thrombocytopenia (18%; grades 3/4: 10% to 42%; median duration: 22 days), anemia (8%; grades 3/4: 4% to 27%)

Hepatic: Increased serum ALT (10% to 72%), increased serum AST (10% to 47%), hyperbilirubinemia ($\geq 10\%$)

Infection: Influenza ($\leq 13\%$)

Neuromuscular & skeletal: Arthralgia (16% to 26%), limb pain (15% to 20%), back pain (15% to 19%), myalgia (16% to 19%), weakness (14% to 16%), ostealgia (14% to 15%), muscle spasm (12% to 15%), musculoskeletal pain (11% to 12%)

Respiratory: Cough (17% to 27%), nasopharyngitis ($\leq 27\%$), upper

respiratory tract infection ($\leq 17\%$), dyspnea (9% to 15%; exertional), oropharyngeal pain ($\leq 12\%$), flu-like symptoms (11%)

Miscellaneous: Fever (14% to 28%)

1% to 10%:

Cardiovascular: Ischemic heart disease (5% to 9%), peripheral arterial disease (3% to 4%), cerebral ischemia (1% to 3%), pericardial effusion ($\leq 2\%$), angina pectoris, cardiac arrhythmia (including AV block, atrial fibrillation, bradycardia, cardiac flutter, extrasystoles, and tachycardia), chest discomfort, chest pain (including noncardiac), flushing, palpitations, prolonged Q-T interval on ECG

Central nervous system: Anxiety, depression, flank pain, hypoesthesia, malaise, myasthenia, pain, paresthesia, peripheral neuropathy, vertigo, voice disorder

Dermatologic: Acne vulgaris, dermatitis (including allergic and acneiform),

eczema, erythema, folliculitis, hyperhidrosis, urticaria

Endocrine & metabolic: Decreased serum albumin, diabetes mellitus, fluid retention, hypercalcemia, hypercholesterolemia, hyperkalemia, hyperlipidemia, hyperphosphatemia, hypertriglyceridemia, hypocalcemia, hypokalemia, hypomagnesemia, hyponatremia, increased gamma-glutamyl transferase, increased HDL cholesterol, increased VLDL, weight gain, weight loss

Gastrointestinal: Dyspepsia (4% to 10%), gastroenteritis (7%), gastrointestinal hemorrhage ($\leq 5\%$), abdominal distension, abdominal distress, dysgeusia, flatulence, increased serum amylase, pancreatitis

Genitourinary: Pollakuria

Hematologic & oncologic: Bruise, cutaneous papilloma, decreased hemoglobin, eosinophilia, febrile neutropenia, hemophthalmos, hemorrhage, leukopenia, lymphocytopenia, pancytopenia

Hepatic: Ascites ($\leq 2\%$), hepatic insufficiency, increased serum alkaline phosphatase

Immunologic: Change in serum protein (decreased globulins)

Neuromuscular & skeletal: Increased creatine phosphokinase, neck pain

Ophthalmic: Eyelid edema (1%), conjunctivitis, eye pruritus, periorbital edema, xerophthalmia

Respiratory: Pleural effusion ($\leq 2\%$), pulmonary edema ($\leq 2\%$), epistaxis, hoarseness

Frequency not defined:

Cardiovascular: Hypotension, occlusive arterial disease (basilar, peripheral), pericarditis, reduced ejection fraction, shock (hemorrhagic), thrombosis, ventricular dysfunction

Central nervous system: Amnesia, breast induration, cerebral edema,

confusion, disorientation, dysesthesia, dysphoria, lethargy, restless leg syndrome

Dermatologic: Dermal ulcer, erythema multiforme, erythema nodosum, exfoliative dermatitis, furuncle, hyperkeratosis, palmar-plantar erythrodysesthesia, psoriasis, skin atrophy, skin blister, skin discoloration, skin hyperpigmentation, skin hypertrophy, skin photosensitivity, tinea pedis

Endocrine & metabolic: Altered hormone level (insulin C-peptide decreased), hypermenorrhea, hyperparathyroidism (secondary), hyperuricemia, hypoglycemia, thyroiditis

Gastrointestinal: Cholestasis, enterocolitis, gastric ulcer (perforation possible), gingivitis, hematemesis, hemorrhoids, hiatal hernia, intestinal obstruction, oral lesion (papilloma), rectal hemorrhage, ulcerative esophagitis

Genitourinary: Hematuria, urinary incontinence, urine discoloration

Hematologic & oncologic: Increased parathyroid hormone, leukocytosis, paraproteinemia, petechiae, retroperitoneal hemorrhage, thrombocythemia

Hepatic: Hepatomegaly

Hypersensitivity: Hypersensitivity

Infection: Abscess, anal abscess, reactivation of HBV, sepsis

Local: Local swelling (nipple), localized edema

Neuromuscular & Skeletal: Arthritis

Ophthalmic: Blepharitis, diplopia, eye pain, optic neuritis, papilledema, photophobia, retinopathy (central serous chorioretinopathy), swelling of eye

Otic: Auditory impairment, otalgia, tinnitus

Renal: Renal failure

Respiratory: Pulmonary hypertension, wheezing

Miscellaneous: Benign nodule (sebaceous hyperplasia), cyst (dermal), troponin increased

<1%, postmarketing, and/or case reports:

Allergic skin reaction, arteriosclerosis, ascorbic acid deficiency, blurred vision, bronchitis, candidiasis, cardiac failure, cardiomegaly, cerebral infarction, chills, conjunctival hemorrhage, coronary artery disease, cyanosis, decreased visual acuity, dehydration, disturbance in attention, dysuria, ecchymoses, erectile dysfunction, esophageal pain, exfoliation of skin, eye irritation, facial edema, gastritis, gastroesophageal reflux disease, gout, gynecomastia, heart murmur, hematoma, hepatitis, hepatotoxicity, herpes simplex infection,

hyperemia (scleral, conjunctival, ocular), hyperesthesia, hypertensive crisis, hyperthyroidism, hypothyroidism, increased appetite, increased blood urea nitrogen, increased lactate dehydrogenase, increased serum creatinine, intermittent claudication, interstitial pulmonary disease, intracranial hemorrhage, jaundice, joint swelling, lack of concentration, local alterations in temperature sensations, local discomfort (sensitive teeth), loss of consciousness, mastalgia, melena, mesenteric artery occlusion, migraine, myocardial infarction, nocturia, nonhemorrhagic stroke, occlusive arterial disease (coronary), oral mucosa ulcer, pharyngolaryngeal pain, photopsia, pleurisy, pleuritic chest pain, pneumonia, sinusitis, skin pain, stiffness, stomatitis, syncope, throat irritation, transient ischemic attacks, tremor, tumor lysis syndrome, urinary tract infection, urinary urgency, xerostomia

7. DRUG INTERACTIONS

Risk X (Avoid combination):

Amifampridine, Apixaban, Aprepitant, Asunaprevir, BCG (Intravesical), Bosutinib, Budesonide (Systemic), Cobimetinib, Conivaptan, CYP3A4 Inducers (Strong), CYP3A4 Inhibitors (Strong), Deferiprone, Dipyrrone, Domperidone, Flibanserin, Fusidic Acid (Systemic), Hydroxychloroquine, Idelalisib, Irinotecan Products, Ivabradine, Macimorelin, Mifepristone, Mizolastine, Naloxegol, Natalizumab, Neratinib, Pimecrolimus, Pimozide, Probucol, Promazine, QTc-Prolonging Agents (Highest Risk), QTc-Prolonging Agents (Moderate Risk), Simeprevir, St John's Wort, Tacrolimus (Topical), Tolvaptan, Ulipristal, Vaccines (Live), Vinflunine

Risk D (Consider therapy modification):

Acalabrutinib, Antacids, Avanafil, Bromocriptine, Budesonide (Topical), Cilostazol, Colchicine, Dabrafenib, Dapoxetine, Deflazacort,

Doxorubicin (Conventional), Echinacea, Eletriptan, Eplerenone, Everolimus, Fentanyl, Fingolimod, Guanfacine, Histamine H2 Receptor Antagonists, Hydroxyzine, Ibrutinib, Indapamide, Ivacaftor, Leflunomide, Lomitapide, Lurasidone, Nivolumab, Olaparib, Pitolisant, Proton Pump Inhibitors, QTc-Prolonging Agents (Indeterminate Risk and Risk Modifying), Ranolazine, Roflumilast, Sonidegib, Stiripentol, Suvorexant, Tezacaftor, Tofacitinib, Vaccines (Inactivated), Venetoclax, Zopiclone

Risk C (Monitor therapy):

Abemaciclib, Amlodipine, Antidiabetic Agents, Apixaban, Benzhydrocodone, Bilastine, Blonanserin, Bosentan, Brexpiprazole, Buprenorphine, Cannabis, Chloramphenicol (Ophthalmic), Coccidioides immitis Skin Test, CYP2B6 Substrates (High risk with Inducers), CYP3A4 Inducers (Moderate), CYP3A4 Inhibitors (Moderate), CYP3A4 Substrates (High risk with Inhibitors) **Exceptions:** Alitretinoin (Systemic); Praziquantel; Trabectedin; Vinorelbine, Deferasirox, Denosumab, Dronabinol,

Estrogen Derivatives, Fosaprepitant, Hydrocodone, Ifosfamide, Imatinib, Manidipine, Mirodenafil, Naldemedine, Nalfurafine, Netupitant, Nimodipine, Ocrelizumab, Oxycodone, Palbociclib, Pefloxacin, Pidotimod, Rifapentine, Roflumilast, Rupatadine, Ruxolitinib, Sarilumab, Saxagliptin, Sildenafil, Siltuximab, Sipuleucel-T, Tamsulosin, Teneligliptin, Tertomotide, Tetrahydrocannabinol, Ticagrelor, Tocilizumab, Trabectedin, Trastuzumab, Udenafil, Vilazodone, Vindesine, Xipamide

Food interactions: Grapefruit juice may result in increased concentrations of nilotinib and potentiate QT prolongation. Avoid grapefruit juice.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Based on data from animal reproduction studies and the mechanism

of action, NILOTINIB may cause fetal harm if administered during pregnancy. Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating therapy. Women of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment and for at least 14 days after the last dose.

Infertility:

The risk of infertility in females or males of reproductive potential has not been studied in humans. In studies in rats and rabbits, the fertility in males and females was not affected.

8.2. Nursing Mothers

No data are available regarding the presence of nilotinib or its metabolites in human milk or its effects on a breastfed child or on milk production. However, nilotinib is present in the milk of lactating rats. Because of the potential for serious adverse reactions in a nursing

child, advise lactating women not to breastfeed during treatment with NILOTINIB and for at least 14 days after the last dose.

8.3. Pediatric Use

The safety and effectiveness of nilotinib have been established in pediatric patients greater than or equal to 1 year of age with newly diagnosed and resistant or intolerant Ph+ CML in chronic phase. There are no data for pediatric patients under 2 years of age. Use of nilotinib in pediatric patients 1 to less than 2 years of age is supported by efficacy in pediatric patients 2 to 6 years of age.

The long-term effects of prolonged treatment with nilotinib in pediatric patients are unknown.

8.4. Geriatric Use

Based on clinical trials of nilotinib, no major differences for safety were observed in patients greater than or equal to 65 years of age as

compared to patients less than 65 years.

8.5. Cardiac Disorders

In the clinical trials, patients with a history of uncontrolled or significant cardiovascular disease, including recent myocardial infarction, congestive heart failure, unstable angina or clinically significant bradycardia, were excluded. Caution should be exercised in patients with relevant cardiac disorders.

8.6. Hepatic Impairment

Reduce the NILOTINIB dosage in patients with hepatic impairment and monitor the QT interval closely in these patients.

9. OVERDOSAGE

Overdose with nilotinib has been reported, where an unspecified

number of nilotinib capsules were ingested in combination with alcohol and other drugs. Events included neutropenia, vomiting, and drowsiness. In the event of overdose, the patient should be observed and appropriate supportive treatment given.

10. DESCRIPTION

LOTIGNA® capsules are supplied as hard gelatin capsules containing nilotinib (as hydrochloride monohydrate) equivalent to 150 mg or 200 mg of nilotinib together with Lactose monohydrate, Poloxamer, Crospovidone, Colloidal silicon dioxide and Magnesium stearate as inactive ingredients.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

Nilotinib is an inhibitor of the BCR-ABL kinase. Nilotinib binds to and stabilizes the inactive conformation of the kinase domain of ABL protein. In vitro, nilotinib inhibited BCR-ABL mediated proliferation of murine leukemic cell lines and human cell lines derived from patients with Ph+ CML. Under the conditions of the assays, nilotinib was able to overcome imatinib resistance resulting from BCR-ABL kinase mutations, in 32 out of 33 mutations tested. In vivo, nilotinib reduced the tumor size in a murine BCR-ABL xenograft model. Nilotinib inhibited the autophosphorylation of the following kinases at IC50 values as indicated: BCR-ABL (20 to 60 nM), PDGFR (69 nM), c-KIT (210 nM), CSF-1R (125 to 250 nM), and DDR1 (3.7 nM).

11.2. Pharmacokinetics

Protein binding: ~98%

Metabolism: Hepatic; oxidation and hydroxylation, via CYP3A4 to primarily inactive metabolites

Bioavailability: Capsule: ~50% (when compared to oral solution with pH of 1.2-1.3); two 200 mg capsules sprinkled on applesauce was determined to be bioequivalent to two 200 mg intact capsules; bioavailability is increased 82% when administered 30 minutes after a high-fat meal

Half-life elimination: ~15-17 hours

Time to peak: 3 hours

Excretion: Feces (93%; 69% as parent drug)

12. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

12.1. How supplied

LOTIGNA® is available as hard gelatin capsules containing 150 mg or 200 mg of NILOTINIB. LOTIGNA® is available as follows:

- 14 capsules of 150 mg LOTIGNA® are in a blister and 2 blisters are packaged in one wallet and one wallet is packaged in a box. Each box contains 28 capsules.
- 14 capsules of 200 mg LOTIGNA® are in a blister and 2 blisters are packaged in one wallet and one wallet is packaged in a box. Each box contains 28 capsules.

12.2. Storage Conditions:

Store below 30°C (86°F) and keep away from light and moisture.

12.3. Handling and Disposal:

Care should be exercised in the handling of NILOTINIB. Any unused product should be disposed of in accordance with local requirements. Several guidelines on the subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

- NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
- OSHA Technical Manual TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
- American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J HealthSyst Pharm.

2006; 63:1172-1193

Disclaimer: This leaflet was last approved in April 2019. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use NILOTINIB safely and effectively.

Last revision: April 2019



**Manufacturing Authorization Holder &
Manufacturing Site: Nanoalvand Co.
Karaj-Alborz-Iran**

W. 7 St., Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Iran

TEL: +9826-36671187

Fax: +9826-36671187

E-mail: info@nanoalvand.com

URL: www.nanoalvand.com

98.01.25. 02