

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly
Nilotinib Accord 150 mg tvrdé kapsuly
Nilotinib Accord 200 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Nilotinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 50 mg nilotinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 40 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Nilotinib Accord 150 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 150 mg nilotinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 120 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Nilotinib Accord 200 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 200 mg nilotinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 160 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a červeň Allura AC.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Nilotinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „4“ (približne 14 mm dlhá) s červeným nepriehľadným viečkom a svetložltým nepriehľadným telom s čiernym vytlačeným nápisom „SML“ na viečku a „39“ na tele, ktorá obsahuje takmer biely až sivý zrnitý prášok.

Nilotinib Accord 150 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „1“ (približne 19 mm dlhá) s červeným nepriehľadným viečkom a červeným nepriehľadným telom s čiernym vytlačeným nápisom „SML“ na viečku a „26“ na tele, ktorá obsahuje takmer biely až sivý zrnitý prášok.

Nilotinib Accord 200 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „0“ (približne 21 mm dlhá) so svetložltým nepriehľadným viečkom a svetložltým nepriehľadným telom s červeným vytlačeným nápisom „SML“ na viečku a „27“ na tele, ktorá obsahuje takmer biely až sivý zrnitý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nilotinib Accord je indikovaný na liečbu:

- dospelých a pediatických pacientov s novodiagnostikovanou chronickou myelocytovou leukémiou (CML) s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze,
- dospelých pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze a akcelerovanej fáze, s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcemu druhu liečby vrátane imatinibu. Údaje o účinnosti u pacientov v blastickej kríze CML nie sú dostupné.
- pediatických pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcemu druhu liečby vrátane imatinibu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou pacientov s CML.

Dávkovanie

Liečba má pokračovať dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos, alebo kým sa nevykyskytne neakceptovateľná toxicita.

Pri vynechaní dávky pacient nemá užiť dávku navyše, ale má užiť obvyklú predpísanú najbližšiu dávku.

Dospelí pacienti s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia

Odporúčaná dávka je:

- 300 mg dvakrát denne u novodiagnostikovaných pacientov s CML v chronickej fáze,
- 400 mg dvakrát denne u pacientov v chronickej alebo akcelerovanej fáze CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcej liečbe.

Pediatickí pacienti s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia

Dávkovanie sa u pediatických pacientov stanovuje individuálne na základe plochy povrchu tela (mg/m^2). Odporúčaná dávka nilotinibu je $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ dvakrát denne, zaokrúhlená na najbližšiu 50 mg dávku (až po maximálnu jednotlivú dávku 400 mg) (pozri tabuľku 1). Na dosiahnutie želanej dávky sa môžu kombinovať tvrdé kapsuly nilotinibu rôznych síl.

Nie sú skúsenosti s liečbou pediatických pacientov mladších ako 2 roky. K dispozícii nie sú žiadne údaje od novodiagnostikovaných pediatických pacientov mladších ako 10 rokov a iba obmedzené údaje od pediatických pacientov mladších ako 6 rokov s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu.

Tabuľka 1 Pediatrická schéma dávkovania nilotinibu 230 mg/m² dvakrát denne

Plocha povrchu tela (BSA)	Dávka v mg (dvakrát denne)
Do 0,32 m ²	50 mg
0,33–0,54 m ²	100 mg
0,55–0,76 m ²	150 mg
0,77–0,97 m ²	200 mg
0,98–1,19 m ²	250 mg
1,20–1,41 m ²	300 mg
1,42–1,63 m ²	350 mg
≥ 1,64 m ²	400 mg

Dospelí pacienti s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze, ktorí dostávali nilotinib ako liečbu prvej línie a ktorí dosiahli trvalú hlbokú molekulovú odpoveď (MR4,5)

Ukončenie liečby možno zvážiť u vybraných dospelých CML pacientov s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+) v chronickej fáze, ktorí sa liečili nilotinibom 300 mg dvakrát denne počas minimálne 3 rokov, ak sa hlboká molekulová odpoveď udržala počas minimálne jedného roka bezprostredne pred ukončením liečby. Ukončenie liečby nilotinibom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s CML (pozri časť 4.4 a 5.1).

U pacientov, ktorí sú vhodní na ukončenie liečby nilotinibom, sa musia monitorovať hladiny BCR-ABL transkriptu a úplný krvný obraz s diferenciálom raz mesačne počas prvého roka, potom každých 6 týždňov počas druhého roka a potom každých 12 týždňov. Monitorovanie hladiny BCR-ABL transkriptu sa musí vykonať kvantitatívnym diagnostickým testom, validovaným na stanovenie hladiny molekulovej odpovede na Medzinárodnej škále (International Scale, IS), s citlivosťou najmenej MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 \% IS$).

U pacientov, ktorí stratia MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 \% IS$), ale nie MMR ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 \% IS$) počas fázy bez liečby, sa majú hladiny BCR-ABL monitorovať každé 2 týždne, kým sa hladiny BCR-ABL vrátia do rozsahu medzi MR4 a MR4,5. U pacientov, ktorí si udržia hladiny BCR-ABL medzi MMR a MR4 počas najmenej 4 po sebe nasledujúcich meraní, sa možno vrátiť k pôvodnému monitorovaciemu plánu.

Pacienti, ktorí stratia MMR, musia znovu začať liečbu do 4 týždňov od doby, odkedy je známe, že došlo k strate remisie. Liečba s nilotinibom sa má opakovane začať dávkou 300 mg dvakrát denne alebo na úrovni zníženej dávky 400 mg jedenkrát denne v tom prípade, ak pacient mal zníženú dávku pred ukončením liečby. U pacientov, ktorí znovu začali liečbu nilotinibom, sa majú hladiny BCR-ABL transkriptov monitorovať raz mesačne, až kým sa obnoví MMR, a potom každých 12 týždňov (pozri časť 4.4).

Dospelí pacienti s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze, ktorí dosiahli trvalú hlbokú molekulovú odpoveď (MR4,5) pri liečbe nilotinibom po predchádzajúcej liečbe imatinibom

Ukončenie liečby možno zvážiť u vybraných dospelých pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+) v chronickej fáze, ktorí sa liečili nilotinibom počas minimálne 3 rokov a ak sa hlboká molekulová odpoveď udržala počas minimálne jedného roka bezprostredne pred ukončením liečby. Ukončenie liečby nilotinibom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s CML (pozri časť 4.4 a 5.1).

U vybraných pacientov, ktorí ukončia liečbu nilotinibom, sa musia monitorovať hladiny BCR-ABL transkriptu a úplný krvný obraz s diferenciálom raz mesačne počas prvého roka, potom každých 6 týždňov počas druhého roka a potom každých 12 týždňov. Monitorovanie hladiny BCR-ABL

transkriptu sa musí vykonať kvantitatívnym diagnostickým testom, validovaným na stanovenie hladiny molekulej odpovede na Medzinárodnej škále (International Scale, IS), s citlivosťou najmenej MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 \% IS$).

U pacientov s potvrdenou stratou MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 \% IS$) počas fázy bez liečby (dve po sebe nasledujúce merania oddelené aspoň 4 týždne vykazujú stratu MR4) alebo stratou veľkej molekulej odpovede ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 \% IS$) je nutné znovu začať liečbu v priebehu 4 týždňov, odkedy bolo známe, že došlo k strate remisie. Liečba nilotinibom sa má opakovane začať dávkou buď 300 mg, alebo 400 mg dvakrát denne. U pacientov, ktorí znovu začali liečbu nilotinibom, sa majú hladiny BCR-ABL transkriptov monitorovať každý mesiac, až kým sa predchádzajúca veľká molekulej odpoveď alebo úroveň MR4 znovu obnoví, a potom každých 12 týždňov (pozri časť 4.4).

Prispôsobenie alebo úprava dávky

Nilotinib môže byť potrebné dočasne vysadiť a/alebo znížiť jej dávku pre príznaky hematologickej toxicity (neutropénia, trombocytopénia), ktoré nesúvisia so základným leukemickým ochorením (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2 Úprava dávky pre neutropéniu a trombocytopéniu

Dospelí pacienti s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze pri dávke 300 mg dvakrát denne a CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v chronickej fáze pri dávke 400 mg dvakrát denne	$ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> Liečba nilotinibom sa musí prerušiť a musí sa monitorovať krvný obraz. Liečba sa musí znovu začať do 2 týždňov s predchádzajúcou dávkou, ak $ANC > 1,0 \times 10^9/l$ a/alebo trombocyty $> 50 \times 10^9/l$. Ak počty krviniek ostávajú nízke, môže byť potrebné znížiť dávku na 400 mg raz denne.
Dospelí pacienti s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v akcelerovanej fáze pri dávke 400 mg dvakrát denne	$ANC^* < 0,5 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> Liečba nilotinibom sa musí prerušiť a musí sa monitorovať krvný obraz. Liečba sa musí znovu začať do 2 týždňov s predchádzajúcou dávkou, ak $ANC > 1,0 \times 10^9/l$ a/alebo trombocyty $> 20 \times 10^9/l$. Ak počty krviniek ostávajú nízke, môže byť potrebné znížiť dávku na 400 mg raz denne.
Pediatrickí pacienti s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze pri dávke 230 mg/m ² dvakrát denne a CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v chronickej fáze pri dávke 230 mg/m ² dvakrát denne	$ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> Liečba nilotinibom sa musí prerušiť a musí sa monitorovať krvný obraz. Liečba sa musí znovu začať do 2 týždňov s predchádzajúcou dávkou, ak $ANC > 1,5 \times 10^9/l$ a/alebo trombocyty $> 75 \times 10^9/l$. Ak počty krviniek ostávajú nízke, môže byť potrebné znížiť dávku na 230 mg/m² raz denne. Ak udalosť nastane po znížení dávky, zvážte ukončenie liečby.

*ANC = absolútny počet neutrofilov

Ak sa vyvinú klinicky významné príznaky stredne ťažkej alebo ťažkej nehematologickej toxicity, podávanie sa má prerušiť a pacienti sa majú monitorovať a vhodne liečiť. Ak bola predchádzajúca dávka 300 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze,

alebo 400 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v chronickej alebo akcelerovanej fáze, alebo 230 mg/m² dvakrát denne u pediatrických pacientov, podávanie sa má znova začať s dávkou 400 mg raz denne u dospelých pacientov a 230 mg/m² raz denne u pediatrických pacientov, keď toxické príznaky zmiznú. Ak bola predchádzajúca dávka 400 mg raz denne u dospelých pacientov alebo 230 mg/m² raz denne u pediatrických pacientov, liečba sa má ukončiť. Ak je to klinicky vhodné, má sa zväziť opätovné zvýšenie dávky na začiatočnú dávku 300 mg dvakrát denne u novodiagnostikovaných dospelých pacientov s CML v chronickej fáze alebo na 400 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v chronickej alebo akcelerovanej fáze alebo na 230 mg/m² dvakrát denne u pediatrických pacientov.

Zvýšenie sérovej lipázy: Pri zvýšení sérovej lipázy stupňa 3–4 sa má dávka u dospelých pacientov znížiť na 400 mg raz denne alebo prerušiť podávanie. U pediatrických pacientov sa liečba musí prerušiť až do zlepšenia príznakov na stupeň ≤ 1. Následne, ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m² dvakrát denne, môže sa liečba znova začať s dávkou 230 mg/m² raz denne. Ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m² raz denne, liečba sa má ukončiť. Hladina sérovej lipázy sa má stanovovať každý mesiac alebo ak je to klinicky indikované (pozri časť 4.4).

Zvýšenie bilirubínu a pečeňových aminotransferáz: Pri zvýšení bilirubínu a pečeňových aminotransferáz stupňa 3–4 sa má dávka u dospelých pacientov znížiť na 400 mg raz denne alebo prerušiť podávanie. U pediatrických pacientov sa musí pri zvýšení bilirubínu stupňa ≥ 2 alebo zvýšení pečeňových aminotransferáz stupňa ≥ 3 liečba prerušiť, kým sa hladiny vrátia na stupeň ≤ 1. Následne, ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m² dvakrát denne, môže sa liečba znova začať s dávkou 230 mg/m² raz denne. Ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m² raz denne a zlepšenie na stupeň ≤ 1 trvá dlhšie ako 28 dní, liečba sa má ukončiť. Hladina bilirubínu a pečeňových aminotransferáz sa má stanovovať každý mesiac alebo ak je to klinicky indikované.

Osobitné skupiny

Starší ľudia

Približne 12 % osôb v klinickej štúdií fázy III u pacientov s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze a približne 30 % osôb v klinickej štúdií fázy II u pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v chronickej a akcelerovanej fáze bolo vo veku 65 rokov alebo starších. Nepozorovali sa významné rozdiely v bezpečnosti a účinnosti u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s dospelými vo veku 18 až 65 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Klinické skúšania sa nevykonali u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek.

Vzhľadom na to, že nilotinib a jeho metabolity sa nevyklučujú obličkami, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nepredpokladá pokles celkového telesného klirensu.

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene má mierny vplyv na farmakokinetiku nilotinibu. Úprava dávky sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nepovažuje za potrebnú. Pri liečbe pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Poruchy srdca

Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s nekompenzovaným alebo významným ochorením srdca (napr., nedávnym infarktomyokardu, kongestívnym zlyhávaním srdca, nestabilnou angina pectoris alebo klinicky významnou bradykardiou). U pacientov so závažnými poruchami srdca je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Počas liečby nilotinibom bolo zaznamenané zvýšenie hladiny celkového cholesterolu v sére (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby nilotinibom, po 3 a 6 mesiacoch od začatia liečby a najmenej raz ročne pri dlhodobej liečbe je potrebné stanoviť profily lipidov.

Počas liečby nilotinibom bolo zaznamenané zvýšenie hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby nilotinibom je potrebné stanoviť hladinu glukózy v krvi a monitorovať ju počas liečby.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť nilotinibu boli stanovené u pediatrických pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze vo veku od 2 do menej ako 18 rokov (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2). Nie sú skúsenosti u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky alebo u pediatrických pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v akcelerovanej fáze alebo blastickej kríze. K dispozícii nie sú žiadne údaje od novodiagnostikovaných pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov a iba obmedzené údaje od pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu.

Spôsob podávania

Nilotinib Accord sa má užívať dvakrát denne s intervalom približne 12 hodín a nesmie sa užívať s jedlom. Tvrdé kapsuly sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou. Jedlo sa nemá požiť 2 hodiny pred užitím dávky a jedlo sa nemá požiť najmenej jednu hodinu po užití dávky. U pacientov s ťažkosťami s prehltnutím vrátane pediatrických pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tvrdé kapsuly, sa má použiť iný vhodný liek obsahujúci nilotinib.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

Liečba nilotinibom sa spája s trombocytopéniou, neutropéniou a anémiou (všeobecné kritériá toxicity stupňa 3 a 4 podľa National Cancer Institute). Vyskytujú sa častejšie u pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu, najmä u pacientov v akcelerovanej fáze CML. Kompletné vyšetrenie krvného obrazu je potrebné vykonať každé dva týždne počas prvých 2 mesiacov a potom každý mesiac, alebo ak je to klinicky indikované. Myelosupresia bola spravidla reverzibilná a zvyčajne ju bolo možné zvládnuť dočasným vysadením alebo znížením dávky nilotinibu (pozri časť 4.2).

Predĺženie intervalu QT

Ukázalo sa, že nilotinib v závislosti od koncentrácie predlžuje u dospelých a pediatrických pacientov repolarizáciu srdcových komôr, čo sa stanovilo prostredníctvom intervalu QT na povrchovom EKG.

V klinickej štúdii fázy III u pacientov s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze, ktorí dostávali 300 mg nilotinibu dvakrát denne, bola zmena stredného časovo spriemerovaného intervalu QTcF v rovnovážnom stave oproti východiskovej hodnote 6 ms. Ani u jedného pacienta sa nevyskytol interval QTcF > 480 ms. Nepozorovali sa epizódy torsade de pointes.

V klinickom skúšaní fázy II u pacientov v chronickej a akcelerovanej fáze CML s rezistenciou a intoleranciou voči imatinibu, ktorí dostávali 400 mg nilotinibu dvakrát denne, bola zmena stredného časovo spriemerovaného intervalu QTcF v rovnovážnom stave oproti východiskovej hodnote 5 a 8 ms. QTcF > 500 ms sa pozoroval u < 1 % týchto pacientov. V klinických skúšaní sa nepozorovali epizódy torsade de pointes.

V štúdii so zdravými dobrovoľníkmi pri expozíciách porovnateľných s expozíciami pozorovanými u pacientov bola časovo spriemerovaná stredná zmena QTcF po odrátaní placebo oproti východiskovej hodnote 7 ms (CI ± 4 ms). Žiadny účastník nemal QTcF > 450 ms. Okrem toho sa v priebehu skúšania nepozorovali klinicky významné arytmie. Predovšetkým sa nepozorovali epizódy torsade de pointes (prechodné alebo pretrvávajúce).

Významné predĺženie intervalu QT sa môže vyskytnúť, keď sa nilotinib nesprávne užíva so silnými inhibítormi CYP3A4 a/alebo s liekmi so známym potenciálom predlžovať QT interval, a/alebo s jedlom (pozri časť 4.5). Prítomnosť hypokaliémie a hypomagneziémie môže tento účinok ďalej zosilniť. Predĺženie intervalu QT môže pacientov vystaviť riziku úmrtia.

Nilotinib sa má používať opatrne u pacientov, ktorí majú alebo u ktorých je významné riziko, že sa u nich môže vyvinúť predĺženie QTc, ako sú pacienti:

- s vrodeným výrazným predĺžením QT.
- s nekompensovaným alebo významným ochorením srdca vrátane nedávneho infarktu myokardu, kongestívneho zlyhávania srdca, nestabilnej angina pectoris alebo klinicky významnej bradykardie.
- užívajúci antiarytmiká alebo iné látky, ktoré spôsobujú predĺženie QT.

Odporúča sa dôsledne sledovať účinok na interval QTc a vykonať východiskové EKG vyšetrenie pred začiatkom liečby nilotinibom a ak je to klinicky indikované. Hypokaliémia alebo hypomagneziémia sa musia korigovať pred podaním nilotinibu a majú sa periodicky monitorovať počas liečby.

Náhla smrť

Menej časté prípady (0,1 až 1 %) náhlej smrti boli hlásené u pacientov s CML v chronickej alebo akcelerovanej fáze s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu, ktorí v anamnéze mali ochorenie srdca alebo významné srdcové rizikové faktory. Popri základnej malignite boli často prítomné aj sprievodné ochorenia, ako aj súbežne podávané lieky. Prispievajúcimi faktormi mohli byť poruchy repolarizácie komôr. Neboli hlásené žiadne prípady náhlej smrti u novodiagnostikovaných pacientov s CML v chronickej fáze v klinickej štúdií fázy III.

Retencia tekutín a edém

U novodiagnostikovaných pacientov s CML sa v klinickej štúdií fázy III menej často (0,1 až 1 %) pozorovali ťažké formy s liekom súvisiacej retencie tekutín ako pleurálny výpotok, pľúcny edém a perikardiálny výpotok. Podobné udalosti sa zaznamenali aj z hlásení po uvedení lieku na trh. Nečakaný a rýchly nárast telesnej hmotnosti musí byť pozorne vyšetrený. Ak sa počas liečby nilotinibom objavia prejavy ťažkej retencie tekutín, musí byť zhodnotená etiológia a pacienti majú byť náležite liečení (pozri časť 4.2, pokyny k zvládaniu nehematologických toxicít).

Srdcovocievne príhody

U novodiagnostikovaných pacientov s CML v klinickej štúdií fázy III a z hlásení po uvedení lieku na trh boli zaznamenané srdcovocievne príhody. V tomto klinickom skúšaní s mediánom trvania liečby 60,5 mesiacov sa vyskytli srdcovocievne príhody 3. až 4. stupňa vrátane periférnej arteriálnej okluzívnej choroby (1,4 % pri 300 mg a 1,1 % pri 400 mg nilotinibu dvakrát denne), ischemická choroba srdca (2,2 % pri 300 mg a 6,1 % pri 400 mg nilotinibu dvakrát denne) a ischemické mozgovocievne príhody (1,1 % pri 300 mg a 2,2 % pri 400 mg nilotinibu dvakrát denne). Pacienti majú byť poučení, aby v prípade výskytu akútnych prejavov a príznakov srdcovocievnych príhod okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Srdcovocievny stav pacienta musí byť zhodnotený a počas liečby nilotinibom majú byť podľa platných štandardných odporúčaní sledované a aktívne manažované srdcovocievne rizikové faktory. Na kontrolu srdcovocievnych rizík má byť predpísaná vhodná liečba (pozri časť 4.2, pokyny k zvládaniu nehematologických toxicít).

Reaktivácia hepatitídy B

Reaktivácia hepatitídy B u pacientov, ktorí sú chronickými prenášačmi tohto vírusu, sa vyskytla v prípade, že títo pacienti užívali inhibítory BCR-ABL-tyrozínkinázy. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie.

Pacienti majú byť vyšetrení na HBV infekciu pred začatím liečby nilotinibom. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym sérologickým testom na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) a u pacientov s pozitívnym testom na HBV infekciu počas liečby je potrebné konzultovať s odborníkmi na ochorenia pečene a liečbu hepatitídy B. Prenášači vírusu HBV, ktorí potrebujú liečbu nilotinibom, majú byť pozorne sledovaní na prejavy a symptómy aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Osobitné monitorovanie dospelých pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze, ktorí dosiahli trvalú hlbokú molekulovú odpoveď

Vhodnosť na ukončenie liečby

Pacienti, u ktorých sa potvrdila expresia typických BCR-ABL transkriptov, e13a2/b2a2 alebo e14a2/b3a2, sa môžu považovať za vhodných na ukončenie liečby. Pacienti musia mať typické BCR-ABL transkripty, ktoré umožnia kvantifikáciu BCR-ABL, vyhodnotenie hĺbky molekulovej odpovede a stanovenie prípadnej straty molekulovej remisie po prerušení liečby nilotinibom.

Monitorovanie pacientov, ktorí ukončili liečbu

U pacientov vhodných na ukončenie liečby sa musí vykonávať časté monitorovanie hladín BCR-ABL transkriptov spolu s kvantitatívnym diagnostickým testom validovaným na meranie hladín molekulovej odpovede s citlivosťou najmenej MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 \% IS$). Hladiny BCR-ABL transkriptov sa musia stanoviť pred a počas ukončenia liečby (pozri časti 4.2 a 5.1).

Strata veľkej molekulovej odpovede ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 \% IS$) u pacientov s CML, ktorým sa podával nilotinib ako prvo alebo druholíniová liečba, alebo potvrdená strata MR4 (dve po sebe idúce merania s odstupom aspoň 4 týždne ukazujúce stratu MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 \% IS$)) u pacientov s CML, ktorým sa podával nilotinib ako druholíniová liečba bude impulzom pre opätovné začatie liečby v priebehu 4 týždňov od doby, odkedy je známe, že došlo k strate remisie. Molekulový relaps sa môže vyskytnúť počas obdobia bez liečby a údaje o dlhodobých výsledkoch ešte nie sú k dispozícii. Veľmi dôležité je preto časté monitorovanie hladín BCR-ABL transkriptov a úplného krvného obrazu s diferenciaciou, aby sa zistila prípadná strata remisie (pozri časť 4.2). U pacientov, ktorí nedosiahnu MMR po troch mesiacoch od opätovného začatia liečby, sa má vykonať test na mutáciu kinázy BCR-ABL.

Laboratórne testy a monitoring

Lipidy v krvi

V klinickom skúšaní fázy III u novo diagnostikovaných pacientov s CML sa u 1,1 % pacientov liečených 400 mg nilotinibu dvakrát denne vyskytlo zvýšenie celkového cholesterolu stupňa 3–4; v skupine s dávkovaním 300 mg dvakrát denne však nebolo pozorované žiadne zvýšenie stupňa 3–4 (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby nilotinibom, po 3 a 6 mesiacoch od začatia liečby a najmenej raz ročne pri dlhodobej liečbe sa odporúča stanoviť profily lipidov (pozri časť 4.2). Ak je potrebné podanie inhibítorov HMG-CoA reduktázy (liečiv znižujúcich hladinu lipidov), treba sa pred začatím liečby riadiť podľa časti 4.5, keďže určité inhibitory HMG-CoA reduktázy sú tiež metabolizované prostredníctvom CYP3A4.

Glukóza v krvi

V klinickom skúšaní fázy III u novo diagnostikovaných pacientov s CML sa u 6,9 % pacientov liečených 400 mg nilotinibu dvakrát denne a u 7,2 % pacientov liečených 300 mg nilotinibu dvakrát denne vyskytlo zvýšenie glukózy v krvi stupňa 3–4. Pred začatím liečby nilotinibom sa odporúča stanoviť hladinu glukózy a podľa klinickej potreby ju monitorovať počas liečby (pozri časť 4.2). Ak výsledky testov oprávňujú liečbu, lekári sa majú riadiť miestnymi normami pre prax a smernicami pre liečbu.

Interakcie s inými liekmi

Je potrebné vyhnúť sa podávaniu nilotinibu s látkami, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4 (vrátane, ale nielen s ketokonazolom, itraconazolom, vorikonazolom, klaritromycínom, telitromycínom, ritonavirom). Ak sa vyžaduje liečba niektorou z uvedených látok, odporúča sa podľa možnosti prerušiť liečbu nilotinibom (pozri časť 4.5). Ak krátkodobé prerušenie liečby nie je možné, je indikované dôsledné monitorovanie pacienta vzhľadom na predĺženie intervalu QT (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.2).

Súčasné užívanie nilotinibu a liekov, ktoré sú silné induktory CYP3A4 (napr., fenytoín, rifampicín, karbamazepín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný), pravdepodobne zníži expozíciu nilotinibu v klinicky významnej miere. Preto u pacientov, ktorí užívajú nilotinib, je potrebné zvolať na súbežné podávanie alternatívne liečivá s nižším potenciálom indukovať CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Vplyv jedla

Jedlo zvyšuje biologickú dostupnosť nilotinibu. Nilotinib sa nesmie užívať spolu s jedlom (pozri časti 4.2 a 4.5) a má sa užívať 2 hodiny po jedle. Najmenej jednu hodinu po užití dávky sa nemá požiť žiadne jedlo. Je potrebné vyhýbať sa grapefruitovej šťave a iným jedlám, o ktorých je známe, že inhibujú CYP3A4. U pacientov s ťažkosťami s prehĺtaním, vrátane pediatrických pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tvrdé kapsuly, sa má použiť iný vhodný liek obsahujúci nilotinib.

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene má malý vplyv na farmakokinetiku nilotinibu. Podanie jednorazovej dávky 200 mg nilotinibu spôsobilo u osôb s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene zväčšenie AUC o 35 %, 35 % a 19 % v porovnaní s kontrolnou skupinou osôb s normálnou funkciou pečene. Predpokladaná C_{max} nilotinibu v rovnovážnom stave sa zvýšila o 29 %, 18 % a 22 %. Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti so zvýšením alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo aspartátaminotransferázy (AST) na > 2,5-násobok (alebo na > 5-násobok, ak súviselo s ochorením) hornej hranice normálneho rozmedzia a/alebo celkového bilirubínu na > 1,5-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia. Metabolizmus nilotinibu prebieha prevažne v pečeni. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa preto môže zvýšiť expozícia nilotinibu a pri ich liečbe je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Sérová lipáza

Pozorovalo sa zvýšenie lipázy v sére. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze sa odporúča opatrnosť. Keď zvýšenie lipázy sprevádzajú abdominálne príznaky, liečba nilotinibom sa má vysadiť a majú sa zvážiť vhodné diagnostické postupy na vylúčenie pankreatitídy.

Totálna gastrektómia

Biologická dostupnosť nilotinibu môže byť znížená u pacientov s totálnou gastrektómiou (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa majú zvážiť častejšie následné vyšetrenia.

Syndróm z rozpadu nádoru

Vzhľadom na možný výskyt syndrómu z rozpadu nádoru (TLS) sa pred začatím liečby nilotinibom odporúča úprava klinicky významnej dehydratácie a liečba vysokých hladín kyseliny močovej (pozri časť 4.8).

Pomocné látky so známym účinkom

Laktóza (vo forme monohydrátu) (u 50 mg, 150 mg a 200 mg)

Tvrde kapsuly lieku Nilotinib Accord obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, úplného deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Draslík (u 50 mg, 150 mg a 200 mg)

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol draslíka (39 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Sodík (u 200 mg)

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Červeň Allura AC (u 200 mg)

Tento liek obsahuje červeň Allura AC, ktorá môže spôsobiť alergické reakcie.

Pediatrická populácia

Laboratórne abnormality vo forme ľahkých až stredne závažných prechodných zvýšení aminotransferáz a celkového bilirubínu sa u detí pozorovali s vyššou frekvenciou ako u dospelých, čo naznačuje zvýšené riziko hepatotoxicity v pediatrickej populácii (pozri časť 4.8). Funkcia pečene (hladiny bilirubínu a pečenej aminotransferáz) sa má monitorovať raz za mesiac alebo podľa klinickej indikácie. Zvýšenie bilirubínu a pečenej aminotransferáz sa má manažovať dočasným prerušením podávania nilotinibu, znížením dávky a/alebo ukončením podávania nilotinibu (pozri časť 4.2). V štúdií s pediatrickou populáciou s CML bolo u pacientov liečených nilotinibom dokumentované spomalenie rastu (pozri časť 4.8). U pediatrických pacientov liečených nilotinibom sa doporučuje dôkladné sledovanie rastu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nilotinib sa môže podávať v kombinácii s hematopoetickými rastovými faktormi, ako sú erytropoetín alebo faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF), ak je to klinicky indikované. Môže sa podávať s hydroxyureou alebo anagrelidom, ak je to klinicky indikované.

Nilotinib sa metabolizuje prevažne v pečeni, pričom sa predpokladá, že hlavný podiel pri oxidačnom metabolizme zohráva CYP3A4. Nilotinib je tiež substrátom glykoproteínu P (P-g-p), efluxnej pumpy mnohých liečiv. Preto absorpciu a následnú elimináciu systémovo absorbovaného nilotinibu môžu ovplyvňovať látky, ktoré pôsobia na CYP3A4 a/alebo P-g-p.

Látky, ktoré môžu zvýšiť sérové koncentrácie nilotinibu

Súčasné podávanie nilotinibu s imatinibom (substrát a moderátor P-gp a CYP3A4) malo slabý inhibičný účinok na CYP3A4 a/alebo P-gp. AUC imatinibu sa zvýšila o 18 % až 39 % a AUC nilotinibu sa zvýšila o 18 % až 40 %. Nie je pravdepodobné, že tieto zmeny sú klinicky významné.

Expozícia nilotinibu u zdravých osôb vzrástla 3-násobne, keď sa podával spolu so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom. Preto je potrebné vyhýbať sa súbežnej liečbe silnými inhibítormi CYP3A4 vrátane ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, ritonaviru, klaritromycínu a telitromycínu (pozri časť 4.4). Zvýšenú expozíciu nilotinibu možno očakávať aj pri stredne silných inhibítormi CYP3A4. Majú sa zväžiť alternatívne súčasne podávané lieky, ktoré neinhibujú alebo len minimálne inhibujú CYP3A4.

Látky, ktoré môžu znížiť sérové koncentrácie nilotinibu

Rifampicín, silný induktor CYP3A4, znižuje C_{max} nilotinibu o 64 % a znižuje AUC nilotinibu o 80 %. Rifampicín a nilotinib sa nemajú používať súčasne.

Súčasné podávanie iných liekov, ktoré indukujú CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný), pravdepodobne tiež zníži expozíciu nilotinibu v klinicky významnej miere. U pacientov, ktorí majú indikovanú liečbu induktormi CYP3A4, sa majú zvoliť alternatívne látky s menším potenciálom pre enzýmovú indukciu.

Rozpustnosť nilotinibu závisí od pH, pričom rozpustnosť je nižšia pri vyššom pH. U zdravých osôb, ktoré dostávali 40 mg ezomeprazolu raz denne počas 5 dní, sa pH žalúdka výrazne zvýšilo, ale absorpcia nilotinibu sa len mierne znížila (pokles C_{max} o 27 % a pokles $AUC_{0-\infty}$ o 34 %). Nilotinib možno podľa potreby používať súčasne s ezomeprazolom alebo inými inhibítormi protónovej pumpy.

V štúdiu u zdravých subjektov nebola po podaní jednorazovej dávky 400 mg nilotinibu 10 hodín po a 2 hodiny pred famotidínom pozorovaná žiadna významná zmena vo farmakokinetike nilotinibu. V prípade, že je potrebná súčasná liečba H2 blokátormi, možno ich podať približne 10 hodín pred a 2 hodiny po podaní nilotinibu.

Vo vyššie uvedenej štúdiu nemalo podanie antacida (hydroxid hlinitý/hydroxid horečnatý/simetikón) 2 hodiny pred alebo 2 hodiny po podaní jednorazovej dávky 400 mg nilotinibu taktiež vplyv na farmakokinetiku nilotinibu. V prípade potreby možno podať antacidá približne 2 hodiny po alebo 2 hodiny pred podaním nilotinibu.

Látky, ktorých systémové koncentrácie môže zmeniť nilotinib

In vitro je nilotinib pomerne silný inhibítor CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a UGT1A1, s hodnotou K_i najnižšou pre CYP2C9 ($K_i = 0,13$ mikroM).

Štúdiá liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov pri jednorazovom podaní 25 mg warfarínu, citlivého substrátu CYP2C9, a 800 mg nilotinibu nemala za následok žiadne zmeny farmakokinetických parametrov warfarínu alebo farmakodynamiky warfarínu, stanovených ako protrombínový čas (PT) a medzinárodný normalizovaný pomer (INR). Nie sú údaje o rovnovážnom stave. Táto štúdiá naznačuje, že klinicky významná lieková interakcia medzi nilotinibom a warfarínom je menej pravdepodobná do dávky 25 mg warfarínu. Vzhľadom na chýbajúce údaje pri rovnovážnom stave sa odporúča kontrola farmakodynamických markerov warfarínu (INR alebo PT) po začatí liečby nilotinibom (najmenej počas prvých 2 týždňov).

U pacientov s CML nilotinib podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne po dobu 12 dní zvýšil 2,6 resp. 2-násobne systémovú expozíciu (AUC resp. C_{max}) perorálne podaného midazolamu (substrát CYP3A4). Nilotinib je stredne silný inhibítor CYP3A4. Pri súčasnom podávaní spolu s nilotinibom preto môže byť systémová expozícia iných liekov primárne metabolizovaných cez CYP3A4 (napr. určité inhibítory HMG-CoA reductázy) zvýšená. U liekov s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi CYP3A4 (vrátane alfentanilu, cyklosporínu, dihydroergotamínu, ergotamínu, fentanylu, sirolimu a takrolimu ale nevynímajúc aj iné lieky), môže byť potrebný monitoring a úprava dávky, pokiaľ sa podávajú spoločne s nilotinibom.

Kombinácia nilotinibu s tými statínmi, ktoré sú eliminované prevažne cez CYP3A4, môže zvýšiť riziko vzniku statínmi indukovanej myopatie, vrátane rabdomyolýzy.

Antiarytmiká a iné látky, ktoré môžu predlžovať QT interval

Nilotinib sa má používať opatrne u pacientov, ktorí majú alebo u ktorých sa môže vyvinúť predĺženie QT intervalu, vrátane pacientov užívajúcich antiarytmiká ako amiodaron, disopyramid, prokainamid,

chinidín a sotalol, alebo iné liečivá, ktoré spôsobujú predĺženie QT ako chlorochín, halofantrín, klaritromycín, haloperidol, metadón a moxifloxacín (pozri časť 4.4).

Interakcie s jedlom

Absorpcia a biologická dostupnosť nilotinibu sa zvyššia, ak sa užíva s jedlom, čo má za následok jej vyššie sérové koncentrácie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2). Je potrebné vyhýbať sa grapefruitovej šťave a iným jedlám, o ktorých je známe, že inhibujú CYP3A4.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertílilnom veku / antikoncepcia

Ženy vo fertílilnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby nilotinibom a po dobu do dvoch týždňov od ukončenia liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití nilotinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nilotinib sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu nilotinibom. Ak sa užíva počas gravidity, pacientka musí byť informovaná o prípadnom riziku pre plod.

Ak žena, ktorá sa lieči nilotinibom, uvažuje o gravidite, možno zvážiť prerušenie liečby na základe kritérií vhodnosti pre prerušenie liečby, ako sú opísané v častiach 4.2 a 4.4. Existuje obmedzené množstvo údajov o graviditách u pacientok počas pokusu o remisiu bez liečby (TFR, treatment-free remission). Ak sa plánuje gravidita počas fázy TFR, pacientka musí byť informovaná o možnej nutnosti opätovného začatia liečby nilotinibom počas gravidity (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa nilotinib vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie nilotinibu do mlieka (pozri časť 5.3). Keďže riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené, ženy nemajú dojčiť počas liečby nilotinibom a ešte 2 týždne po poslednej dávke.

Fertilita

Štúdie na zvieratách neukázali účinok na fertilitu samcov a samíc potkana (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nilotinib Accord nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu sa odporúča, aby pacienti, u ktorých sa vyskytnú závraty, únava, zhoršenie zraku alebo iné nežiaduce účinky, ktoré môžu ovplyvňovať schopnosť bezpečne viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, nevykonávali tieto činnosti, kým nežiaduce účinky pretrvávajú (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil vychádza zo zlúčených údajov od 3 422 pacientov liečených nilotinibom

v 13 klinických štúdiách v schválených indikáciách: dospelí a pediatrickí pacienti s novodiagnostikovanou chronickou myelocytovou leukémiou (CML) s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze (5 klinických štúdií s 2 414 pacientmi), dospelí pacienti s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze a akcelerovanej fáze, s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcemu druhu liečby vrátane imatinibu (6 klinických štúdií s 939 pacientmi) a pediatrickí pacienti s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcemu druhu liečby vrátane imatinibu (2 klinické štúdie s 69 pacientmi). Tieto zlúčené údaje predstavujú 9 039,34 pacientorokov expozície. Bezpečnostný profil nilotinibu je konzistentný naprieč indikáciami.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (incidencia $\geq 15\%$) zo zlúčených údajov o bezpečnosti boli: kožná vyrážka (26,4 %), infekcia horných dýchacích ciest (vrátane faryngitídy, nazofaryngitídy, rinitídy) (24,8 %), bolesť hlavy (21,9 %), hyperbilirubinémia (vrátane zvýšeného bilirubínu v krvi) (18,6 %), artralgia (15,8 %), únava (15,4 %), nauzea (16,8 %), pruritus (16,7 %) a trombocytopénia (16,4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií a z hlásení po uvedení na trh (Tabuľka 3) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované na základe nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3 Nežiaduce liekové reakcie

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Infekcia horných dýchacích ciest (vrátane faryngitídy, nazofaryngitídy, rinitídy)
Časté:	Folikulitída, bronchitída, kandidóza (vrátane orálnej kandidózy), pneumónia, gastroenteritída, infekcia močových ciest
Menej časté:	Infekcia herpes simplex, análny absces, kandidóza (infekcia kandidózy), furunkul, sepsa, subkutánný absces, tinea pedis
Zriedkavé:	Reaktivácia hepatitídy B
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Menej časté:	Kožný papilóm
Zriedkavé:	Papilóm ústnej dutiny, paraproteinémia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, trombocytopénia
Časté:	Leukopénia, leukocytóza, neutropénia, trombocytémia
Menej časté:	Eozinofília, febrilná neutropénia, lymfopénia, pancytopénia
Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	Hypersenzitivita
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi časté:	Spomalenie rastu
Časté:	Hypotyreóza
Menej časté:	Hypertyreóza
Zriedkavé:	Sekundárny hyperparatyroidizmus, tyreoiditída
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté:	Nerovnováha elektrolytov (vrátane hypomagneziémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyponatriémie, hypokalcémie, hyperkalcémie, hyperfosfatémie), diabetes mellitus, hyperglykémia, hypercholesterolémia, hyperlipidémia, hypertriglyceridémia, znížená chuť do jedla, dna, hyperurikémia, hypofosfatémia (vrátane zníženia fosforu v krvi)
Menej časté:	Dehydratácia, zvýšená chuť do jedla, dyslipidémia, hypoglykémia
Zriedkavé:	Poruchy chuti do jedla, syndróm lýzy nádoru

Psychické poruchy	
Časté:	Depresia, nespavosť, úzkosť
Menej časté:	Amnézia, zmätenosť, dezorientácia
Zriedkavé:	Dysfória
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy
Časté:	Závraty, hypestézia, parestézia, migréna
Menej časté:	Mozgovocievne príhody, intrakraniálne/mozgové krvácanie, ischemická mozgová príhoda, prechodný ischemický atak, mozgový infarkt, strata vedomia (vrátane synkopy), tremor, poruchy pozornosti, hyperestézia, dyzestézia, letargia, periférna neuropatia, syndróm nepokojných nôh, paralýza tváre
Zriedkavé:	Stenóza bazilárnej artérie, edém mozgu, zápal zrkového nervu
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitída, suchosť očí (vrátane xeroftalmie), podráždenie očí, hyperémia (skléry, spojoviek, očí), neostré videnie
Menej časté:	Zhoršenie zraku, krvácanie do spojoviek, znížená zraková ostrosť, edém mihalnice, blefaritída, fopsia, alergická konjunktivitída, diplopia, krvácanie do oka, bolesť očí, očný pruritus, opuch očí, ochorenie povrchu oka, periorbitálny edém, fotofóbia
Zriedkavé:	Chorioretinopatia, edém papily zrkového nervu
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo, bolesť ucha, tinnitus
Menej časté:	Zhoršenie sluchu (hypoakúzia)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Angina pectoris, arytmia (zahŕňa átrioventrikulárnu blokádu, srdcový flutter, ventrikulárne extrasystoly, tachykardiu, fibriláciu predsiení, bradykardiu), palpitácie, predĺženie QT na elektrokardiograme, koronárna choroba srdca
Menej časté:	Infarkt myokardu, srdcový šelest, perikardiálny výpotok, zlyhávanie srdca, diastolická dysfunkcia, blokáda ľavého Tawarového ramienka, perikarditída
Zriedkavé:	Cyanóza, pokles ejekčnej frakcie
Neznáme:	Dysfunkcia komôr
Poruchy ciev	
Časté:	Hypertenzia, návaly tepla, periférna arteriálna okluzívna choroba
Menej časté:	Hypertenzná kríza, intermitentná klaudikácia, periférna arteriálna stenóza, hematóm, arterioskleróza, hypotenzia, trombóza
Zriedkavé:	Hemoragický šok
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté:	Kašeľ
Časté:	Dyspnoe, námahové dyspnoe, epistaxa, orofaryngeálna bolesť
Menej časté:	Pľúcny edém, pleurálny výpotok, intersticiálna choroba pľúc, bolesť pohrudnice, pleuritída, podráždenie hrdla, dysfónia, pľúcna hypertenzia, sipot
Zriedkavé:	Faryngolaryngálna bolesť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Nauzea, bolesť v hornej časti brucha, zápcha, hnačka, vracanie
Časté:	Pankreatitída, nepríjemné pocity v bruchu, distenzia brucha, flatulencia, bolesť brucha, dyspepsia, gastritída, gastroezofagálny reflux, hemoroidy, stomatitída
Menej časté:	Gastrointestinálne krvácanie, meléna, ulcerácia ústnej dutiny, bolesť v ezofágu, suchosť v ústach, citlivosť zubov (hyperestézia zubov), dysgeúzia, enterokolitída, žalúdokový vred, gingivitída, hiátová hernia, rektálne krvácanie
Zriedkavé:	Perforácia gastrointestinálneho vredu, hematéméza, vred ezofágu, ulcerózna ezofagitída, retroperitoneálne krvácanie, subileus

Poruchy pečene a žľových ciest	
Veľmi časté:	Hyperbilirubinémia (vrátane zvýšenia bilirubínu v krvi)
Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Menej časté:	Hepatotoxicita, toxická hepatitída, žltáčka, cholestáza, hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Kožná vyrážka, pruritus, alopecia
Časté:	Nočné potenie, ekzém, urtikária, hyperhidróza, kontúzia, akné, dermatitída (vrátane alergickej, exfoliatívnej a akneiformnej), suchosť kože, erytém
Menej časté:	Exfoliatívny exantém, lieková erupcia, bolestivosť kože, ekchymóza, opuch tváre, pľuzgier, kožné cysty, erythema nodosum, hyperkeratóza, petechie, fotosenzitivita, psoriáza, zmena sfarbenia kože, exfoliácia kože, hyperpigmentácia kože, hypertrofia kože, kožný vred
Zriedkavé:	Erythema multiforme, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, sebaceózna hyperplázia, atrofia kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Myalgia, artralgia, bolesť chrbta, bolesť končatín
Časté:	Muskuloskeletálna bolesť hrudníka, muskuloskeletálna bolesť, bolesti chrbta, bolesť šije, svalová slabosť, spazmy svalov, bolesť kostí
Menej časté:	Muskuloskeletálna stuhnutosť, opuch kĺbov, artritída, bolesť v boku
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Polakizúria, dyzúria
Menej časté:	Nutkanie na močenie, noktúria, chromatúria, hematuria, zlyhanie obličiek, inkontinencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	Erektálna dysfunkcia, menorágia
Menej časté:	Bolesť prsníkov, gynecomastia, opuch prsných bradaviek
Zriedkavé:	Stvrdnutie prsníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Únava, pyrexia
Časté:	Bolesť v hrudníku (vrátane bolesti v hrudníku nekardiálneho pôvodu), bolesť, nepríjemné pocity v hrudníku, celková nevoľnosť, asténia a periférny edém, zimnica, ochorenie podobné chrípke
Menej časté:	Edém tváre, gravitačný edém, pocit zmeny telesnej teploty (vrátane pocitu horúčavy, pocitu chladu), lokalizovaný edém
Zriedkavé:	Náhla smrť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie lipázy
Časté:	Zníženie hemoglobínu, zvýšenie amylázy v krvi, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy, zvýšenie kreatinínfosfokinázy v krvi, pokles telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšenie kreatinínu, zvýšenie celkového cholesterolu
Menej časté:	Zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie nekonjugovaného bilirubínu v krvi, zvýšenie parathormónu v krvi, zvýšené triglyceridy v krvi, zníženie globulínov, zvýšenie lipoproteínového cholesterolu (vrátane lipoproteínu s nízkou a vysokou hustotou), zvýšenie troponínu
Zriedkavé:	Zníženie glukózy v krvi, zníženie inzulínu v krvi, zvýšenie inzulínu v krvi, zníženie C-peptidu pre inzulín

Poznámka: U pediatrických pacientov sa nepozorovali všetky nežiaduce liekové reakcie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Náhla smrť

Menej časté prípady (0,1 až 1 %) náhlej smrti boli hlásené v klinických štúdiách nilotinibu a/alebo v programoch podávania z humanitárnych dôvodov u pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v chronickej fáze alebo akcelerovanej fáze, ktorí mali v anamnéze ochorenie srdca alebo významné srdcové rizikové faktory (pozri časť 4.4).

Reaktivácia hepatitídy B

V súvislosti s inhibítormi BCR-ABL-tyrozínkinázy bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť nilotinibu u pediatrických pacientov (vo veku od 2 do < 18 rokov), ktorí majú CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze (n = 58) sa skúmala v jednej hlavnej štúdií počas obdobia 60 mesiacov (pozri časť 5.1). Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií pozorovaných u pediatrických pacientov sa vo všeobecnosti zhodovali s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých, s výnimkou hyperbilirubinémie/zvýšeného bilirubínu v krvi (stupeň 3/4: 10,3 %) a zvýšenia aminotransferáz (AST stupeň 3/4: 1,7 %, ALT stupeň 3/4: 12,1 %), ktoré boli hlásené častejšie ako u dospelých pacientov. Hladiny bilirubínu a aminotrasferáz sa majú počas liečby monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.4).

Spomalenie rastu u pediatrických pacientov

V štúdií uskutočnenej v pediatrickej populácii s CML s priemernou expozíciou 51,9 mesiacov u novodiagnostikovaných pacientov a 59,9 mesiacov u pacientov s rezistentnciou na imatinib/dasatinib alebo u pacientov s Ph+ CML-CP s intoleranciou voči imatinibu sa spomalenie rastu (prekríženie najmenej dvoch hlavných percentilových čiar od východiskovej hodnoty) pozorovalo u ôsmich pacientov: päť (8,6 %) prekročilo dve hlavné percentilové čiary od východiskovej hodnoty a traja (5,2 %) prekročili tri hlavné percentilové čiary od východiskovej hodnoty. Udalosti spojené so spomalením rastu boli hlásené u 3 pacientov (5,2 %). U pediatrických pacientov liečených nilotinibom sa odporúča dôkladné sledovanie rastu (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Zaznamenali sa ojedinelé správy o úmyselnom predávkovaní nilotinibom, keď sa nešpecifikovaný počet tvrdých kapsúl nilotinibu požil v kombinácii s alkoholom a inými liekmi. Udalosti zahŕňali neutropéniu, vracanie a ospalosť. Zmeny EKG alebo hepatotoxicita neboli uvádzané. Podľa hlásení došlo následne k zotaveniu.

V prípade predávkovania má byť pacient pod dohľadom a má sa mu podať primeraná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, inhibítory BCR-ABL tyrozínkinázy, ATC kód:

L01EA03.

Mechanizmus účinku

Nilotinib je účinný inhibitor aktivity ABL-tyrozínkinázy onkoproteínu BCR-ABL v bunkových líniiach aj v primárnych leukemických bunkách s pozitívnym chromozómom Philadelphia. Látka sa viaže s vysokou afinitou na väzbové miesto ATP takým spôsobom, že je účinným inhibitorom BCR-ABL divokého typu a zachováva si aktivitu voči 32/33 mutantných foriem BCR-ABL rezistentných voči imatinibu. V dôsledku tejto biochemickej aktivity nilotinib selektívne inhibuje proliferáciu a indukuje apoptózu bunkových línii a primárnych leukemických buniek s pozitívnym chromozómom Philadelphia od pacientov s CML. Na myšiacich modeloch CML nilotinib ako jediná použitá látka po perorálnom podávaní znižuje nádorovú záťaž a predlžuje prežívanie.

Farmakodynamické účinky

Nilotinib má malý alebo žiadny účinok na väčšinu iných skúmaných proteínkináz vrátane Src, okrem kináz receptorov PDGF, KIT a efrínu, ktoré inhibuje v koncentráciách v rozmedzí dosahovanom po perorálnom podaní terapeutických dávok odporúčaných na liečbu CML (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4 Profil nilotinibu voči kinázam (fosforylácia IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinická účinnosť

Klinické štúdie pri novodiagnostikovanej CML v chronickej fáze

Na stanovenie účinnosti nilotinibu oproti imatinibu sa uskutočnilo otvorené, multicentrické, randomizované klinické skúšanie fázy III s 846 dospelými pacientmi s novodiagnostikovanou CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v cytogeneticky potvrdennej chronickej fáze. Pacientom bolo ochorenie diagnostikované v priebehu posledných šiestich mesiacov a v minulosti neboli liečení, s výnimkou hydroxyurey a/alebo anagrelidu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1, aby dostávali buď nilotinib 300 mg dvakrát denne (n = 282), nilotinib 400 mg dvakrát denne (n = 281), alebo imatinib 400 mg raz denne (n = 283). Randomizácia bola stratifikovaná podľa Sokalovho rizikového skóre v čase stanovenia diagnózy.

Východiskové charakteristiky boli dobre vyvážené medzi tromi skupinami liečby. Medián veku bol 47 rokov v oboch skupinách nilotinibu a 46 rokov v skupine imatinibu, pričom 12,8 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov v skupine liečby nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 10,0 % v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 12,4 % v skupine imatinibu 400 mg raz denne. Počet liečených mužov bol o niečo vyšší než žien (56,0 % v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 62,3 % v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 55,8 % v skupine imatinibu 400 mg raz denne). Viac než 60 % všetkých pacientov boli belosi a 25 % všetkých pacientov boli Ázijčania.

Primárna analýza údajov sa vykonala v čase, keď všetkých 846 pacientov ukončilo 12 mesiacov liečby (alebo ju vysadilo skôr). Následné analýzy sa týkajú času, keď pacienti ukončili 24, 36, 48, 60 a 72 mesiacov liečby (alebo ju vysadili skôr). Medián trvania liečby bol približne 70 mesiacov v skupinách liečby nilotinibom a 64 mesiacov v skupine imatinibu. Medián skutočnej veľkosti dávky bol 593 mg/deň pri nilotinibe 300 mg dvakrát denne, 772 mg/deň pri nilotinibe 400 mg dvakrát denne a 400 mg/deň pri imatinibe 400 mg raz denne. Táto štúdia naďalej pokračuje.

Primárnym parametrom účinnosti bola veľká molekulová odpoveď (major molecular response, MMR) po 12 mesiacoch. MMR bola definovaná ako ≤ 0,1 % BCR-ABL/ABL % podľa medzinárodnej škály (international scale, IS) pri stanovení RQ-PCR, čo zodpovedá poklesu BCR-ABL transkriptov ≥ 3 log

oproti štandardizovanej východiskovej hodnote. Podiel MMR po 12 mesiacoch bol štatisticky významne vyšší pri nilotinibe 300 mg dvakrát denne v porovnaní s imatinibom 400 mg raz denne (44,3 % oproti 22,3 %, $p < 0,0001$). Podiel MMR po 12 mesiacoch bol tiež štatisticky významne vyšší pri nilotinibe 400 mg dvakrát denne v porovnaní s imatinibom 400 mg raz denne (42,7 % oproti 22,3 %, $p < 0,0001$).

Podiel MMR po 3, 6, 9 a 12 mesiacoch bol 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % a 44,3 % pri nilotinibe 300 mg dvakrát denne, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % a 42,7 % pri nilotinibe 400 mg dvakrát denne a 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % a 22,3 % pri imatinibe 400 mg raz denne.

Podiely MMR v 12., 24., 36., 48., 60. a 72. mesiaci sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Podiel MMR

	Nilotinib 300 mg dvakrát denne n = 282 (%)	Nilotinib 400 mg dvakrát denne n = 281 (%)	Imatinib 400 mg raz denne n = 283 (%)
MMR v 12. mesiaci			
Odpoveď (95 % IS)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR v 24. mesiaci			
Odpoveď (95 % IS)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR v 36. mesiaci²			
Odpoveď (95 % IS)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 45,1)
MMR v 48. mesiaci³			
Odpoveď (95 % IS)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR v 60. mesiaci⁴			
Odpoveď (95 % IS)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR v 72. mesiaci⁵			
Odpoveď (95 % IS)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Hodnota p pre podiel odpovedí (oproti imatinibu 400 mg) < 0,0001 testu podľa Cochran-Mantel-Haenszela (CMH)

² Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v uvedenom čase, sú zahrnutí ako responderi v danom čase. Zo všetkých pacientov nebolo možné u celkovo 199 (35,2 %) pacientov vyhodnotiť MMR v 36. mesiaci (87 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne a 112 v skupine imatinibu) pre chýbajúce/nevyhodnotiteľné vyšetrenie PCR (n = 17), atypické východiskové transkripty (n = 7) alebo pre ukončenie liečby pred 36. mesiacom (n = 175).

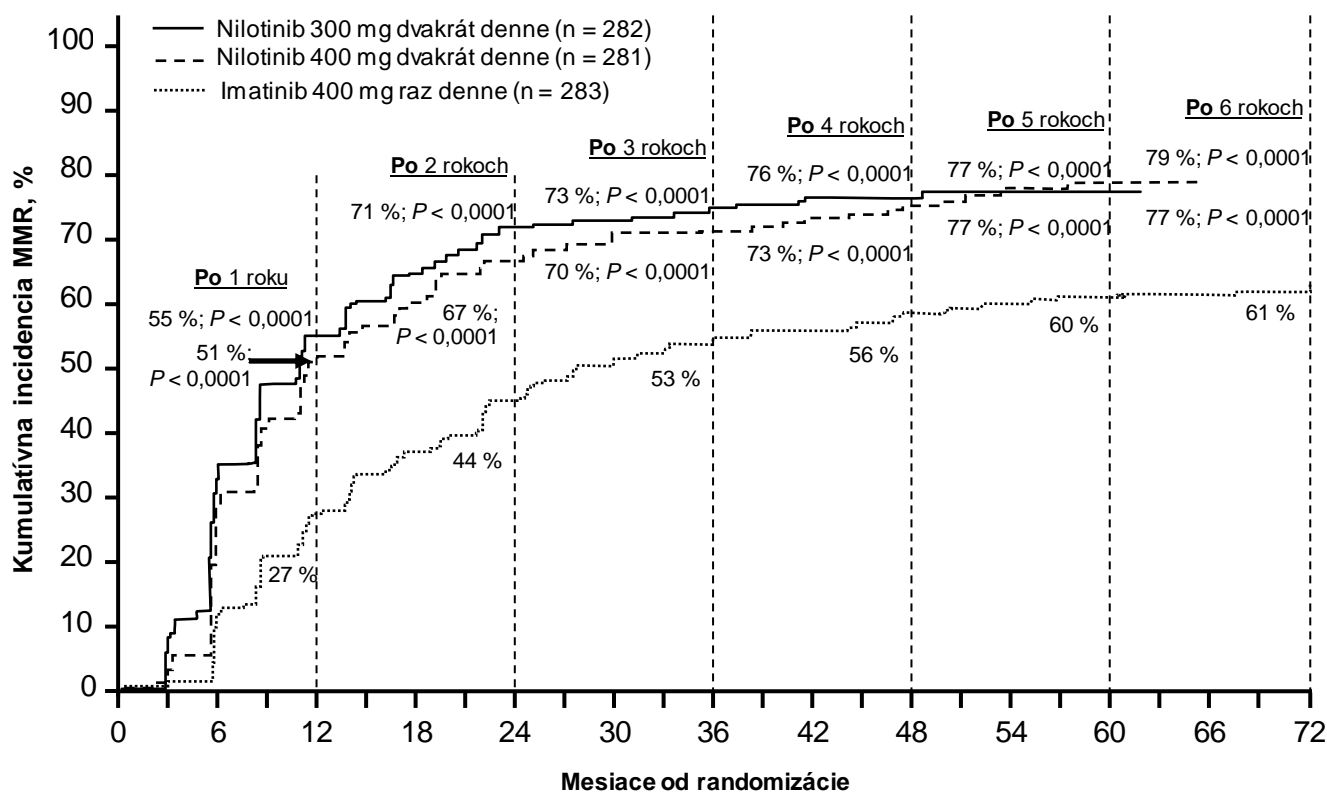
³ Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v uvedenom čase, sú zahrnutí ako responderi v danom čase. Zo všetkých pacientov nebolo možné u celkovo 305 (36,1 %) pacientov vyhodnotiť MMR v 48. mesiaci (98 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 88 v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 119 v skupine imatinibu) pre chýbajúce/nevyhodnotiteľné vyšetrenie PCR (n = 18), atypické východiskové transkripty (n = 8) alebo pre ukončenie liečby pred 48. mesiacom (n = 279).

⁴ Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v uvedenom čase, sú zahrnutí ako responderi v danom čase. Zo všetkých pacientov nebolo možné u celkovo 322 (38,1 %) pacientov vyhodnotiť MMR v 60. mesiaci (99 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 93 v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 130 v skupine imatinibu) pre chýbajúce/nevyhodnotiteľné vyšetrenie PCR (n = 9), atypické východiskové transkripty (n = 8) alebo pre ukončenie liečby pred 60. mesiacom (n = 305).

⁵ Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v uvedenom čase, sú zahrnutí ako responderi v danom čase. Zo všetkých pacientov nebolo možné u celkovo 395 (46,7 %) pacientov vyhodnotiť MMR v 72. mesiaci (130 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 110 v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 155 v skupine imatinibu) pre chýbajúce/nevyhodnotiteľné vyšetrenie PCR (n = 25), atypické východiskové transkripty (n = 8) alebo pre ukončenie liečby pred 72. mesiacom (n = 362).

Podiely MMR v rôznych časoch (vrátane pacientov, ktorí dosiahli MMR ako responderi v danom čase alebo skôr) sú uvedené v kumulatívnej incidencii MMR (pozri Obrázok 1).

Obrázok 1 Kumulatívna incidencia MMR



Vo všetkých skupinách rizika podľa Sokala boli podiely MMR v každom čase trvale vyššie v oboch skupinách nilotinibu ako v skupine imatinibu.

V retrospektívnej analýze 91 % (234/258) pacientov liečených nilotinibom 300 mg dvakrát denne dosiahlo úroveň BCR-ABL ≤ 10 % po 3 mesiacoch liečby v porovnaní so 67 % (176/264) pacientov liečených nilotinibom 400 mg dvakrát denne. Pacienti s BCR-ABL na úrovni ≤ 10 % po 3 mesiacoch liečby preukázali väčšiu mieru celkového prežívania v 72. mesiaci v porovnaní s tými, ktorí nedosiahli takúto úroveň molekulovej odpovede (94,5 % oproti 77,1 % v uvedenom poradí [p = 0,0005]).

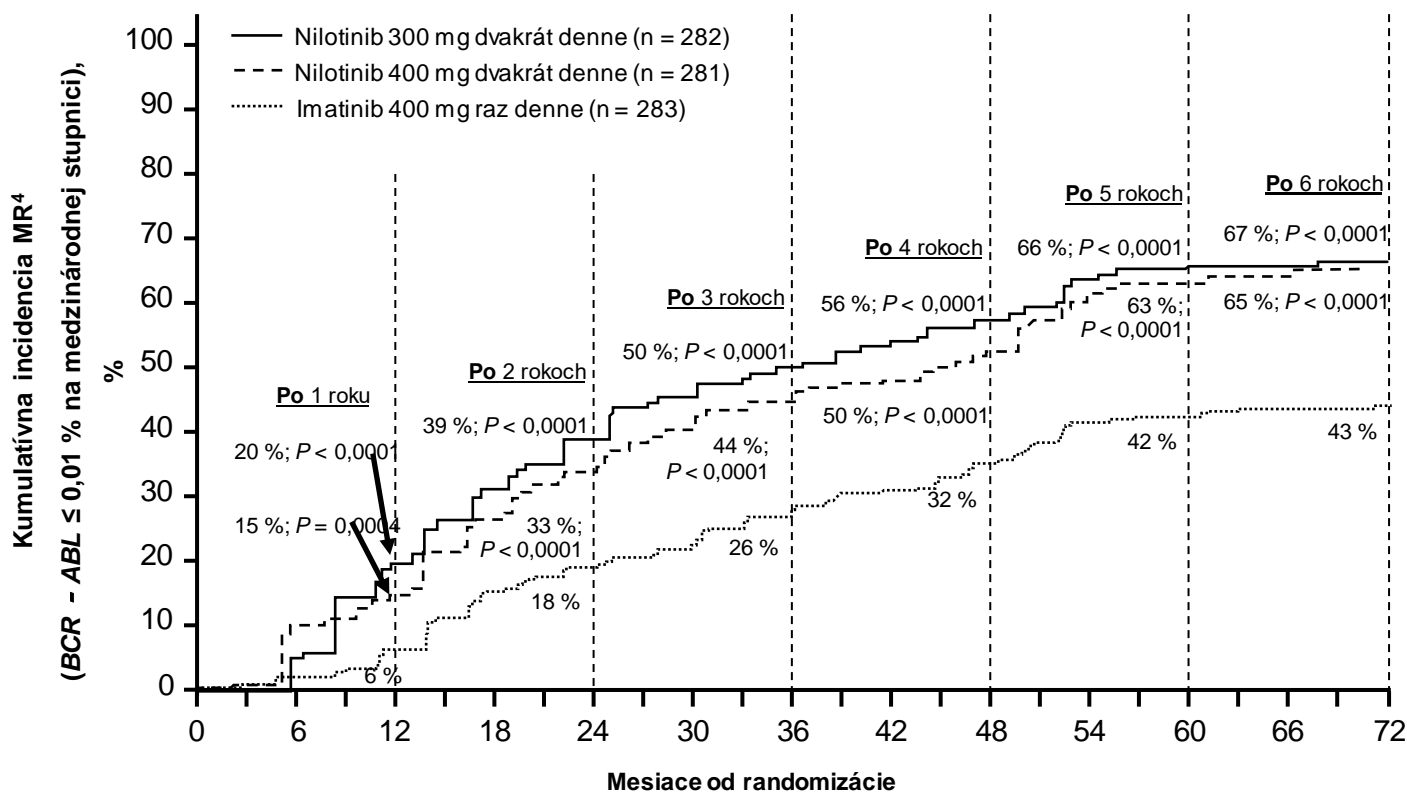
Na základe analýzy času do prvej MMR podľa Kaplan-Meiera bola pravdepodobnosť dosiahnutia MMR v rozličných časoch vyššia pri nilotinibe 300 mg aj 400 mg dvakrát denne v porovnaní s imatinibom 400 mg raz denne (HR = 2,17 a stratifikovaný log-rank p < 0,0001 medzi nilotinibom 300 mg dvakrát denne a imatinibom 400 mg raz denne, HR = 1,88 a stratifikovaný log-rank p < 0,0001 medzi nilotinibom 400 mg dvakrát denne a imatinibom 400 mg raz denne).

Podiel pacientov, ktorí mali molekulovú odpoveď $\leq 0,01$ % a $\leq 0,0032$ % podľa IS v rozličných časoch sú uvedené v tabuľke 6 a podiel pacientov, ktorí mali molekulovú odpoveď $\leq 0,01$ % a $\leq 0,0032$ % podľa IS v rôznych časoch sú uvedené na obrázkoch 2 a 3. Molekulové odpovede $\leq 0,01$ % a $\leq 0,0032$ % podľa IS zodpovedajú zníženiu transkriptov BCR-ABL ≥ 4 log a $\geq 4,5$ log v uvedenom poradí oproti štandardizovanej východiskovej hodnote.

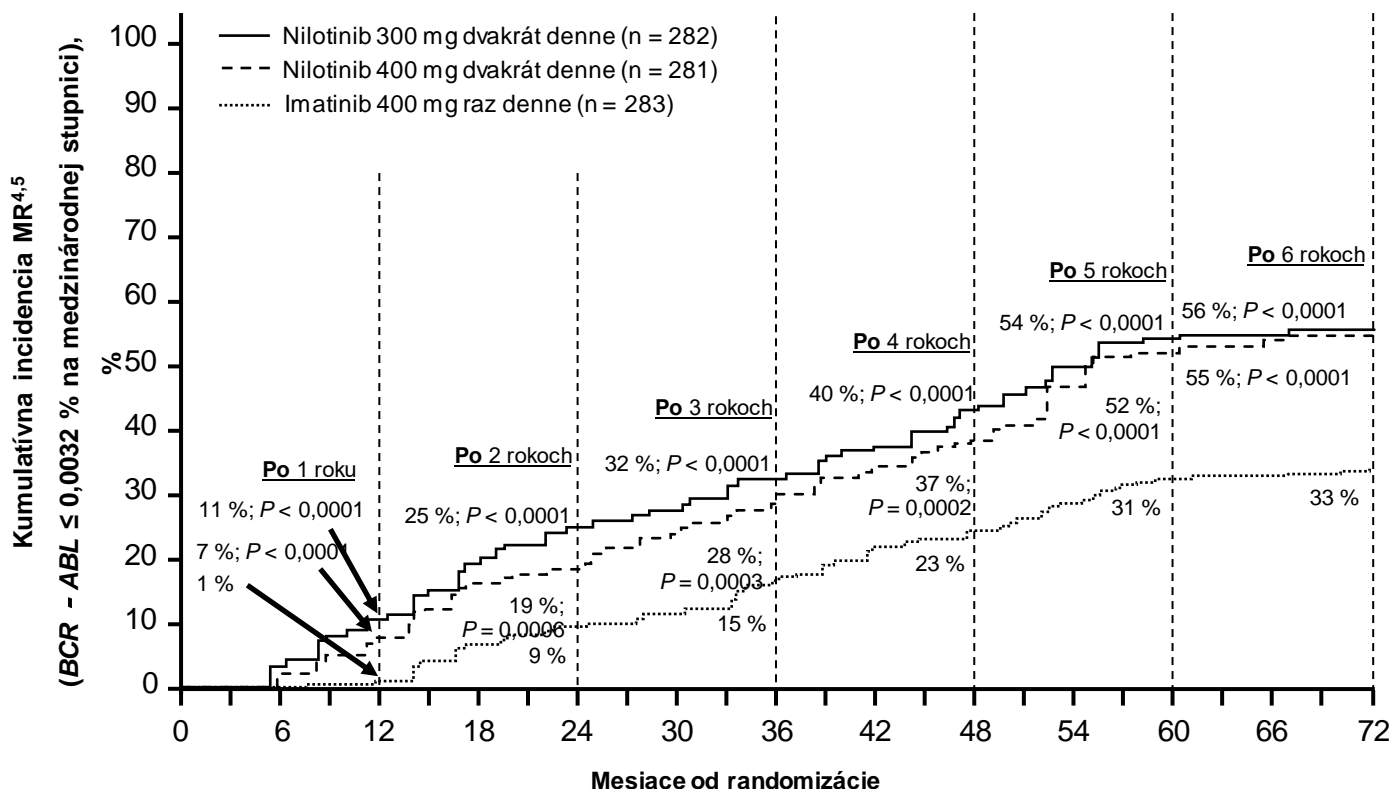
Tabuľka 6 Podiely pacientov, ktorí mali molekulovú odpoveď $\leq 0,01$ % (zníženie 4 log) a $\leq 0,0032$ % (zníženie 4,5 log)

	Nilotinib 300 mg dvakrát denne n = 282 (%)		Nilotinib 400 mg dvakrát denne n = 281 (%)		Imatinib 400 mg raz denne n = 283 (%)	
	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %
V 12. mesiaci	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
V 24. mesiaci	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
V 36. mesiaci	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
V 48. mesiaci	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
V 60. mesiaci	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
V 72. mesiaci	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Obrázok 2 Kumulatívna incidencia molekulovej odpovede $\leq 0,01$ % (zníženie 4 log)



Obrázok 3 Kumulatívna incidencia molekulej odpovede $\leq 0,0032\%$ (zníženie 4,5 log)



Na základe odhadov podľa Kaplan-Meiera pre trvanie prvej MMR boli podiely pacientov, ktorí si udržali odpoveď počas 72 mesiacov spomedzi pacientov, ktorí dosiahli MMR 92,5 % (95 % IS: 88,6–96,4 %) v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 92,2 % (95 % IS: 88,5–95,9 %) v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 88,0 % (95 % IS: 83,0–93,1 %) v skupine imatinibu 400 mg raz denne.

Kompletná cytogenetická odpoveď (CCyR) bola definovaná ako 0 % Ph+ metafáz v kostnej dreni na základe hodnotenia minimálne 20 metafáz. Najlepší podiel CCyR po 12 mesiacoch (vrátane pacientov, ktorí dosiahli CCyR ako responderi v 12. mesiaci alebo skôr) bol štatisticky vyšší pri nilotinibe 300 mg aj 400 mg dvakrát denne v porovnaní s imatinibom 400 mg raz denne, pozri tabuľku 7.

Podiel CCyR v priebehu 24 mesiacov (vrátane pacientov, ktorí dosiahli CCyR ako responderi v 24. mesiaci alebo skôr), bol štatisticky vyšší v skupinách nilotinibu 300 mg dvakrát denne aj 400 mg dvakrát denne v porovnaní so skupinou imatinibu 400 mg raz denne.

Tabuľka 7 Najlepší podiel CCyR

	Nilotinib 300 mg dvakrát denne n = 282 (%)	Nilotinib 400 mg dvakrát denne n = 281 (%)	Imatinib 400 mg raz denne n = 283 (%)
V priebehu 12 mesiacov			
Odpoveď (95 % IS)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Žiadna odpoveď	19,9	22,1	35,0
Hodnota p testu CMH pre podiel odpovede (oproti imatinibu 400 mg raz denne)	< 0,0001	0,0005	
V priebehu 24 mesiacov			
Odpoveď (95 % IS)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Žiadna odpoveď	13,1	15,3	23,0
Hodnota p testu CMH pre podiel odpovede (oproti imatinibu 400 mg raz denne)	0,0018	0,0160	

Na základe odhadov podľa Kaplan-Meiera boli podiely pacientov, ktorí si udržali odpoveď počas 72 mesiacov spomedzi pacientov, ktorí dosiahli CCyR 99,1 % (95 % IS: 97,9–100 %) v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 98,7 % (95 % IS: 97,1–100 %) v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 97,0 % (95 % IS: 94,7–99,4 %) v skupine imatinibu 400 mg raz denne.

Progresia do akcelerovanej fázy (accelerated phase, AP) alebo blastickej krízy (blast crisis, BC) počas liečby je definovaná ako čas od dátumu randomizácie do prvej dokumentovanej progresie ochorenia do akcelerovanej fázy alebo blastickej krízy alebo úmrtia súvisiaceho s CML. Progresia do akcelerovanej fázy alebo blastickej krízy počas liečby sa pozorovala celkovo u 17 pacientov: u 2 pacientov pri nilotinibe 300 mg dvakrát denne, u 3 pacientov pri nilotinibe 400 mg dvakrát denne a u 12 pacientov pri imatinibe 400 mg raz denne. Odhadované podiely pacientov bez progresie do akcelerovanej fázy alebo blastickej krízy v 72 mesiacoch boli 99,3 %, 98,7 % a 95,2 % v uvedenom poradí (HR = 0,1599 a stratifikovaný log-rank p = 0,0059 medzi nilotinibom 300 mg dvakrát denne a imatinibom raz denne, HR = 0,2457 a stratifikovaný log-rank p = 0,0185 medzi nilotinibom 400 mg dvakrát denne a imatinibom raz denne). Žiadne nové prípady progresie do AP/BC neboli hlásené po analýze 2-ročného obdobia.

Pri zahrnutí vývinu klonov ako kritéria progresie celkovo 25 pacientov progredovalo počas liečby do dátumu ukončenia zberu údajov do akcelerovanej fázy alebo blastickej krízy (3 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 5 v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 17 v skupine imatinibu 400 mg raz denne). Odhadované podiely pacientov bez progresie do akcelerovanej fázy alebo blastickej krízy vrátane vývinu klonov boli v 72 mesiacoch 98,7 %, 97,9 % a 93,2 % v uvedenom poradí (HR = 0,1626 a stratifikovaný log-rank p = 0,0009 medzi nilotinibom 300 mg dvakrát denne a imatinibom raz denne, HR = 0,2848 a stratifikovaný log-rank p = 0,0085 medzi nilotinibom 400 mg dvakrát denne a imatinibom raz denne).

Celkovo 55 pacientov zomrelo počas liečby alebo počas následného sledovania po ukončení liečby (21 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 11 v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 23 v skupine imatinibu 400 mg raz denne). Dvadsaťšesť (26) z týchto 55 úmrtí súviselo s CML (6 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 4 v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 16 v skupine imatinibu 400 mg raz denne). Odhadované podiely pacientov, ktorí žili v 72 mesiacoch, boli 91,6 %, 95,8 % a 91,4 % v uvedenom poradí (HR = 0,8934 a stratifikovaný log-rank p = 0,7085 medzi nilotinibom 300 mg dvakrát denne a imatinibom, HR = 0,4632 a stratifikovaný log-rank p = 0,0314 medzi nilotinibom 400 mg dvakrát denne a imatinibom). Ak sa za udalosti považujú len úmrtia súvisiace s CML, odhadované podiely celkového prežívania v 72 mesiacoch boli 97,7 %, 98,5 %

a 93,9 % v uvedenom poradí (HR = 0,3694 a stratifikovaný log-rank p = 0,0302 medzi nilotinibom 300 mg dvakrát denne a imatinibom, HR = 0,2433 a stratifikovaný log-rank p = 0,0061 medzi nilotinibom 400 mg dvakrát denne a imatinibom).

Klinické skúšania pri CML v chronickej a akcelerovanej fáze s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu

Na stanovenie účinnosti nilotinibu u dospelých pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu sa uskutočnilo otvorené, nekontrolované, multicentrické klinické skúšanie fázy II s oddelenými ramenami liečby chronickej a akcelerovanej fázy ochorenia. Účinnosť sa stanovila u 321 CP pacientov a 137 AP pacientov zaradených do skúšania. Medián trvania liečby bol 561 dní u CP pacientov a 264 dní u AP pacientov (pozri tabuľku 8). Nilotinib sa podával kontinuálne (dvakrát denne 2 hodiny po jedle a bez požitia jedla najmenej jednu hodinu po podaní), kým sa nepreukázala neprímeraná odpoveď alebo progresia ochorenia. Dávka bola 400 mg dvakrát denne a bolo dovolené zvýšenie dávky na 600 mg dvakrát denne.

Tabuľka 8 Trvanie expozície nilotinibu

	Chronická fáza n = 321	Akcelerovaná fáza n = 137
Medián trvania liečby v dňoch (25.–75. percentil)	561 (196–852)	264 (115–595)

Rezistencia voči imatinibu zahŕňala nedosiahnutie kompletnej hematologickej odpovede (do 3 mesiacov), cytogenetickej odpovede (do 6 mesiacov) alebo veľkej cytogenetickej odpovede (do 12 mesiacov), alebo progresiu ochorenia po dosiahnutí predchádzajúcej cytogenetickej alebo hematologickej odpovede. Intoleranciu voči imatinibu mali pacienti, ktorí prerušili liečbu imatinibom pre toxicitu a nedosiahli veľkú cytogenetickú odpoveď v čase zaradenia do klinického skúšania.

Celkovo 73 % pacientov malo rezistenciu voči imatinibu a 27 % intoleranciu voči imatinibu. Väčšina pacientov mala dlhodobú anamnézu CML, ktorá zahŕňala extenzívnu predchádzajúcu liečbu inými antineoplastikami vrátane imatinibu, hydroxyurey a interferónu a u niektorých dokonca neúspešnú orgánovú transplantáciu (Tabuľka 9). Medián najvyššej predchádzajúcej dávky imatinibu bol 600 mg/deň. Najvyššia predchádzajúca dávka imatinibu bola ≥ 600 mg/deň u 74 % všetkých pacientov, pričom 40 % pacientov dostávalo dávky imatinibu ≥ 800 mg/deň.

Tabuľka 9 Charakteristika anamnézy CML

	Chronická fáza (n = 321)	Akcelerovaná fáza (n = 137)*
Medián času od stanovenia diagnózy v mesiacoch (rozmedzie)	58 (5–275)	71 (2–298)
Imatinib		
Rezistencia	226 (70 %)	109 (80 %)
Intolerancia bez MCyR	95 (30 %)	27 (20 %)
Medián trvania liečby imatinibom v dňoch (25.–75. percentil)	975 (519–1 488)	857 (424–1 497)
Predchádzajúca liečba hydroxyureou	83 %	91 %
Predchádzajúca liečba interferónom	58 %	50 %
Predchádzajúca transplantácia kostnej drene	7 %	8 %

*U jedného pacienta chýbajú informácie o rezistencii/intolerancii voči imatinibu.

Primárnym ukazovateľom u CP pacientov bolo dosiahnutie veľkej cytogenetickej odpovede (MCyR), definovanej ako eliminovanie (CCyR, kompletná cytogenetická odpoveď) alebo významné zníženie na < 35 % Ph⁺ metafáz (parciálna cytogenetická odpoveď) hematopoetických buniek s Ph⁺. Kompletná hematologická odpoveď (CHR) u CP pacientov sa hodnotila ako sekundárny ukazovateľ. Primárny ukazovateľ u AP pacientov bola celkovo potvrdená hematologická odpoveď (HR), definovaná buď ako kompletná hematologická odpoveď, žiadny dôkaz leukémie, alebo návrat do chronickej fázy.

Chronická fáza

Podiel MCyR u 321 CP pacientov bol 51 %. Väčšina pacientov s odpoveďou na liečbu dosiahla MCyR rýchlo v priebehu 3 mesiacov (medián 2,8 mesiaca) od začiatku liečby nilotinibom a odpoveď u nich pretrvávala. Medián času do dosiahnutia CCyR bol niečo nad 3 mesiace (medián 3,4 mesiaca). Z pacientov, ktorí dosiahli MCyR, 77 % (95 % IS: 70–84 %) si udržalo odpoveď 24 mesiacov. Medián trvania MCyR sa nedosiahol. Z pacientov, ktorí dosiahli CCyR, 85 % (95 % IS: 78–93 %) si udržalo odpoveď do 24 mesiacov. Medián trvania CCyR sa nedosiahol. Pacienti s CHR pri zaradení do klinického skúšania dosiahli MCyR rýchlejšie (1,9 oproti 2,8 mesiacom). Z CP pacientov bez CHR pri zaradení do klinického skúšania 70 % dosiahlo CHR, medián času do dosiahnutia CHR bol 1 mesiac a medián trvania CHR bol 32,8 mesiaca. Odhadované 24-mesačné celkové prežívanie u CML-CP pacientov bol 87 %.

Akcelerovaná fáza

Celkový potvrdený podiel HR u 137 AP pacientov bol 50 %. Väčšina pacientov s odpoveďou na liečbu dosiahla HR pri liečbe nilotinibom rýchlo (medián 1,0 mesiac) a odpoveď pretrvávala (medián trvania potvrdenej HR bol 24,2 mesiaca). Z pacientov, ktorí dosiahli HR, 53 % (95 % IS: 39–67 %) si udržalo odpoveď 24 mesiacov. Podiel MCyR bol 30 % s mediánom času do odpovede 2,8 mesiaca. Z pacientov, ktorí dosiahli MCyR, 63 % (95 % IS: 45–80 %) si udržalo odpoveď 24 mesiacov. Medián trvania MCyR bol 32,7 mesiaca. Odhadované 24-mesačné celkové prežívanie u CML-AP pacientov bolo 70 %.

Podiely odpovedí v dvoch ramenách liečby sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10 Odpoveď pri CML

(Najlepší podiel odpovedí)	Chronická fáza			Akcelerovaná fáza		
	Intolerancia (n = 95)	Rezistencia (n = 226)	Celkovo (n = 321)	Intolerancia (n = 27)	Rezistencia (n = 109)	Celkovo* (n = 137)
Hematologická odpoveď (%)						
Celkovo (95 % IS)	-	-	-	48 (29–68)	51 (42–61)	50 (42–59)
Kompletná	87 (74–94)	65 (56–72)	70 ¹ (63–76)	37	28	30
NEL	-	-	-	7	10	9
Návrat do CP	-	-	-	4	13	11
Cytogenetická odpoveď (%)						
Veľká (95 % IS)	57 (46–67)	49 (42–56)	51 (46–57)	33 (17–54)	29 (21–39)	30 (22–38)
Kompletná	41	35	37	22	19	20
Parciálna	16	14	15	11	10	10

NEL = žiadny dôkaz leukémie/odpovede kostnej drene

¹114 CP pacientov malo CHR pri zaradení do klinického skúšania, preto u nich nebolo možné hodnotiť kompletnú hematologickú odpoveď

*U jedného pacienta chýbajú informácie o rezistencii/intolerancii voči imatinibu.

Údaje o účinnosti u pacientov v blastickej kríze CML zatiaľ nie sú dostupné. Klinické skúšanie fázy II, ktoré skúmalo nilotinib v skupine CP a AP pacientov extenzívne predliečených rôznymi druhmi liečby, vrátane ďalšieho inhibítora tyrozínkinázy popri imatinibe, malo tiež oddelené ramená liečby. Z

týchto pacientov malo 30/36 (83 %) voči liečbe rezistenciu a žiadnu intoleranciu. U 22 CP pacientov, u ktorých sa hodnotila účinnosť, bol podiel MCyR vyvolaných nilotinibom 32 % a CHR 50 %. U 11 AP pacientov, u ktorých sa hodnotila účinnosť, bol celkový podiel HR vyvolaných liečbou 36 %.

Po zlyhaní imatinibu sa zistilo 24 rôznych mutácií BCR-ABL u 42 % pacientov s CML v chronickej fáze a u 54 % v akcelerovanej fáze, u ktorých sa mutácie hodnotili. Potvrдила sa účinnosť nilotinibu u pacientov s rozličnými mutáciami BCR-ABL spojenými s rezistenciou voči imatinibu, okrem T315I.

Ukončenie liečby u dospelých pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze, ktorí dostávali nilotinib ako liečbu prvej línie a ktorí dosiahli trvalú hlbokú molekulovú odpoveď

V otvorenej štúdií s jedným ramenom bolo zaradených 215 dospelých pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze liečených nilotinibom v prvej línii počas ≥ 2 rokov, ktorí dosiahli MR4,5 meranú pomocou testu MolecularMD MRDx BCR-ABL, do pokračovania liečby nilotinibom počas ďalších 52 týždňov (konsolidačná fáza s nilotinibom). 190 z 215 pacientov (88,4 %) vstúpilo do fázy TFR po dosiahnutí trvalej hlbokéj molekulovej odpovede počas konsolidačnej fázy definovanej podľa nasledujúcich kritérií:

- 4 posledné štvrtročné vyhodnotenia (vykonané každých 12 týždňov) boli aspoň MR4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS) a udržali sa počas jedného roka
- posledné vyhodnotenie je MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS)
- nie viac ako dve vyhodnotenia spadajú medzi MR4,0 a MR4,5 ($0,0032$ % IS $<$ BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS).

Primárnym ukazovateľom bolo percento pacientov s MMR v 48. týždni od začatia fázy TFR (vzhľadom na každého pacienta, ktorý vyžadoval opätovné začatie liečby ako non-responder).

Tabuľka 11 Remisia bez liečby po prvolíniovej liečbe nilotinibom

Pacienti, ktorí vstúpili do fázy TFR	190	
	48 týždňov	264 týždňov
pacienti s pretrvávajúcou MMR alebo so zlepšením	98 (51,6 %, [95 % IS: 44,2; 58,9])	79 ^[2] (41,6 %, 95 % IS: 34,5; 48,9)
Pacienti, ktorí prerušili fázu TFR	93 ^[1]	109
z dôvodu straty MMR	88 (46,3 %)	94 (49,5 %)
z iných dôvodov	5	15
Pacienti, ktorí opätovne začali liečbu po strate MMR	86	91
obnovená MMR	85 (98,8 %)	90 (98,9 %)
obnovená MR4,5	76 (88,4 %)	84 (92,3 %)

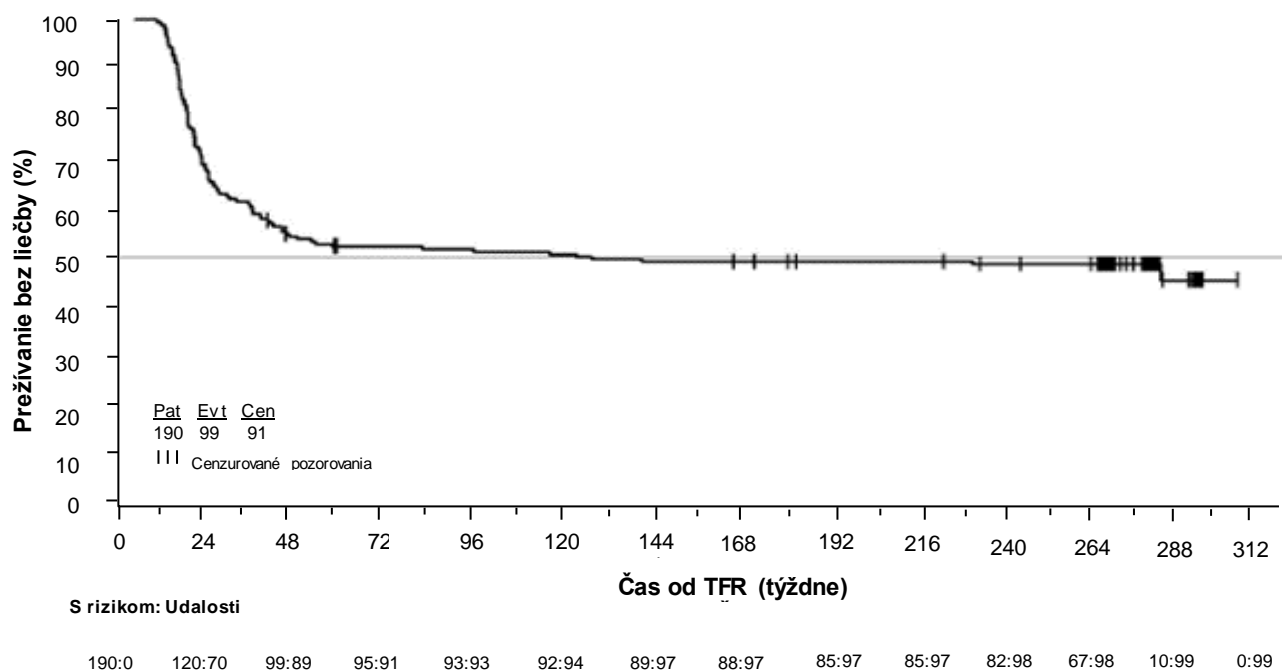
[1] Jeden pacient do 48. týždňa nestratil MMR, ale prerušil fázu TFR.

[2] U 2 pacientov nebolo v 264. týždni k dispozícii hodnotenie PCR, a preto sa ich odpoveď nezohľadnila v analýze v čase ukončenia štúdie v 264. týždni.

Čas, do ktorého 50 % všetkých liečených pacientov znovu získalo MMR a MR4,5, bol 7 a 12,9 týždňov, v uvedenom poradí. Kumulatívna miera MMR obnovená za 24 týždňov po opätovnom začatí liečby bola 97,8 % (89/91 pacientov) a obnovená MR4,5 po 48 týždňoch bola 91,2 % (83/91 pacientov).

Odhadovaný medián prežívania bez liečby (treatment-free survival, TFS) podľa Kaplana-Meiera bol 120,1 týždňov (95 % IS: 36,9, nehodnotiteľné [NE]) (Obrázok 4); 91 zo 190 pacientov (47,9 %) nemalo udalosť TFS.

Obrázok 4 Odhad prežívania bez liečby podľa Kaplan-Meiera od začiatku TFR (analýza celého súboru)



Ukončenie liečby u dospelých pacientov s CML v chronickej fáze, ktorí dosiahli trvalú hlbokú molekulovú odpoveď pri liečbe nilotinibom po predchádzajúcej liečbe imatinibom

V otvorenej štúdií s jedným ramenom bolo zaradených 163 dospelých pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze užívajúcich inhibítory tyrozínkinázy (TKI, tyrosine kinase inhibitors) počas \geq 3 rokov (imatinib ako úvodná liečba TKI počas viac ako 4 týždňov bez zdokumentovanej MR4,5 pri imatinibe v čase prechodu na nilotinib, potom prešli na nilotinib minimálne na dva roky), a ktorí dosiahli MR4,5 pri liečbe nilotinibom meranú pomocou testu MolecularMD MRDx BCR-ABL, do pokračovania liečby nilotinibom počas ďalších 52 týždňov (konsolidačná fáza s nilotinibom). 126 zo 163 pacientov (77,3 %) vstúpilo do fázy TFR po dosiahnutí trvalej hlbokéj molekulovej odpovede počas konsolidačnej fázy definovanej podľa nasledujúcich kritérií:

- 4 posledné štvrtročné vyhodnotenia (vykonané každých 12 týždňov) nepreukázali žiadnu potvrdenú stratu MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032$ % IS) počas jedného roka

Primárnym ukazovateľom bolo percento pacientov bez potvrdení straty MR4,0 alebo straty MMR počas 48 týždňov po ukončení liečby.

Tabuľka 12 Remisia bez liečby po liečbe nilotinibom, po predchádzajúcej liečbe imatinibom

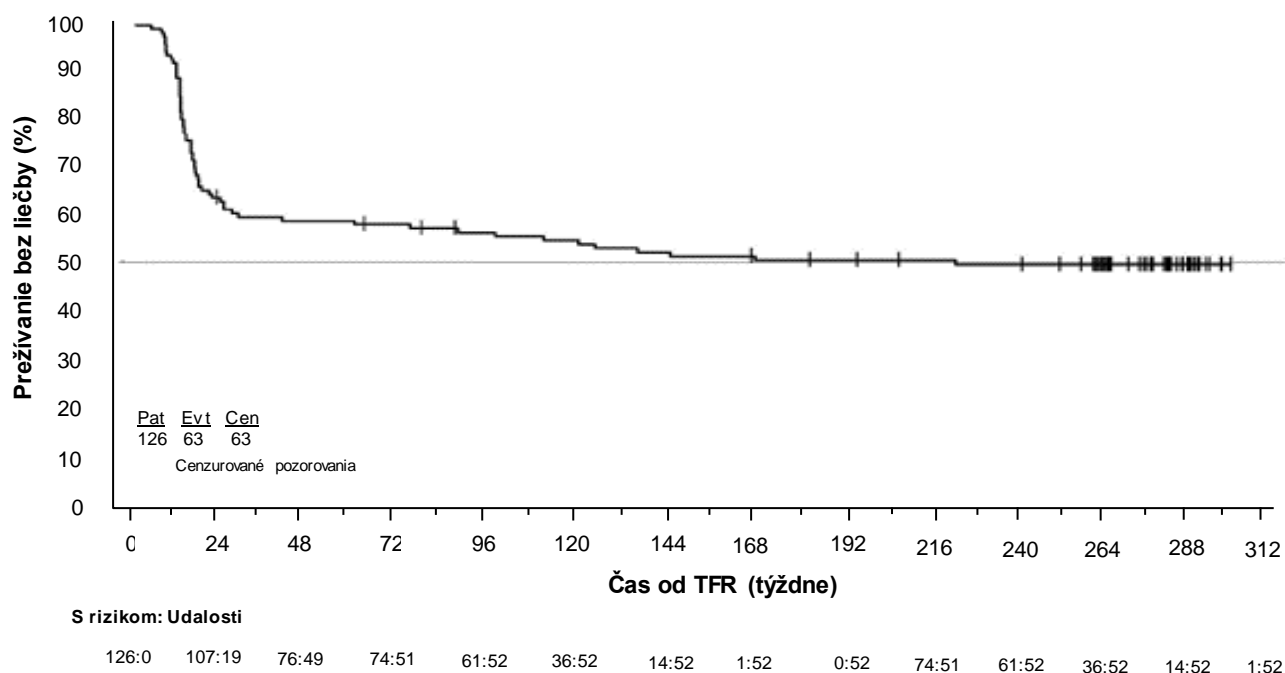
Pacienti, ktorí vstúpili do fázy TFR	126	
týždne po začatí fázy TFR	48 týždňov	264 týždňov
pacienti s pretrvávajúcou MMR, s nepotvrdenou stratou MR4,0 a neobnovenou liečbou nilotinibom	73 (57,9 %, [95 % IS: 48,8; 66,7])	54 (42,9 % [54/126, 95 % IS: 34,1; 52,0])
Pacienti, ktorí prerušili fázu TFR	53	74 ^[1]
z dôvodu straty MR4,0 alebo straty MMR	53 (42,1 %)	61 (82,4 %)
z iných dôvodov	0	13
Pacienti, ktorí opätovne začali liečbu po strate MMR alebo potvrdenej strate MR4,0	51	59
opätovné dosiahnutie MR4,0	48 (94,1 %)	56 (94,9 %)
opätovné dosiahnutie MR4,5	47 (92,2 %)	54 (91,5 %)

[1] dvaja pacienti mali MMR v 264. týždni (hodnotenie PCR), ale liečba bola neskôr prerušená a ďalšie hodnotenie PCR sa nevykonalo.

Odhadovaný medián trvania liečby nilotinibom podľa Kaplan-Meiera pre opätovné dosiahnutie MR4,0 a MR4,5 bol 11,1 týždňov (95 % IS: 8,1; 12,1) a 13,1 týždňov (95 % IS: 12,0; 15,9), v uvedenom poradí. Kumulatívna miera MR4 a MR4,5 opätovne dosiahnutá počas 48 týždňov po opätovnom začatí liečby bola 94,9 % (56/59 pacientov) a 91,5 % (54/59 pacientov), v uvedenom poradí.

Odhadovaný medián TFS podľa Kaplan-Meiera je 224 týždňov (95 % IS: 39,9, NE) (Obrázok 5); 63 zo 126 pacientov (50,0 %) nemalo udalosť TFS.

Obrázok 5 Odhad prežívania bez liečby podľa Kaplan-Meiera od začiatku TFR (analýza celého súboru)



Pediatrická populácia

V hlavnej pediatrickej štúdií uskutočnenej s nilotinibom dostávalo liečbu nilotinibom celkovo 58 pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov (25 novodiagnostikovaných pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze a 33 pacientov s rezistenciou voči imatinibu/dasatinibu alebo s Ph+ CML v chronickej

fáze s intoleranciou voči imatinibu) v dávke 230 mg/m² dvakrát denne, zaokrúhlenou na najbližšiu dávku 50 mg (do maximálnej jednotlivej dávky 400 mg). Najdôležitejšie údaje zo štúdie sú zhrnuté v tabuľke 13.

Tabuľka 13 Súhrn údajov hlavnej pediatrickej štúdie uskutočnenej s nilotinibom

	Novodiagnostikovaní s Ph+ CML-CP (n = 25)	Rezistentní alebo s intoleranciou s Ph+ CML-CP (n = 33)
Medián (rozsah) trvania liečby v mesiaci	51,9 (1,4–61,2)	60,5 (0,7–63,5)
Medián (rozsah) skutočnej veľkosti dávky (mg/m ² /deň)	377,0 (149–468)	436,9 (196–493)
Relatívna veľkosť dávky (%) v porovnaní s plánovanou dávkou 230 mg/m ² dvakrát denne		
Medián (rozsah)	82,0 (32–102)	95,0 (43–107)
Počet pacientov s > 90 %	12 (48,0 %)	19 (57,6 %)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) pri 12 cykloch (95 % IS)	60 % (38,7; 78,9)	48,5 % (30,8; 66,5)
MMR počas 12. cyklu (95 % IS)	64,0 % (42,5; 82,0)	57,6 % (39,2; 74,5)
MMR počas 66. cyklu (95 % IS)	76,0 % (54,9; 90,6)	60,6 % (42,1; 77,1)
Medián času do MMR v mesiaci (95 % IS)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Počet pacientov (%), ktorí dosiahli MR4,0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) počas 66. cyklu	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)
Počet pacientov (%), ktorí dosiahli MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS) počas 66. cyklu	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Potvrdená strata MMR spomedzi pacientov, ktorí dosiahli MMR	3 z 19	Žiadny z 20
Mutácia vzniknutá počas liečby	Žiadny	Žiadny
Progresia ochorenia počas liečby	1 pacient dočasne zodpovedal technickej definícii progresii do AP/BC *	U 1 pacienta došlo k progresii do AP/BC po 10,1 mesiaci liečby
Celkové prežívanie		
Počet udalostí	0	0
Úmrtie počas liečby	3 (12 %)	1 (3 %)
Úmrtie počas sledovania v rámci dispenzarizácie	Nedá sa odhadnúť	Nedá sa odhadnúť

*Jeden pacient dočasne zodpovedal technickej definícii progresii do AP/BC (v dôsledku zvýšeného počtu bazofilných buniek) jeden mesiac od začiatku podávania nilotinibu (s dočasným prerušením liečby na 13 dní počas prvého cyklu). Pacient zostal v štúdiu, vrátil sa k CP a bol v CHR a CCyR počas 6. cyklu liečby nilotinibom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne koncentrácie nilotinibu sa dosiahnu 3 hodiny po perorálnom podaní. Absorpcia nilotinibu po perorálnom podaní bola približne 30 %. Absolútna biologická dostupnosť nilotinibu nebola stanovená. V porovnaní s perorálnym roztokom (pH 1,2 až 1,3) bola relatívna biologická dostupnosť nilotinibu v kapsliach približne 50 %. Keď sa nilotinib užíva spolu s jedlom, u zdravých dobrovoľníkov sa C_{max} nilotinibu zvýši o 112 % a plocha pod krivkou sérovej koncentrácie v závislosti od času (AUC) o 82 % v porovnaní so stavom nalačno. Podanie nilotinibu 30 minút po jedle zvýšilo biologickú dostupnosť nilotinibu o 29 %, 2 hodiny po jedle o 15 % (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Absorpcia nilotinibu (relatívna biologická dostupnosť) sa môže znížiť približne o 48 % u pacientov s totálnou gastrektómiou a o 22 % u pacientov s parciálnou gastrektómiou.

Distribúcia

Pomer nilotinibu v krvi a plazme je 0,71. Väzba na bielkoviny plazmy podľa pokusov *in vitro* je približne 98 %.

Biotransformácia

Hlavné metabolické dráhy zistené u zdravých osôb sú oxidácia a hydroxylácia. Nilotinib je hlavná cirkulujúca zložka v sére. Žiadny z metabolitov neprispieva vo významnej miere k farmakologickej aktivite nilotinibu. Nilotinib sa primárne metabolizuje CYP3A4, s možným menším podielom CYP2C8.

Eliminácia

Po jednorazovej dávke rádioaktívne značeného nilotinibu podanej zdravým osobám sa viac ako 90 % dávky eliminovalo do 7 dní, prevažne stolicou (94 % dávky). Nezmenený nilotinib tvoril 69 % dávky.

Zdanlivý eliminačný polčas odhadnutý z farmakokinetiky pri opakovanom podávaní raz denne bol približne 17 hodín. Variabilita farmakokinetiky nilotinibu medzi pacientmi bola stredne vysoká až vysoká.

Linearita/nelinearita

Expozícia nilotinibu v rovnovážnom stave závisela od dávky, pričom zvyšovanie systémovej expozície bolo nižšie, ako by bolo úmerné dávke pri dávkach vyšších ako 400 mg podávaných raz denne. Denná systémová expozícia nilotinibu pri podávaní 400 mg dvakrát denne bola v rovnovážnom stave o 35 % vyššia ako pri podávaní 800 mg raz denne. Systémová expozícia (AUC) nilotinibu v rovnovážnom stave pri dávkach 400 mg dvakrát denne bola približne o 13,4 % vyššia než pri dávkach 300 mg dvakrát denne. Priemerné minimálne a maximálne koncentrácie nilotinibu počas 12 mesiacov boli približne o 15,7 % a 14,8 % vyššie pri podávaní 400 mg dvakrát denne v porovnaní s podávaním 300 mg dvakrát denne. Pri zvýšení dávky zo 400 mg dvakrát denne na 600 mg dvakrát denne nedošlo k významnému zvýšeniu expozície nilotinibu.

Podmienky rovnovážneho stavu sa v podstate dosiahli do 8 dní. Zvýšenie sérovej expozície nilotinibu medzi prvou dávkou a rovnovážnym stavom bolo približne 2-násobné pri podávaní raz denne a 3,8-násobné pri podávaní dvakrát denne.

Pediatrická populácia

Po podávaní nilotinibu pediatrickým pacientom v dávke 230 mg/m² dvakrát denne, zaokrúhlenej na najbližšiu 50 mg dávku (až po maximálnu jednotlivú dávku 400 mg), boli expozícia v rovnovážnom

stave a klírens nilotinibu podobné (do 2-násobku) ako u dospelých pacientov liečených dávkou 400 mg dvakrát denne. Farmakokinetická expozícia nilotinibu po jednej alebo viacerých dávkach sa zdá byť porovnateľná medzi pediatrickými pacientmi od 2 rokov do < 10 rokov a od \geq 10 rokov do < 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nilotinib sa hodnotil v štúdiách farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity, fototoxicity a karcinogenity (u potkanov a myši).

Štúdie farmakologickej bezpečnosti

Nilotinib neovplyvnil funkcie CNS alebo dýchacej sústavy. V štúdiách kardiálnej bezpečnosti *in vitro* sa zistil predklinický signál predĺženia QT, ktoré bolo dôsledkom nilotinibom spôsobenej blokády prúdov hERG a predĺženia trvania akčného potenciálu v izolovaných srdciach králikov. Žiadne účinky v EKG meraniach sa nepozorovali u psov alebo opíc pri podávaní do 39 týždňov, ani u psov v špeciálnej telemetrickej štúdií.

Štúdie toxicity pri opakovanom podávaní

V štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní trvajúcich do 4 týždňov u psov a do 9 mesiacov u makakov krabožravých sa zistilo, že primárnym cieľovým orgánom toxicity nilotinibu je pečeň. Zmeny pozostávali zo zvýšenej aktivity alanínaminotransferázy a alkalickej fosfatázy a histopatologických nálezov (najmä hyperplázie/hypertrofie sínusových buniek alebo Kupfferových buniek, hyperplázie žľčovodov a periportálnej fibrózy). Vo všeobecnosti boli klinické biochemické zmeny plne reverzibilné po štvortýždňovom období zotavenia a histologické zmeny vykazovali čiastočnú reverzibilitu. Expozície pri najnižších dávkach, pri ktorých sa pozorovali účinky na pečeň, boli nižšie ako expozícia u ľudí pri dávke 800 mg/deň. Iba menšie zmeny v pečeni sa pozorovali u myši alebo potkanov pri podávaní do 26 týždňov. Prevažne reverzibilné zvýšenia hladiny cholesterolu sa pozorovali u potkanov, psov a opíc.

Štúdie genotoxicity

V skúšaníach genotoxicity v bakteriálnych systémoch *in vitro* a v cicavčích systémoch *in vitro* a *in vivo* s metabolickou aktiváciou alebo bez nej sa nenašiel dôkaz mutagénneho potenciálu nilotinibu.

Štúdie karcinogenity

V štúdií karcinogenity na potkanoch trvajúcej 2 roky bola maternica hlavným cieľovým orgánom s inými ako neoplastickými léziami (dilatácia, rozšírenie ciev, hyperplázia endotelových buniek, zápal a/alebo hyperplázia epitelu). Karcinogenita sa nepreukázala pri podávaní nilotinibu 5, 15 a 40 mg/kg/deň. Expozícia (vyjadrená ako AUC) pri najvyššej dávke predstavovala približne 2- až 3-násobok dennej expozície nilotinibu v rovnovážnom stave (na základe AUC) u ľudí pri dávke 800 mg/deň.

V štúdií karcinogenity na myšiach Tg.rasH2 trvajúcej 26 týždňov, v ktorej sa nilotinib podával v dávkach 30, 100 a 300 mg/kg/deň, boli zachytené papilómy/karcinómy kože pri 300 mg/kg, čo predstavuje približne 30- až 40-násobok expozície u ľudí (na základe AUC) pri maximálnej schválenej dávke 800 mg/deň (podávanej dvakrát denne 400 mg). Hladina bez pozorovaného účinku pre kožné neoplastické lézie bola 100 mg/kg/deň, čo predstavuje približne 10- až 20-násobok expozície u ľudí pri maximálnej schválenej dávke 800 mg/deň (podávanej dvakrát denne 400 mg). Hlavné cieľové orgány pre iné ako neoplastické lézie boli koža (epidermálna hyperplázia), rastúce zuby (degenerácia/atrofia skloviny horných rezákov a zápal gingívy/odontogénneho epitelu rezákov) a týmus (zvýšená incidencia a/alebo závažnosť poklesu lymfocytov).

Štúdie reprodukčnej toxicity a fertility

Nilotinib nespôsoval teratogenitu, ale vykazoval embryo- a fetotoxicitu pri dávkach, ktoré boli toxické aj pre samice. Zvýšené poimplantačné straty sa pozorovali v štúdií fertility pri podávaní samcom aj samiciam, aj v štúdií embryotoxicity pri podávaní samiciam. V skúšaníach embryotoxicity sa zistila letalita embryí a účinky na plod (predovšetkým znížená hmotnosť plodov, predčasné zrastanie kostí tváre (zrast maxily a líčnej kosti), viscerálne odchýlky a odchýlky skeletu) u potkanov a zvýšená resorpcia plodov a odchýlky skeletu u králikov. V štúdií pre- a postnatálneho vývinu u potkanov spôsobila expozícia nilotinibu u samíc zníženú telesnú hmotnosť mláďat spojenú so zmenami parametrov telesného vývinu, ako aj znížené ukazovatele párenia a fertility u potomstva. Expozícia nilotinibu u samíc pri hladinách bez pozorovaných nežiaducich účinkov bola spravidla nižšia alebo rovnaká ako u ľudí pri 800 mg/deň.

Nepozorovali sa žiadne účinky na počet/pohyblivosť spermíí alebo na plodnosť potkaních samcov a samíc až do najvyššie testovanej dávky zodpovedajúcej približne 5-násobku odporúčané dávky u ľudí.

Štúdie vývoja mláďat

V štúdií vývoja mláďat sa nilotinib podával pomocou perorálnej sondy mláďatám potkana od prvého týždňa po narodení do mladého dospelého veku (70. deň po narodení) v dávkach 2, 6 a 20 mg/kg/deň. Okrem štandardných parametrov štúdie sa vykonali hodnotenia vývojových medzníkov, účinkov na CNS, párenia a fertility. Na základe zníženia telesnej hmotnosti u oboch pohlaví a oneskoreného oddelenia predkožky u samcov (čo môže súvisieť s poklesom telesnej hmotnosti) sa za dávku bez pozorovaného účinku považovalo u dospievajúcich potkanov 6 mg/kg/deň. Dospievajúce zvieratá v porovnaní s dospelými nevykazovali zvýšenú citlivosť na nilotinib. Okrem toho bol profil toxicity u dospievajúcich potkanov porovnateľný s profilom toxicity, ktorý sa pozoroval u dospelých potkanov.

Štúdie fototoxicity

Zistilo sa, že nilotinib absorbuje svetlo v rozmedzí UV-B a UV-A, distribuuje sa do kože a vykazuje fototoxický potenciál *in vitro*, nepozorovali sa však žiadne účinky *in vivo*. Riziko vyvolania fotosenzitivity nilotinibom u pacientov sa preto považuje za veľmi nízke.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

monohydrát laktózy

krospovidón

polysorbát 80

metakremičitan horečnato-hlinitý

koloidný oxid kremičitý bezvodý

stearát horečnatý

Nilotinib Accord 50 mg a 150 mg tvrdé kapsuly

Stena kapsuly

želatína

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

Nilotinib Accord 200 mg tvrdé kapsuly

Stena kapsuly

želatína

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

Nilotinib Accord 50 mg a 150 mg tvrdé kapsuly

Farbivo na potlač

šelak

čierny oxid železitý (E172)

propylénglykol

hydroxid draselný

Nilotinib Accord 200 mg tvrdé kapsuly

Farbivo na potlač

šelak

propylénglykol

hydroxid sodný

oxid titaničitý (E171)

povidón

červeň Allura AC

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nilotinib Accord je dostupný v nasledujúcich veľkostiach balenia:

Nilotinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly

Blistre PVC/PVDC/Alu alebo perforované jednodávkové blistre PVC/PVDC/Alu

- Jednotlivé balenia obsahujúce 40 tvrdých kapsúl (4 blistre, z ktorých každý obsahuje 10 tvrdých kapsúl) alebo jednodávkové perforované blistre obsahujúce 40 × 1 tvrdú kapsulu (4 blistre, z ktorých každý obsahuje 10 tvrdých kapsúl)
- Multibalenia obsahujúce 120 tvrdých kapsúl (3 balenia po 40) alebo 120 × 1 tvrdú kapsulu (3 balenia po 40 × 1)

Nilotinib Accord 150 mg a 200 mg tvrdé kapsuly

Blistre PVC/PVDC/Alu alebo perforované jednodávkové blistre PVC/PVDC/Alu

- Jednotlivé balenia obsahujúce 28 tvrdých kapsúl (4 blistre, z ktorých každý obsahuje 7 tvrdých kapsúl, alebo 2 blistre, z ktorých každý obsahuje 14 tvrdých kapsúl, alebo 7 denných blistrov, z ktorých každý obsahuje 4 tvrdé kapsuly) alebo 40 tvrdých kapsúl (4 blistre, z ktorých každý obsahuje 10 tvrdých kapsúl) alebo jednodávkové perforované blistre obsahujúce 28 × 1 tvrdú kapsulu (4 blistre, z ktorých každý obsahuje 7 tvrdých kapsúl, alebo 2 blistre, z ktorých každý obsahuje 14 tvrdých kapsúl, alebo 7 denných blistrov, z ktorých každý obsahuje 4 tvrdé kapsuly) alebo 40 × 1 tvrdú kapsulu (4 blistre, z ktorých každý obsahuje 10 tvrdých kapsúl)

- Multibalenia obsahujúce 112 tvrdých kapsúl (4 balenia po 28), 120 tvrdých kapsúl (3 balenia po 40) alebo 392 tvrdých kapsúl (14 balení po 28) alebo jednodávkové perforované blistre obsahujúce 112 × 1 tvrdú kapsulu (4 balenia po 28 × 1), 120 × 1 tvrdú kapsulu (3 balenia po 40 × 1) alebo 392 × 1 tvrdú kapsulu (14 balení po 28 × 1)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

50 mg kapsula, tvrdá

EU/1/24/1845/001 40 kapsúl
EU/1/24/1845/002 40 x 1 kapsula (jednotlivá dávka)
EU/1/24/1845/003 120 kapsúl (3 x 40) (multibalenie)
EU/1/24/1845/004 120 kapsúl (3 x 40 x 1) (jednotlivá dávka) (multibalenie)

150 mg kapsula, tvrdá

EU/1/24/1845/005 28 kapsúl
EU/1/24/1845/006 28 x 1 kapsula (jednotlivá dávka)
EU/1/24/1845/007 40 kapsúl
EU/1/24/1845/008 40 x 1 kapsula (jednotlivá dávka)
EU/1/24/1845/009 112 kapsúl (4 x 28) (multibalenie)
EU/1/24/1845/010 120 kapsúl (3 x 40) (multibalenie)
EU/1/24/1845/011 392 kapsúl (14 x 28) c (multibalenie)
EU/1/24/1845/012 112 kapsúl (4 x 28 x 1) (jednotlivá dávka) (multibalenie)
EU/1/24/1845/013 120 kapsúl (3 x 40 x 1) (jednotlivá dávka) (multibalenie)
EU/1/24/1845/014 392 kapsúl (14 x 28 x 1) (jednotlivá dávka) (multibalenie)

200 mg kapsula, tvrdá

EU/1/24/1845/015 28 kapsúl
EU/1/24/1845/016 28 x 1 kapsula (jednotlivá dávka)
EU/1/24/1845/017 40 kapsúl
EU/1/24/1845/018 40 x 1 kapsula (jednotlivá dávka)
EU/1/24/1845/019 112 kapsúl (4 x 28) (multibalenie)
EU/1/24/1845/020 120 kapsúl (3 x 40) (multibalenie)
EU/1/24/1845/021 392 kapsúl (14 x 28) (multibalenie)
EU/1/24/1845/022 112 kapsúl (4 x 28 x 1) (jednotlivá dávka) (multibalenie)
EU/1/24/1845/023 120 kapsúl (3 x 40 x 1) (jednotlivá dávka) (multibalenie)
EU/1/24/1845/024 392 (14 x 28 x 1) capsules (jednotlivá dávka) (multibalenie)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, Rakúsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly
nilotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 50 mg nilotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu – ďalšie údaje pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly

40 tvrdých kapsúl
40 × 1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nilotinib Accord 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATULEA (MULTIBALENIE PO 120 TVRDÝCH KAPSÚL – S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly
nilotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 50 mg nilotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu – ďalšie údaje pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly

Multibalenie: 120 tvrdých kapsúl (3 balenia po 40)
120 × 1 tvrdá kapsula (3 balenia po 40 × 1)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nilotinib Accord 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PRECHODNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly
nilotinib

2. LIEČIVO

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 50 mg nilotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu – ďalšie údaje pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly

40 tvrdých kapsúl. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.
40 × 1 tvrdá kapsula. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nilotinib Accord 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Accord 50 mg kapsuly
nilotinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Vnútorne použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Accord 150 mg tvrdé kapsuly
nilotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 150 mg nilotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu – ďalšie údaje pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly

28 tvrdých kapsúl
40 tvrdých kapsúl
28 × 1 tvrdá kapsula
40 × 1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

Nilotinib Accord 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATULEA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Accord 150 mg tvrdé kapsuly
nilotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 150 mg nilotinibu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu – ďalšie údaje pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly

Multibalenie: 112 tvrdých kapsúl (4 balenia po 28)
120 tvrdých kapsúl (3 balenia po 40)
392 tvrdých kapsúl (14 balení po 28)
112 × 1 tvrdá kapsula (4 balenia po 28 × 1)
120 × 1 tvrdá kapsula (3 balenia po 40 × 1)
392 × 1 tvrdá kapsula (14 balení po 28 × 1)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nilotinib Accord 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PRECHODNÁ ŠKATULEA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Accord 150 mg tvrdé kapsuly
nilotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 150 mg nilotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu – ďalšie údaje pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly

28 tvrdých kapsúl. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.
40 tvrdých kapsúl. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.
28 × 1 tvrdá kapsula. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.
40 × 1 tvrdá kapsula. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nilotinib Accord 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Accord 150 mg kapsuly
nilotinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Vnútorne použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Accord 200 mg tvrdé kapsuly
nilotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 200 mg nilotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu a červeň Allura AC – ďalšie údaje pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdé kapsuly

28 tvrdých kapsúl
40 tvrdých kapsúl
28 × 1 tvrdá kapsula
40 × 1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nilotinib Accord 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Accord 200 mg tvrdé kapsuly
nilotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 200 mg nilotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu a červeň Allura AC – ďalšie údaje pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly

Multibalenie: 112 tvrdých kapsúl (4 balenia po 28)
120 tvrdých kapsúl (3 balenia po 40)
392 tvrdých kapsúl (14 balení po 28)
112 × 1 tvrdá kapsula (4 balenia po 28 × 1)
120 × 1 tvrdá kapsula (3 balenia po 40 × 1)
392 × 1 tvrdá kapsula (14 balení po 28 × 1)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Nilotinib Accord 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PRECHODNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Accord 200 mg tvrdé kapsuly
nilotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 200 mg nilotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu a červeň Allura AC – ďalšie údaje pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly

28 tvrdých kapsúl. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.
40 tvrdých kapsúl. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.
28 × 1 tvrdá kapsula. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.
40 × 1 tvrdá kapsula. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nilotinib Accord 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Accord 200 mg kapsuly
nilotinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Vnútorne použitie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Nilotinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly Nilotinib Accord 150 mg tvrdé kapsuly Nilotinib Accord 200 mg tvrdé kapsuly nilotinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii dozviete:

1. Čo je Nilotinib Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nilotinib Accord
3. Ako užívať Nilotinib Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nilotinib Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Nilotinib Accord a na čo sa používa

Čo je Nilotinib Accord

Nilotinib Accord je liek, ktorý obsahuje liečivo nazvané nilotinib.

Na čo sa Nilotinib Accord používa

Nilotinib Accord sa používa na liečbu typu leukémie, ktorý sa označuje ako chronická myelocytová leukémia s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph-pozitívna CML). CML je rakovina krvi, pri ktorej telo vytvára priveľa nezvyčajných bielych krviniek.

Nilotinib Accord sa používa u dospelých pacientov a u detí a dospievajúcich s novodiagnostikovanou CML alebo u pacientov s CML, pre ktorých už nie je prínosom predchádzajúca liečba, vrátane liečby imatinibom. Používa sa aj u dospelých pacientov, detí a dospievajúcich, u ktorých sa počas predchádzajúcej liečby vyskytli závažné vedľajšie účinky a nemôžu v nej už pokračovať.

Ako Nilotinib Accord účinkuje

U pacientov s CML zmena DNA (genetického materiálu) spúšťa signál, ktorý telu povie, aby vytváralo nezvyčajné biele krvinky. Nilotinib Accord tento signál blokuje, a tak zastavuje tvorbu týchto krviniek.

Sledovanie počas liečby liekom Nilotinib Accord

Počas liečby sa budú pravidelne vykonávať testy vrátane testov krvi. Prostredníctvom týchto testov sa budú sledovať:

- počet krviniek (bielych a červených krviniek a krvných doštičiek) v tele, aby sa zistilo, ako Nilotinib Accord znášate.
- funkcia podžalúdkovej žľazy a pečene, aby sa zistilo, ako Nilotinib Accord znášate.
- elektrolyty v tele (draslík, horčík). Sú dôležité pre funkciu srdca.
- hladiny cukru a tukov v krvi.

Tep srdca bude tiež kontrolovaný prístrojom, ktorý meria jeho elektrickú aktivitu (test nazývaný „EKG“).

Váš lekár bude pravidelne hodnotiť vašu liečbu a rozhodovať či máte pokračovať v užívaní lieku Nilotinib Accord. Ak vám povedali, že máte prerušiť liečbu týmto liekom, váš lekár bude pokračovať s monitorovaním CML a môže vám oznámiť, že máte znovu začať užívať Nilotinib Accord, ak váš stav naznačuje, že je to nevyhnutné.

Ak máte akékoľvek otázky o účinku lieku Nilotinib Accord alebo o dôvodoch, prečo ho vám alebo vášmu dieťaťu predpísali, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nilotinib Accord

Dôsledne dodržujte všetky pokyny svojho lekára. Môžu sa líšiť od všeobecných údajov v tejto písomnej informácii.

Neužívajte Nilotinib Accord

- ak ste alergický na nilotinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si myslíte, že môžete byť alergický, povedzte o tom svojmu lekárovi **predtým, ako užijete Nilotinib Accord**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Nilotinib Accord, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak ste mali srdcovocievne príhody ako srdcový infarkt, bolesť na hrudi (angína pectoris), problémy s prívodom krvi do mozgu (mŕtvica) alebo problémy s prívodom krvi do nôh (krívanie) alebo ak máte rizikové faktory pre srdcovocievne ochorenie ako napríklad vysoký krvný tlak (hypertenzia), cukrovku alebo problémy s hladinou tukov v krvi (poruchy tukov).
- ak máte **ochorenie srdca**, napríklad abnormálny elektrický signál nazvaný „predĺženie intervalu QT“.
- ak **užívate lieky**, ktoré znižujú hladinu cholesterolu v krvi (statíny), alebo ovplyvňujú tep srdca (antiarytmiká) alebo pečeň (pozri **Iné lieky a Nilotinib Accord**).
- ak trpíte nedostatkom draslíka alebo horčíka.
- ak máte ochorenie pečene alebo podžalúdkovej žľazy.
- ak máte príznaky ako ľahká tvorba podliatin, pocit únavy alebo dýchavičnosť, alebo ak ste opakovane mali infekcie.
- ak ste podstúpili chirurgický zákrok, ktorý zahŕňal odstránenie celého žalúdka (totálnu gastrektómiu).
- ak ste niekedy mali alebo v súčasnosti by ste mohli mať infekciu zapríčinenú vírusom hepatitídy B. Dôvodom je, že Nilotinib Accord by mohol spôsobiť, že sa hepatitída B opäť aktivuje, čo môže byť v niektorých prípadoch smrteľné. Lekár bude pred začatím liečby pacientov pozorne sledovať na prejavy tejto infekcie.

Ak sa vás alebo vášho dieťaťa niečo z uvedeného týka, povedzte o tom svojmu lekárovi.

Počas liečby liekom Nilotinib Accord

- ak omdliete (stratíte vedomie) alebo budete mať nepravidelný tep srdca počas užívania tohto lieku, **okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi**, pretože to môže byť prejav závažného ochorenia srdca. Predĺženie intervalu QT alebo nepravidelný tep srdca môžu viesť k náhlej smrti. U pacientov užívajúcich Nilotinib Accord boli menej často hlásené prípady náhlej smrti.
- ak sa u vás objaví náhle búšenie srdca, závažná svalová slabosť alebo ochrnutie, záchvaty kŕčov alebo náhle zmeny v myslení alebo úrovni bdelosti, **ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi**, pretože to môže byť prejav rýchleho rozpadávania rakovinových buniek, nazývaného syndróm z rozpadu nádoru. V zriedkavých prípadoch bol syndróm z rozpadu nádoru hlásený u pacientov liečených liekom Nilotinib Accord.
- ak pocítite bolesť na hrudi alebo sklúčenosť, necitlivosť alebo slabosť, problémy s chôdzou

alebo s rečou, bolesť, zblednutie alebo pocit chladu v končatinách, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**, pretože to môže byť prejav srdcovocievnej príhody. Závažné srdcovocievne príhody vrátane problémov s prívodom krvi do nôh (periférna arteriálna okluzívna choroba), ischemickej choroby srdca a problémov s prívodom krvi do mozgu (ischemická mozgovocievna choroba) boli zaznamenané u pacientov liečených liekom Nilotinib Accord. Váš lekár musí pred liečbou a počas liečby liekom Nilotinib Accord stanoviť hladinu tukov (lipidov) a cukru vo vašej krvi.

- ak sa u vás objaví opuch nôh alebo rúk, celkový opuch alebo prudký nárast vašej hmotnosti, povedzte to svojmu lekárovi, pretože to môžu byť prejavy závažného zadržiavania tekutín. U pacientov liečených liekom Nilotinib Accord boli menej často zaznamenané prípady závažného zadržiavania tekutín.

Ak ste rodičom dieťaťa, ktoré sa lieči liekom Nilotinib Accord a vášho dieťaťa sa týka niečo z uvedeného, povedzte o tom lekárovi.

Deti a dospelí

Nilotinib Accord sa používa na liečbu detí a dospelých s CML. Nie sú skúsenosti s používaním tohto lieku u detí vo veku do 2 rokov. Nie sú skúsenosti s používaním lieku Nilotinib Accord u novodiagnostikovaných detí vo veku do 10 rokov a iba obmedzené skúsenosti u pacientov vo veku do 6 rokov, pre ktorých už nie je prínosom predchádzajúca liečba CML.

Niektoré deti a dospelí užívatelia Nilotinib Accord môžu mať pomalší rast ako je bežné. Lekár bude monitorovať rast pri pravidelných návštevách.

Iné lieky a Nilotinib Accord

Účinky lieku Nilotinib Accord a niektorých liekov sa môžu ovplyvňovať.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Platí to predovšetkým pre:

- antiarytmiká – používajú sa na liečbu nepravidelného tepu srdca;
- chlorochín, halofantrín, klaritromycín, haloperidol, metadón, moxifloxacín – lieky, ktoré môžu mať nepriaznivý účinok na elektrickú aktivitu srdca;
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín – používajú sa na liečbu infekcií;
- ritonavir – liek zo skupiny „antiproteáz“ používaný na liečbu HIV;
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín – používajú sa na liečbu epilepsie;
- rifampicín – používa sa na liečbu tuberkulózy;
- ľubovník bodkovaný – liek rastlinného pôvodu, ktorý sa používa na liečbu depresie a iných chorôb (známy aj ako *Hypericum perforatum*);
- midazolam – používa sa na zmiernenie úzkosti pred operáciou;
- alfentanil a fentanyl – používajú sa na liečbu bolesti a ako sedatívum (liek na upokojenie) pred alebo počas chirurgického zákroku či lekárskeho výkonu;
- cyklosporín, sirolimus a takrolimus – lieky, ktoré potláčajú obranyschopnosť organizmu pri boji s infekciami a ktoré sa bežne používajú na predídanie odvrhnutia transplantovaných orgánov, ako napr. pri transplantácii pečene, srdca alebo obličky;
- dihydroergotamín a ergotamín – používané na liečbu demencie;
- lovastatín, simvastatín – používané na liečbu vysokej hladiny tukov v krvi;
- warfarín – používa sa na liečbu porúch zrážavosti krvi (napríklad krvných zrazenín alebo trombózy);
- astemizol, terfenadín, cisaprid, pimozid, chinidín, bepridil alebo námeľové alkaloidy (ergotamín, dihydroergotamín).

Počas liečby liekom Nilotinib Accord je potrebné vyhnúť sa týmto liekom. Ak niektoré z nich užívate, váš lekár vám možno predpíše iné, náhradné lieky.

Ak užívate statíny (druh lieku na zníženie hladiny cholesterolu v krvi), povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Ak sa Nilotinib Accord užíva s určitým typom statínov, môže zvýšiť riziko

svalových problémov súvisiacich so statínmi, ktoré môžu v zriedkavých prípadoch viesť k vážnemu rozpadu svalov (rabdomyolýze), čo vedie k poškodeniu obličiek.

Navyše, ak užívate akékoľvek antacidá, čo sú lieky proti páleniu záhy, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi predtým, ako začnete užívať Nilotinib Accord. Tieto lieky sa musia užívať oddelene od lieku Nilotinib Accord:

- H2 blokátory, ktoré znižujú tvorbu kyseliny v žalúdku. H2 blokátory sa musia užívať približne 10 hodín pred a približne 2 hodiny potom, ako užijete Nilotinib Accord;
- antacidá, ktoré obsahujú hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý a simetikón a ktoré neutralizujú vysokú kyslosť žalúdka. Tieto antacidá sa musia užívať približne 2 hodiny pred alebo približne 2 hodiny potom, ako užijete Nilotinib Accord.

Ak už užívate Nilotinib Accord, povedzte svojmu lekárovi aj to, ak vám predpíše nový liek, ktorý ste predtým počas liečby liekom Nilotinib Accord neužívali.

Nilotinib Accord a jedlo a nápoje

Neužívajte Nilotinib Accord spolu s jedlom. Jedlo môže zvýšiť vstrebávanie lieku Nilotinib Accord a zvýšiť tak množstvo lieku Nilotinib Accord v krvi, niekedy až na škodlivú hladinu. Nepite grapefruitovú šťavu, ani nejedzte grapefruit. Môže sa tým zvýšiť množstvo lieku Nilotinib Accord v krvi, niekedy až na škodlivú hladinu.

Tehotenstvo a dojčenie

- **Neodporúča sa používať Nilotinib Accord počas tehotenstva**, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Ak ste alebo ak si myslíte, že môžete byť tehotná, povedzte to svojmu lekárovi, ktorý sa s vami porozpráva o tom, či môžete užívať tento liek počas tehotenstva.
- **Ženy, ktoré môžu otehotnieť**, majú počas liečby a po dobu do dvoch týždňov od ukončenia liečby používať vysoko účinný spôsob antikoncepcie.
- **Dojčenie sa neodporúča** počas liečby liekom Nilotinib Accord a po dobu dvoch týždňov od poslednej dávky. Ak dojčíte, povedzte o tom svojmu lekárovi.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, porad'te sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás po užití tohto lieku vyskytnú vedľajšie účinky (napríklad závraty alebo poruchy videnia), ktoré môžu zhoršiť schopnosť bezpečne viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje, nevykonávajte tieto činnosti, kým účinok nezmizne.

Nilotinib Accord obsahuje laktózu (vo forme monohydrátu)

Tento liek obsahuje laktózu (označovanú aj ako mliečny cukor). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Nilotinib Accord obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Nilotinib Accord obsahuje draslík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol draslíka (39 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

Nilotinib Accord obsahuje červeň Allura AC

Tento liek obsahuje červeň Allura AC, ktorá môže spôsobiť alergické reakcie.

3. Ako užívať Nilotinib Accord

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko lieku Nilotinib Accord užívať

Použitie u dospelých

- **Pacienti s novodiagnostikovanou CML:** Odporúčaná dávka je 600 mg denne. Táto dávka sa dosiahne užitím dvoch tvrdých kapsúl po 150 mg dvakrát denne.
- **Pacienti, pre ktorých už nie je prínosom predchádzajúca liečba CML:** Odporúčaná dávka je 800 mg denne. Táto dávka sa dosiahne užitím dvoch tvrdých kapsúl po 200 mg dvakrát denne.

Použitie u detí a dospievajúcich

- Dávka podávaná vášmu dieťaťu bude závisieť od jeho telesnej hmotnosti a výšky. Lekár vypočíta správnu dávku, ktorá sa má užívať, a povie vám, ktoré a koľko kapsúl lieku Nilotinib Accord máte dieťaťu podávať. Celková denná dávka, ktorú dieťaťu podávate, nesmie prekročiť 800 mg.

Lekár vám môže predpísať nižšiu dávku v závislosti od toho, ako reagujete na liečbu.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Nilotinib Accord môžu užívať ľudia vo veku 65 rokov a starší v rovnakej dávke ako ostatní dospelí.

Kedy užívať Nilotinib Accord

Tvrde kapsuly užívajte:

- dvakrát denne (približne každých 12 hodín);
- najmenej 2 hodiny po akomkoľvek jedle;
- potom počkajte 1 hodinu, kým budete znova jesť.

Ak máte otázky o tom, kedy užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. Užívanie lieku Nilotinib Accord v rovnakom čase každý deň vám pomôže zapamätať si, kedy máte tvrdé kapsuly užívať.

Ako užívať Nilotinib Accord

- Tvrde kapsuly prehltajte celé a zapíjajte ich vodou.
- Spolu s tvrdými kapsulami nejedzte žiadne jedlo.
- U pacientov s ťažkosťami s prehltaním, vrátane pediatrických pacientov, ktorí nie sú schopní prehltáť tvrdé kapsuly, sa má použiť iný vhodný liek obsahujúci nilotinib.

Ako dlho užívať Nilotinib Accord

Užívajte Nilotinib Accord každý deň tak dlho, ako vám povie váš lekár. Liečba je dlhodobá. Váš lekár bude pravidelne sledovať váš zdravotný stav, aby si overil, či liečba má požadovaný účinok.

Váš lekár môže zvážiť ukončenie liečby liekom Nilotinib Accord na základe špecifických kritérií.

Ak máte otázky o tom, ako dlho Nilotinib Accord užívať, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Ak užijete viac lieku Nilotinib Accord, ako máte

Ak ste užili viac lieku Nilotinib Accord, ako ste mali, alebo ak niekto iný omylom užije vaše tvrdé kapsuly, ihneď vyhľadajte lekára alebo nemocnicu a požiadajte o radu. Ukážte im balenie tvrdých kapsúl a túto písomnú informáciu. Možno bude potrebné lekárske ošetrenie.

Ak zabudnete užiť Nilotinib Accord

Ak zabudnete užiť dávku, vezmite si najbližšiu dávku v plánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tvrdú kapsulu.

Ak prestanete užívať Nilotinib Accord

Neprestaňte užívať tento liek, kým vám to nepovie váš lekár. Ukončenie liečby liekom Nilotinib Accord bez toho, aby vám to odporučil váš lekár, vás vystavuje riziku zhoršenia vášho ochorenia, čo by mohlo mať následky ohrozujúce život. Ak uvažujete o ukončení liečby liekom Nilotinib Accord, určite sa o tom poraďte so svojim lekárom, zdravotnou sestrou a/alebo lekárnikom.

Ak váš lekár odporúča ukončenie liečby liekom Nilotinib Accord

Váš lekár bude prostredníctvom špecifických diagnostických testov pravidelne hodnotiť vašu liečbu a rozhodovať, či máte pokračovať v užívaní tohto lieku. Ak vám povedali, že máte prerušiť liečbu liekom Nilotinib Accord, váš lekár bude pokračovať s dôkladným monitorovaním CML pred, počas a po tom, ako ukončíte liečbu liekom Nilotinib Accord, a môže vám oznámiť, že máte znovu začať užívať Nilotinib Accord, ak váš stav naznačuje, že je to nevyhnutné.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky sú väčšinou slabé až stredne silné a spravidla ustúpia po niekoľkých dňoch alebo týždňoch liečby.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

- príznaky bolesti kostrových svalov: bolesť v kĺboch a svaloch
- príznaky ochorenia srdca: bolesť alebo pocit nevoľnosti v hrudníku, vysoký alebo nízky krvný tlak, nepravidelný srdcový rytmus (rýchly alebo pomalý), palpitácie (pocit zrýchleného tepu srdca), mdloby, modré sfarbenie pier, jazyka alebo kože)
- príznaky upchatia tepien: bolesť, nepríjemné pocity, slabosť alebo kŕče vo svaloch nôh, ktoré môžu byť spôsobené zníženým prietokom krvi, vredy na nohách alebo ramenách, ktoré sa hoja pomaly alebo sa vôbec nehoja a badateľné zmeny farby (modravosť alebo bledosť) alebo teploty (chlad) postihnutej nohy, ramena, prstov nôh alebo rúk
- príznaky zníženej činnosti štítnej žľazy: zvýšenie telesnej hmotnosti, únava, strata vlasov, svalová slabosť, pocit zimy
- príznaky zvýšenej činnosti štítnej žľazy: rýchly tep srdca, vypúlené oči, pokles telesnej hmotnosti, opuch prednej strany krku
- príznaky ochorenia obličiek alebo močových ciest: smäd, suchosť kože, podráždenosť, tmavý moč, zníženie množstva vylučovaného moču, sťaženie a bolestivé močenie, silný pocit nutkania na močenie, krv v moči, nezvyčajná farba moču
- príznaky vysokej hladiny cukru v krvi: silný smäd, veľké množstvo vylučovaného moču, zvýšená chuť do jedenia spolu s úbytkom telesnej hmotnosti, únava
- príznaky vertiga: závraty alebo pocit krútenia hlavy
- príznaky zápalu podžalúdkovej žľazy: silná bolesť v hornej (strednej alebo ľavej) časti brucha
- príznaky kožných ochorení: bolestivé červené vypuklé miesta na koži, bolestivá pokožka, sčervenanie kože, olupovanie alebo pľuzgiere
- príznaky zadržiavania vody: rýchle zvýšenie telesnej hmotnosti, opuch rúk, členkov, chodidiel alebo tváre
- príznaky migrény: silná bolesť hlavy často spojená s nevoľnosťou, vracaním a citlivosťou na svetlo
- príznaky ochorenia krvi: horúčka, ľahký vznik krvných podliatin alebo neobjasnené krvácanie, závažné alebo časté infekcie, neopodstatnená slabosť
- príznaky zrážania krvi v žile: opuch a bolesť v jednej časti tela
- príznaky ochorenia nervovej sústavy: slabosť alebo ochrnutie končatín alebo tváre, ťažkosti pri hovorení, silná bolesť hlavy, zrakové, hmatové alebo sluchové vnemy vecí, ktoré v skutočnosti nie sú, problémy so zrakom, strata vedomia, zmätenosť, dezorientácia, triaška, pocit mravčenia, bolesť alebo necitlivosť v prstoch rúk a nôh
- príznaky ochorenia pľúc: namáhavé dýchanie alebo bolestivé dýchanie, kašeľ, sipot s horúčkou

- alebo bez nej, opuch chodidiel alebo nôh
- príznaky ochorenia tráviacej sústavy: bolesť brucha, nutkanie na vracanie, krv pri vracaní, čierna alebo krvavá stolica, zápcha, pálenie záhy, reflux žalúdočnej kyseliny, opuchnuté brucho
- príznaky ochorenia pečene: zožltnutie kože a očí, nutkanie na vracanie, strata chuti do jedenia, tmavý moč
- príznaky infekcie pečene: rekurencia (opätovný výskyt, reaktivácia infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B)
- príznaky ochorenia očí: poruchy zraku zahŕňajúce neostré videnie, dvojité videnie alebo vidiny zábleskov svetla, zníženú ostrosť alebo stratu zraku, krv v oku, zvýšenú citlivosť očí na svetlo, bolesť očí, sčervenanie, svrbenie alebo podráždenie, suché oči, opuch alebo svrbenie očných viečok
- príznaky nerovnováhy elektrolytov v krvi: nutkanie na vracanie, dýchavičnosť, nepravidelný tep srdca, zakalený moč, únava a/alebo nepríjemné pocity v kĺboch spojené s abnormálnymi výsledkami krvných testov (napríklad vysoká hladina draslíka, kyseliny močovej a fosforu a nízka hladina vápnika)

Keď si všimnete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Niektoré vedľajšie účinky sú veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- hnačka
- bolesť hlavy
- nedostatok energie
- bolesť svalov
- svrbenie, vyrážky
- nutkanie na vracanie
- zápcha
- vracanie
- vypadávanie vlasov
- bolesť končatín, bolesť kostí a chrbtice pri ukončení liečby liekom Nilotinib Accord
- spomalenie rastu u detí a dospelujúcich
- infekcia horných dýchacích ciest vrátane bolesti hrdla a nádchy alebo upchatého nosa, kýchania
- nízky počet krvných buniek (červených krviniek, krvných doštičiek) alebo nízka hladina hemoglobínu
- vysoká hladina lipázy v krvi (funkcia podžalúdkovej žľazy)
- vysoká hladina bilirubínu v krvi (funkcia pečene)
- vysoká hladina alanínaminotransferáz (pečeňových enzýmov) v krvi

Niektoré vedľajšie účinky sú časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- zápal pľúc
- bolesť brucha, nepríjemné pocity v žalúdku po jedle, plynatosť, opuch alebo nadúvanie brucha
- bolesť kostí, svalové kŕče
- bolesť (vrátane bolesti šije)
- suchosť kože, akné, znížená citlivosť kože
- zníženie alebo zvýšenie telesnej hmotnosti
- nespavosť, depresia, úzkosť
- nočné potenie, nadmerné potenie
- celková nevoľnosť
- krvácanie z nosa
- príznaky dny: bolestivé a opuchnuté kĺby
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu
- príznaky podobné chrípke
- bolesť hrdla
- zápal priedušiek (bronchitída)
- bolesť v uchu, zvuky (zvonenie, bzučanie) v ušiach, ktoré nemajú vonkajší zdroj (nazývané aj tinnitus)
- hemoroidy

- silná menštruácia
- svrbenie pri korienkoch vlasov
- kvasinková infekcia úst alebo pošvy
- príznaky zápalu očných spojoviek: výtok z oka spojený so svrbením, sčervenáním a opuchom
- podráždenie oka, sčervenanie očí
- príznaky hypertenzie (vysokého krvného tlaku): vysoký krvný tlak, bolesť hlavy, závraty
- návaly tepla
- príznaky periférnej arteriálnej okluzívnej choroby (upchatia tepien): bolesť, nepríjemné pocity, slabosť alebo kŕče vo svaloch nôh, ktoré môžu byť spôsobené zníženým prietokom krvi, vredy na nohách alebo ramenách, ktoré sa hoja pomaly alebo sa vôbec nehoja a badateľné zmeny farby (modravosť alebo bledosť) alebo teploty (chlad) nôh alebo ramien (možné príznaky upchatia tepny v postihnutej nohe, ramene, prstoch nôh alebo rúk)
- dýchavičnosť (nazývaná aj dyspnoe)
- bolestivé miesta v ústach spojené so zápalom ďasien (nazývané aj stomatitída)
- vysoká hladina amylázy v krvi (funkcia podžalúdkovej žľazy)
- vysoká hladina keatinínu v krvi (funkcia obličiek)
- vysoká hladina alkalickej fosfatázy alebo kreatínfosfokinázy v krvi
- vysoká hladina aspartátaminotransferáz (pečeňových enzýmov) v krvi
- vysoká hladina gama glutamyltransferáz (pečeňových enzýmov) v krvi
- príznaky leukopénie alebo neutropénie: nízky počet bielych krviniek
- nárast počtu krvných doštičiek alebo bielych krviniek v krvi
- nízka hladina horčíka, draslíka, sodíka, vápnika alebo fosforu v krvi
- zvýšená hladina draslíka, vápnika alebo fosforu v krvi
- vysoká hladina tukov v krvi (vrátane cholesterolu)
- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi

Niektoré vedľajšie účinky sú menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- alergia (precitlivenosť na Nilotinib Accord)
- suchosť v ústach
- bolesť prsníkov
- bolesť alebo nepríjemné pocity v boku
- zvýšená chuť do jedenia
- zväčšenie prsníkov u mužov
- infekcia herpes vírusom
- stuhnutosť svalov a kĺbov, opuch kĺbov
- pocit zmeny telesnej teploty (vrátane pocitu horúčavy, pocitu chladu)
- porucha vnímania chuti
- časté močenie
- príznaky zápalu výstelky žalúdka: bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie, hnačka, nadúvanie brucha
- strata pamäti
- kožná cysta, stenčenie alebo zhrubnutie kože, zhrubnutie najvrchnejšej vrstvy kože, zmena sfarbenia kože
- príznaky psoriázy: miesta zhrubnutej červenej/striebristej kože
- zvýšená citlivosť kože na svetlo
- ťažkosti so sluchom
- zápal kĺbov
- neschopnosť udržať moč
- zápal čriev (nazývaný aj enterokolitída)
- análny absces
- opuch prsných bradaviek
- príznaky syndrómu nepokojných nôh (neovládateľné nutkanie pohnúť časťou tela, zvyčajne nohou, sprevádzané nepríjemnými pocitmi)
- príznaky sepsy: horúčka, bolesť hrudníka, zrýchlený tep srdca, dýchavičnosť alebo zrýchlené dýchanie
- kožná infekcia (podkožný absces)
- bradavice

- zvýšenie počtu určitých typov bielych krviniek (nazývaných eozinofily)
- príznaky lymfopénie: nízky počet bielych krviniek
- vysoká hladina paratyroidného hormónu (hormónu regulujúceho hladiny vápnika a fosforu) v krvi
- vysoká hladina laktátdehydrogenázy (enzýmu) v krvi
- príznaky nízkej hladiny cukru v krvi: nevoľnosť, potenie, slabosť, závraty, tras, bolesť hlavy
- dehydratácia (nedostatok tekutín v tele)
- abnormálna hladina tuku v krvi
- mimovoľné trasenie (nazývané aj tremor)
- ťažkosti so sústredením
- nepríjemný a abnormálny pocit pri dotyku (nazývaný aj dyzestézia)
- vyčerpanosť (nazývaná tiež únava)
- pocit mravčenia alebo necitlivosť v prstoch rúk a nôh (nazývaný aj periférna neuropatia)
- paralýza (ochrnutie) akéhokoľvek tvárového svalu
- červený ťlak na očnom bielku spôsobený prasknutou krvnou cievou (nazývaný aj konjunktívna hemorágia)
- krv v oku (nazývaná tiež hemorágia)
- podráždenie oka
- príznaky srdcového infarktu (nazývaného aj infarkt myokardu): náhla bolesť s tlakom na hrudi, únava, nepravidelný tep srdca
- príznaky srdcový šelestu: únava, nepríjemný pocit na hrudi, mdloby, bolesť na hrudi, palpitácie (pocit zrýchleného tepu srdca)
- plesňová infekcia nôh
- príznaky zlyhania srdca: dýchavičnosť, ťažkosti s dýchaním v ľahu, opuch chodidiel alebo nôh
- bolesť za hrudnou kosťou (nazývaná aj perikarditída)
- príznaky hypertenznej krízy (náhle zvýšenie krvného tlaku): silná bolesť hlavy, závraty, nevoľnosť
- bolesť nôh a slabosť pri chôdzi (nazývaná aj intermitentná klaudikácia)
- príznaky zúženia tepien v končatinách: možný vysoký krvný tlak, bolestivé kŕče vo svaloch v jednom alebo oboch bokoch, stehnách alebo lýtkach po určitých aktivitách ako chôdza alebo stúpanie po schodoch, necitlivosť alebo slabosť nôh
- tvorba podliatin (keď ste sa neudreli)
- tukové usadeniny v tepnách, ktoré môžu spôsobiť upchatie (nazývané aj arteroskleróza)
- príznaky nízkeho tlaku krvi (nazývaného aj hypotenzia): mdloby, závraty alebo strata vedomia
- príznaky pľúcneho opuchu (edému): dýchavičnosť
- príznaky vody v pľúcach (pleurálny výpotok): zadržiavanie vody medzi vrstvami tkaniva, ktoré vystieľa pľúca a hrudnú dutinu (ktoré, ak je závažné, môže obmedziť schopnosť srdca pumpovať krv), bolesť na hrudi, kašeľ, ťtikútka, rýchle dýchanie
- príznaky intersticiálnej choroby pľúc: kašeľ, ťažkosti s dýchaním, bolestivé dýchanie
- príznaky pleuritckej bolesti (bolesti pohrudnice): bolesť na hrudi
- príznaky zápalu pohrudnice: kašeľ, bolestivé dýchanie
- zachrípnutý hlas
- príznaky pľúcnej hypertenzie: vysoký tlak krvi v tepnách pľúc
- sipot
- citlivosť zubov
- príznaky zápalu ďasien (nazývaného aj gingivitída): krvácanie z ďasien, citlivé alebo opuchnuté ďasná
- vysoká hladina močoviny v krvi (funkcia obličiek)
- zmeny v krvných bielkovinách (nízka hladina globulínov alebo prítomnosť paraproteínu)
- vysoká hladina nekonjugovaného bilirubínu v krvi
- vysoká hladina troponínov

Niektoré vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 osôb)

- sčervenanie a/alebo opuch a možné odlupovanie kože na dlaniach a chodidlách (takzvaný syndróm ruka-noha)
- bradavice v ústach
- pocit stvrdnutia alebo stuhnutosť v prsníkoch

- zápal štítnej žľazy (nazývaný aj tyroidída)
- poruchy nálady alebo sklľúčenosť
- príznaky sekundárneho hyperparatyreoidizmu: bolesť kostí a kľbov, nadmerné močenie, bolesť brucha, slabosť, únava
- príznaky zúženía tepien v mozgu: čiastočná alebo úplná strata zraku v oboch očiach, dvojité videnie, vertigo (pocit točenia hlavy), necitlivosť alebo mravčenie, strata koordinácie, závrat alebo zmätenosť
- opuch mozgu (možná bolesť hlavy a/alebo zmeny duševného stavu)
- príznaky zápalu očného nervu: neostré videnie, strata zraku
- príznaky dysfunkcie srdca (pokles ejekčnej frakcie): únava, nepríjemné pocity na hrudi, mdloby, bolesť, palpitácie (pocit zrýchleného tepu srdca)
- nízka alebo vysoká hladina inzulínu v krvi (hormón regulujúci hladinu cukru v krvi)
- nízka hladina C-peptidu pre inzulín v krvi (funkcia podžalúdkovej žľazy)
- náhla smrť

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené s neznámou frekvenciou výskytu (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- príznaky dysfunkcie srdca (ventrikulárna (komorová) dysfunkcia): dýchavičnosť, pocit námahy v pokoji, nepravidelný tep srdca, nepríjemný pocit na hrudi, mdloby, bolesť, palpitácie (pocit zrýchleného tepu srdca), nadmerné močenie, opuch chodidiel, členkov a brucha.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nilotinib Accord

- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že balenie je poškodené alebo vykazuje znaky nedovoleného zaobchádzania.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nilotinib Accord obsahuje

- Liečivo je nilotinib.
- Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg, 150 mg a 200 mg nilotinibu.
 Ďalšie zložky sú:
 Obsah kapsuly: monohydrát laktózy, krospovidón, polysorbát 80, metakremičitan horečnatohlinitý, koloidný oxid kremičitý bezvodý, stearát horečnatý
 Stena tvrdej kapsuly (u 50 mg a 150 mg): želatína, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)
 Stena tvrdej kapsuly (u 200 mg): želatína, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172)
 Farbivo na potlač (u 50 mg a 150 mg): šelak, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol, hydroxid draselný
 Farbivo na potlač (u 200 mg): šelak, propylénglykol, hydroxid sodný, oxid titaničitý (E171), povidón, červeň Allura AC (E129)

Pozri časť 2 Nilotinib Accord obsahuje laktózu, draslík a červeň Allura AC.

Ako vyzerá Nilotinib Accord a obsah balenia

Nilotinib Accord 50 mg sa dodáva ako tvrdé kapsuly. Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „4“ (približne 14 mm dlhá) s červeným nepriehľadným viečkom a svetložltým nepriehľadným telom s čiernym vytlačeným nápisom „SML“ na viečku a „39“ na tele, ktorá obsahuje takmer biely až sivý zrnitý prášok.

Nilotinib Accord 150 mg sa dodáva ako tvrdé kapsuly. Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „1“ (približne 19 mm dlhá) s červeným nepriehľadným viečkom a červeným nepriehľadným telom s čiernym vytlačeným nápisom „SML“ na viečku a „26“ na tele, ktorá obsahuje takmer biely až sivý zrnitý prášok.

Nilotinib Accord 200 mg sa dodáva ako tvrdé kapsuly. Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „0“ (približne 21 mm dlhá) so svetložltým nepriehľadným viečkom a svetložltým nepriehľadným telom s červeným vytlačeným nápisom „SML“ na viečku a „27“ na tele, ktorá obsahuje takmer biely až sivý zrnitý prášok.

Nilotinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly sú dostupné v baleniach obsahujúcich 40 tvrdých kapsúl a v multibaleniach po 120 tvrdých kapsúl (obsahujúcich 3 škatuľky, z ktorých každá obsahuje 40 tvrdých kapsúl) alebo perforovaných jednodávkových blisteroch obsahujúcich 40 × 1 tvrdú kapsulu a v multibaleniach obsahujúcich 120 × 1 tvrdú kapsulu (obsahujúcich 3 škatuľky, z ktorých každá obsahuje 40 × 1 tvrdú kapsulu).

Nilotinib Accord 150 mg a 200 mg tvrdé kapsuly sú dostupné v baleniach obsahujúcich 28 alebo 40 tvrdých kapsúl a v multibaleniach po 112 tvrdých kapsúl (obsahujúcich 4 škatuľky, z ktorých každá obsahuje 28 tvrdých kapsúl), 120 tvrdých kapsúl (obsahujúcich 3 škatuľky, z ktorých každá obsahuje 40 tvrdých kapsúl) alebo 392 tvrdých kapsúl (obsahujúcich 14 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 28 tvrdých kapsúl) alebo perforovaných jednodávkových blisteroch obsahujúcich 28 × 1 alebo 40 × 1 tvrdú kapsulu a v multibaleniach obsahujúcich 112 × 1 tvrdú kapsulu (obsahujúcich 4 škatuľky, z ktorých každá obsahuje 28 × 1 tvrdú kapsulu), 120 × 1 tvrdú kapsulu (obsahujúcich 3 škatuľky, z ktorých každá obsahuje 40 × 1 tvrdú kapsulu) alebo 392 × 1 tvrdú kapsulu (obsahujúcich 14 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 28 × 1 tvrdú kapsulu).

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španielsko

Výrobca

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

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, Rakúsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.