

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nilotinib Accord 50 mg kapseli, kova
Nilotinib Accord 150 mg kapseli, kova
Nilotinib Accord 200 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Nilotinib Accord 50 mg kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg nilotinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää noin 40 mg laktoosia (monohydraattina).

Nilotinib Accord 150 mg kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg nilotinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää noin 120 mg laktoosia (monohydraattina).

Nilotinib Accord 200 mg kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg nilotinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää noin 160 mg laktoosia (monohydraattina) ja alluranpunaista.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Nilotinib Accord 50 mg kapseli, kova

Kokoa 4 (pituus noin 14 mm) oleva kova liivatekapseli, jossa on läpinäkymätön punainen yläosa ja vaaleankeltainen läpinäkymätön alaosa; yläosassa mustalla painettu teksti ” SML” ja alaosassa ”39” ja sisällä lähes valkoista tai harmaata rakeista jauhetta.

Nilotinib Accord 150 mg kapseli, kova

Kokoa 1 (pituus noin 19 mm) oleva kova liivatekapseli, jossa on läpinäkymätön punainen yläosa ja punainen läpinäkymätön alaosa; yläosassa mustalla painettu teksti ” SML” ja alaosassa ”26” ja sisällä lähes valkoista tai harmaata rakeista jauhetta.

Nilotinib Accord 200 mg kapseli, kova

Kokoa 0 (pituus noin 21 mm) oleva kova liivatekapseli, jossa on läpinäkymätön kellertävä yläosa ja kellertävä läpinäkymätön alaosa; yläosassa punaisella painettu teksti ” SML” ja alaosassa ”27” ja sisällä lähes valkoista tai harmaata rakeista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nilotinib Accord on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- aikuis- ja lapsipotilaiden äskettäin todettu kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen krooninen myeloinen leukemia (KML)
- aikuispotilaiden kroonisessa vaiheessa ja akseleraatiovaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML silloin, kun aiempi hoito, mukaan lukien imatinibihoito, on osoittautunut tehottomaksi tai potilas ei ole sietänyt sitä. Tutkimustuloksia tehosta blastikriisivaiheen Philadelphia-kromosomipositiivista kroonista myelooista leukemialle sairastavilla potilailla ei ole
- lapsipotilaiden kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML, kun aiempi hoito, mukaan lukien imatinibihoito, on osoittautunut tehottomaksi tai potilas ei ole sietänyt sitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain KML:n diagnostiikkaan ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Hoitoa jatketaan niin pitkään kuin siitä on havaittavaa kliinistä hyötyä tai kunnes ilmenee sietämättömyyttä toksisuutta.

Jos potilaalta unohtuu annos, hänen ei pidä ottaa ylimääräistä annosta vaan seuraava määrätty annos otetaan tavanomaiseen tapaan.

Philadelphia-kromosomipositiivisen KML:n hoito aikuispotilailla

Suositusannos:

- 300 mg kahdesti vuorokaudessa potilailla, joilla on äskettäin todettu kroonisessa vaiheessa oleva KML
- 400 mg kahdesti vuorokaudessa potilailla, joilla on kroonisessa tai akseleraatiovaiheessa oleva KML, kun aiempi hoito on osoittautunut tehottomaksi tai potilas ei ole sietänyt sitä.

Philadelphia-kromosomipositiivisen KML:n hoito lapsipotilailla

Lapsipotilaiden annostus on yksilöllinen ja perustuu kehon pinta-alaan (mg/m^2). Suositeltu nilotinibiannos on $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ kahdesti vuorokaudessa pyöristettynä lähimpään 50 mg :n annokseen (kerta-annos saa olla enintään 400 mg) (ks. taulukko 1). Kovien nilotinibikapselien eri vahvuuksia voidaan yhdistellä halutun annoksen saavuttamiseksi.

Alle 2-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidosta ei ole kokemusta. Äskettäin todettua KML:ää sairastavien alle 10-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidosta ei ole tietoja, ja imatinibille resistenttien tai sitä huonosti sietävien alle 6-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidosta on niukasti tietoa.

Taulukko 1 Nilotinibin annostelu lapsille annoksella 230 mg/m² kahdesti vuorokaudessa

Kehon pinta-ala	Annos (mg) (kahdesti vuorokaudessa)
Enintään 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

Aikuisen kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML, johon nilotinibia on annettu ensilinjan hoitona ja tällä on saavutettu pitkäkestoinen syvä molekulaarinen vaste (MR4.5)

Hoidon lopettamista voidaan harkita soveltuvilla Philadelphia-kromosomipositiivisilla KML-aikuispotilailla, joiden tauti on kroonisessa vaiheessa ja jotka ovat saaneet nilotinibihoitoa annoksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään kolmen vuoden ajan, jos syvä molekulaarinen vaste on säilynyt vähintään yhden vuoden ajan juuri ennen hoidon lopettamista. Nilotinibihoidon lopettamisesta päättää lääkäri, jolla on kokemusta KML-potilaiden hoidosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos soveltuva potilas lopettaa nilotinibihoidon, BCR-ABL-transkriptitasoa ja täydellistä verenkuvaa (jossa on mukana erittelylaskenta) on seurattava kerran kuukaudessa ensimmäisen vuoden ajan, sitten kuuden viikon välein toisen vuoden ajan ja tämän jälkeen 12 viikon välein.

BCR-ABL-transkriptimääriä on seurattava kvantitatiivisella diagnostisella testillä, joka on validoitu molekulaarisen vastetason mittaamiseen kansainvälisellä asteikolla (IS) ja jonka herkkyys on vähintään MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 \% IS$).

Jos potilas menettää MR4-vasteen ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 \% IS$) mutta ei MMR-vastetta ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 \% IS$) hoitovapaan vaiheen aikana, BCR-ABL-transkriptimääriä on seurattava kahden viikon välein, kunnes BCR-ABL-määrät palautuvat tasolle MR4–MR4,5. Jos BCR-ABL-määrät pysyvät tasolla MMR–MR4 vähintään neljällä peräkkäisellä mittauskerralla, potilas voi palata alkuperäiseen seuranta-aikatauluun.

Jos potilas menettää MMR-vasteen, hoito on aloitettava uudelleen neljän viikon kuluessa siitä hetkestä jolloin remission menettämisen tiedetään tapahtuneen. Nilotinibihoito aloitetaan uudelleen annoksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa tai alennetulla annoksella 400 mg kerran vuorokaudessa, jos potilaan annosta oli pienennetty ennen hoidon lopettamista. Jos potilas aloittaa nilotinibihoidon uudelleen, BCR-ABL-transkriptitasoa on seurattava kuukausittain, kunnes MMR-vaste saavutetaan uudelleen, ja 12 viikon välein tämän jälkeen (ks. kohta 4.4).

Aikuisen kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML, kun nilotinibihoidolla on saavutettu pitkäkestoinen syvä molekulaarinen vaste (MR4,5) aiemman imatinibihoidon jälkeen

Hoidon lopettamista voidaan harkita soveltuvilla aikuispotilailla, joiden Philadelphia-kromosomipositiivinen KML on kroonisessa vaiheessa ja jotka ovat saaneet nilotinibihoitoa vähintään kolmen vuoden ajan, jos syvä molekulaarinen vaste on säilynyt vähintään yhden vuoden ajan juuri ennen hoidon lopettamista. Nilotinibihoidon lopettamisesta päättää lääkäri, jolla on kokemusta KML-potilaiden hoidosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos soveltuva potilas lopettaa nilotinibihoidon, BCR-ABL transkriptitasoa ja täydellistä verenkuvaa (jossa on mukana erittelylaskenta) on seurattava kerran kuukaudessa ensimmäisen vuoden ajan, sitten kuuden viikon välein toisen vuoden ajan ja tämän jälkeen 12 viikon välein.

BCR-ABL-transkriptimääriä on seurattava kvantitatiivisella diagnostisella testillä, joka on validoitu molekulaarisen vastetason mittaamiseen kansainvälisellä asteikolla (IS) ja jonka herkkyys on

vähintään MR4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$).

Jos MR4-vaste ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}$) menetetään vahvistetusti hoitovapaan vaiheen aikana (MR4-vasteen menetys todetaan kahdella perättäisellä mittauskerralla, joiden välillä on vähintään neljän viikon tauko) tai merkittävä molekulaarinen vaste ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ IS}$) menetetään, hoito on aloitettava uudelleen neljän viikon kuluessa tiedossa olevasta remission menetyshetkestä. Nilotinibihoito aloitetaan uudelleen annoksella 300 mg tai 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos potilas aloittaa nilotinibihoidon uudelleen, BCR-ABL-transkriptitasoa on seurattava kuukausittain, kunnes aiempi huomattava molekulaarinen vaste tai MR4-vaste saavutetaan uudelleen, ja 12 viikon välein tämän jälkeen (ks. kohta 4.4).

Annoksen muuttaminen tai sovittaminen

Jos potilaalle kehittyy perussairauteen liittymätöntä hematologista toksisuutta (neutropenia, trombosytopenia), Nilotinib Accord -hoito on mahdollisesti keskeytettävä tilapäisesti ja/tai annosta on pienennettävä (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian takia

Aikuispotilaiden äskettäin todettu kroonisen vaiheen KML annoksella 300 mg x 2 ja imatinibiresistentti tai -intolerantti kroonisen vaiheen KML annoksella 400 mg x 2	$\text{ANC}^* < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ja/tai trombosyytti-arvo $< 50 \times 10^9/\text{l}$	1. Nilotinibihoito tulee keskeyttää ja potilaan veriarvoja seurata. 2. Hoitoa tulee jatkaa kahden viikon kuluessa aiemmalla annoksella, jos $\text{ANC} > 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ja/tai trombosyytti-arvo $> 50 \times 10^9/\text{l}$. 3. Jos veriarvot pysyvät alhaisina, potilaan annos on mahdollisesti pienennettävä annokseen 400 mg kerran vuorokaudessa.
Aikuispotilaiden imatinibiresistentti tai -intolerantti akseleraatiovaiheen KML, annos 400 mg x 2	$\text{ANC}^* < 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ja/tai trombosyytti-arvo $< 10 \times 10^9/\text{l}$	1. Nilotinibihoito tulee keskeyttää ja potilaan veriarvoja seurata. 2. Hoitoa tulee jatkaa kahden viikon kuluessa aiemmalla annoksella, jos $\text{ANC} > 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ja/tai trombosyytti-arvot $> 20 \times 10^9/\text{l}$. 3. Jos veriarvot pysyvät alhaisina, annosta on mahdollisesti pienennettävä tasolle 400 mg kerran vuorokaudessa.
Lapsipotilaiden äskettäin todettu kroonisen vaiheen KML annoksella 230 mg/m ² x 2 ja imatinibiresistentti tai -intolerantti kroonisen vaiheen KML annoksella 230 mg/m ² x 2	$\text{ANC}^* < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ja/tai trombosyytit $< 50 \times 10^9/\text{l}$	1. Nilotinibihoito tulee keskeyttää ja potilaan veriarvoja seurata. 2. Hoitoa tulee jatkaa kahden viikon kuluessa aiemmalla annoksella, jos $\text{ANC} > 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ja/tai trombosyytti-arvot $> 75 \times 10^9/\text{l}$. 3. Jos veriarvot pysyvät alhaisina, annosta on mahdollisesti pienennettävä tasolle 230 mg/m² kerran vuorokaudessa. 4. Jos tapahtuma ilmenee uudelleen annoksen pienentämisen jälkeen, harkitaan hoidon lopettamista.

* ANC = absoluuttinen neutrofiiliarvo.

Lääkitys on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy kliinisesti merkittävää kohtalaista tai vaikeaa ei-hematologista toksisuutta, ja potilaita on seurattava ja hoidettava asianmukaisesti. Jos äskettäin todettua kroonisen vaiheen KML:ää sairastavan aikuispotilaan aiempi annos oli 300 mg x 2, jos imatinibiresistenttiä tai -intoleranttia kroonisen tai akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavan aikuispotilaan aiempi annos oli 400 mg x 2 tai jos lapsipotilaan aiempi annos oli 230 mg/m² x 2, hoitoa voidaan jatkaa annoksella 400 mg kerran vuorokaudessa (aikuiset) tai 230 mg/m² kerran vuorokaudessa (lapset), kun toksisuus on korjaantunut. Jos aiempi annos oli 400 mg kerran

vuorokaudessa (aikuiset) tai 230 mg/m² kerran vuorokaudessa (lapset), hoito lopetetaan. Annoksen suurentamista takaisin 300 mg:aan kahdesti vuorokaudessa aikuispotilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu kroonisen vaiheen KML, tai 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa aikuispotilailla, joilla on imatinibiresistentti tai -intolerantti kroonisen tai akseleraatiovaiheen KML, tai tasolle 230 mg/m² kahdesti vuorokaudessa lapsipotilailla, tulee harkita, jos se on kliinisesti perusteltua.

Seerumin lipaasiarvojen suureneminen: Asteen 3–4 seerumin lipaasiarvojen suurenemisen yhteydessä aikuispotilaiden annosta pienennetään tasolle 400 mg kerran vuorokaudessa tai hoito keskeytetään. Lapsipotilailla hoito tauotetaan, kunnes tapahtuma korjautuu asteen ≤ 1 tasolle. Jos aiempi annos oli 230 mg/m² kahdesti vuorokaudessa, hoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa annoksella 230 mg/m² kerran vuorokaudessa. Jos aiempi annos oli 230 mg/m² kerran vuorokaudessa, hoito lopetetaan. Seerumin lipaasiarvot tulee tutkia kerran kuukaudessa tai kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Bilirubiiniarvojen ja maksan transaminaasiarvojen suureneminen: Asteen 3–4 bilirubiini- ja maksan transaminaasiarvojen suurenemisen yhteydessä aikuispotilaiden annosta pienennetään tasolle 400 mg kerran vuorokaudessa tai hoito keskeytetään. Jos lapsipotilaalla esiintyy asteen ≥ 2 bilirubiiniarvojen suurenemista tai asteen ≥ 3 maksan transaminaasiarvojen suurenemista, hoito tauotetaan, kunnes arvot palaavat asteen ≤ 1 tasolle. Jos aiempi annos oli 230 mg/m² kahdesti vuorokaudessa, hoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa annoksella 230 mg/m² kerran vuorokaudessa. Jos aiempi annos oli 230 mg/m² kerran vuorokaudessa ja tilanteen korjautuminen asteen ≤ 1 tasolle kestää yli 28 vrk, hoito lopetetaan. Bilirubiiniarvot ja maksan transaminaasiarvot tulee tutkia kerran kuukaudessa tai kliinisen tarpeen mukaan.

Erityisryhmät

Ikäkkäät henkilöt

Noin 12 % äskettäin todetun kroonisen vaiheen KML:n vaiheen III tutkimukseen ja noin 30 % imatinibiresistentin tai -intolerantin kroonisen ja akseleraatiovaiheen KML:n vaiheen II tutkimukseen osallistuneista potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden ja 18–65-vuotiaiden aikuisten välillä ei todettu merkittäviä turvallisuus- tai tehokkuuseroja.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

Nilotinibi ja sen metaboliitit eivät erityy virtsaan, joten munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole odotettavissa kokonaispuhdistuman laskua.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnalla on vähäinen vaikutus nilotinibin farmakokinetiikkaan. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee kuitenkin hoitaa varoen (ks. kohta 4.4).

Sydänhäiriöt

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla oli merkittäviä tai huonossa hoitotasapainossa olevia sydänsairauksia (esim. äskettäinen sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epästabili angina pectoris tai kliinisesti merkittävä bradykardia). Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla (ks. kohta 4.4.) on merkittäviä sydän- ja verisuonisairauksia (ks. kohta 4.4).

Nilotinibihoidon yhteydessä on ilmoitettu seerumin kokonaiskolesterolipitoisuuksien suurenemista (ks. kohta 4.4). Lipidipitoisuudet on määritettävä ennen nilotinibihoidon aloittamista ja arvioitava kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä vähintään kerran vuodessa pitkäaikaisen hoidon yhteydessä.

Nilotinibihoidon yhteydessä on ilmoitettu veren glukoosipitoisuuden suurenemista (ks. kohta 4.4). Verensokeri on määritettävä ennen nilotinibihoidon aloittamista ja seurattava hoidon aikana.

Pediatriset potilaat

Nilotinibin turvallisuus ja teho kroonisessa vaiheessa olevaa Philadelphia-kromosomipositivista KML:ää sairastavien 2–< 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa on varmistettu (ks. kohdat 4.8, 5.1

ja 5.2). Alle 2-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidosta tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa olevaa Philadelphia-kromosomiposiitivista KML:ää sairastavien lapsipotilaiden hoidosta ei ole kokemusta. Äskettäin todettua KML:ää sairastavien alle 10-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidosta ei ole tietoja, ja imatinibille resistenttien tai sitä huonosti sietävien alle 6-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidosta on niukasti tietoa.

Antotapa

Nilotinib Accord tulee ottaa tyhjään mahaan kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Kovat kapselit nielaistaan kokonaisina veden kera. Potilaan on oltava syömättä kaksi tuntia ennen annoksen ottamista ja vähintään tunti annoksen ottamisen jälkeen.

Jos potilas ei pysty nielemään kovia kapseleita, kunkin kovan kapselin sisältö voidaan sekoittaa yhteen teelusikalliseen omenasosetta, joka nautitaan heti. Omenasosetta ei saa käyttää yhtä teelusikallista enempää, eikä muuta ruokaa kuin omenasosetta saa käyttää (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressio

Nilotinibihoito voi aiheuttaa (National Cancer Institute -laitoksen Common Toxicity Criteria-kriteerien [CTC] vaikeusasteen 3 ja 4) trombosytopeniaa, neutropeniaa ja anemiaa. Niitä esiintyy useammin imatinibiresistenttiä tai -intoleranttia KML:ää, etenkin akseleraatiovaiheessa olevaa KML:ää sairastavilla potilailla. Täydellinen verenkuva tulee ottaa ensimmäisten 2 kuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen kerran kuukaudessa tai kliinisen tarpeen mukaan. Myelosuppressio oli yleensä korjaantuvaa ja hoidettiin tavallisesti nilotinibihoidon tilapäisellä keskeytyksellä tai annosta pienentämällä (ks. kohta 4.2).

QT-ajan piteneminen

Nilotinibin on osoitettu pidentävän (iholta otetun EKG:n QT-ajan perusteella mitattua) sydämen kammiodien repolarisaatioaikaa lääkepitoisuuksista riippuvaisella tavalla aikuis- ja lapsipotilailla.

Vaiheen III tutkimuksessa äskettäin diagnosoitua kroonisen vaiheen KML:ää sairastavilla potilailla, jotka saivat 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa, QTcF-ajan keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli vakaassa tilassa 6 msek. QTcF-aika ei ollut yhdelläkään potilaalla yli 480 msek. Kääntyvien kärkien takykardiaa ei esiintynyt.

Imatinibiresistenteillä ja -intoleranteilla 400 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa saaneilla KML potilailla tehdyssä vaiheen II tutkimuksessa QTcF-ajan keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli vakaassa tilassa 5 msek kroonisen vaiheen KML:ää sairastavilla potilailla ja 8 msek akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavilla potilailla. QTcF-aika oli > 500 msek alle 1 %:lla näistä potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu kääntyvien kärkien takykardiaa.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa, joissa lääkealtistukset vastasivat potilailla todettuja altistuksia, QTcF-ajan keskimääräinen lumelääkkeeseen suhteutettu muutos lähtötilanteesta oli 7 msek (luottamusväli $\pm$ 4 msek). Yhdenkään tutkimushenkilön QTcF-aika ei ollut > 450 msek. Tutkimuksen aikana ei todettu lainkaan kliinisesti merkittäviä rytmihäiriöitä. Huomionarvoista on, että yhdelläkään potilaalla ei todettu kääntyvien kärkien takykardiaa (ohimenevää tai pitkäkestoista).

QT-ajan merkitsevää pitenemistä voi esiintyä, jos nilotinibi otetaan epäasianmukaisella tavalla yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa ja/tai sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään

voivan pidentää QT-aikaa, ja/tai ruoan kanssa (ks. kohta 4.5.). Samanaikainen hypokalemia ja hypomagnesemia voivat voimistaa tätä vaikutusta entisestään. QT-ajan piteneminen voi aiheuttaa potilaalle kuolemaan johtavien tapahtumien riskin.

Nilotinibia on annettava varoen potilaille, joiden QTc-aika on pidentynyt tai joilla on merkitsevä QTc-ajan pitenemisen riski, kuten potilailla:

- joilla on synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä
- joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva tai merkitsevä sydäntauti, esim. äskettäin sairastettu sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epästabiili angina pectoris tai kliinisesti merkitsevä bradykardia
- jotka käyttävät rytmihäiriölääkitystä tai muita QT-ajan pitenemistä aiheuttavia aineita.

Potilasta on seurattava tarkoin siltä varalta, että hoito vaikuttaa QTc-aikaan. Potilaalle on suositeltavaa tehdä EKG-tutkimus ennen nilotinibihoidon aloittamista sekä kliinisen tarpeen mukaan. Mahdollinen hypokalemia tai hypomagnesemia on korjattava ennen nilotinibin antoa, ja potilasta on seurattava säännöllisesti hoidon aikana näiden ilmiöiden varalta.

Äkillinen kuolema

Melko harvinaisia (0,1–1 %) äkillisiä kuolemantapauksia on raportoitu imatinibiresistenttiä tai -intoleranttia kroonisen tai akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavilla potilailla, joilla on sairaushistoriassa sydänsairaus tai merkittäviä sydänsairauksien riskitekijöitä. Taustalla olevan pahanlaatuisen sairauden lisäksi potilailla oli usein myös muita sairauksia ja lääkityksiä. Poikkeamat kammioepolarisaatioissa saattoivat olla myötävaikuttavia tekijöitä. Äskettäin diagnosoitua kroonisen vaiheen KML:ää sairastavia potilaita koskeneessa vaiheen III tutkimuksessa ei esiintynyt äkkikuolemantapauksia.

Nesteretentio ja edeema

Äskettäin diagnosoitua KML:ää sairastavilla potilailla suoritetuissa faasin III tutkimuksissa vaikeita lääkkeeseen liittyviä nesteretentiotapauksia (kuten pleuraeffuusiota, keuhkoedeemaa ja perikardiaalista effuusiota) raportoitiin melko harvoin (0,1–1 %:lla potilaista). Samankaltaisia tapauksia on ilmoitettu myös markkinoille tulon jälkeisissä raporteissa. Nopean ja odottamattoman painonnousun syyt on selvitettävä huolellisesti. Jos vaikea-asteiseen nesteeseen kertymiseen viittaavia merkkejä havaitaan nilotinibihoidon aikana, on nesteen kertymisen etiologia arvioitava ja potilas hoidettava tilanteeseen sopivalla tavalla (lisätiedot hoidon sovittamiseksi ei-hematologisten toksisuuksien yhteydessä, ks. kohta 4.2).

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Kardiovaskulaarisia tapahtumia on raportoitu eräessä äskettäin diagnosoitua KML:ää sairastavilla potilailla suoritetussa, satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa sekä markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Em. kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaiden keskimääräinen tutkimuslääkitysaika oli 60,5 kk, asteen 3–4 kardiovaskulaarisina tapahtumina raportoitiin perifeeristä valtimoahtaumatautia (1,4 % annoksella 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa ja 1,1 % annoksella 400 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa), iskeemistä sydänsairautta (2,2 % annoksella 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa ja 6,1 % annoksella 400 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa) sekä iskeemisiä aivoverenkiertotapahtumia (1,1 % annoksella 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa ja 2,2 % annoksella 400 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa). Potilaita on ohjeistettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee akuutteja, kardiovaskulaarisiin tapahtumiin viittaavia merkkejä tai oireita. Jokaisen potilaan kardiovaskulaarinen status on arvioitava ja hänen mahdollisia kardiovaskulaarisia riskitekijöitään on seurattava sekä hoidettava aktiivisesti voimassaolevien ohjeistusten mukaisesti koko nilotinibihoidon ajan.

Potilaalle on määrättävä asianmukainen hoito kardiovaskulaaristen riskitekijöiden hallinnassa pitämiseen (lisätiedot hoidon sovittamiseksi ei-hematologisten toksisuuksien yhteydessä, ks. kohta 4.2).

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on tapahtunut kyseisen viruksen pysyvillä kantajilla sen jälkeen, kun potilas on saanut BCR-ABL-tyrosiinkininaasin estäjiä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan.

Potilaat on testattava hepatiitti B -viruksen varalta ennen nilotinibihoidon aloittamista. Maksasairauksien ja hepatiitti B:n hoitoon perehtyneitä asiantuntijoita on kuultava ennen hoidon aloittamista, jos potilaan hepatiitti B -serologia on positiivinen (mukaan lukien potilaat, joilla sairaus on aktiivinen) ja jos potilas saa positiivisen hepatiitti B -testituloksen hoidon aikana. Hepatiitti B -viruksen kantajia, jotka tarvitsevat nilotinibihoitoa, on seurattava tarkasti aktiivisen hepatiitti B -virusinfektion oireiden varalta koko hoidon ajan ja useita kuukausia hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Erityisseuranta kroonisessa vaiheessa olevaa Philadelphia-kromosomipositiivista KML-leukemiaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka ovat saavuttaneet pitkäkestoisen syvän molekulaarisen vasteen

Soveltuvuus hoidon lopettamiseen

Hoidon lopettamista voidaan harkita soveltuvilla potilailla, jotka ilmentävät vahvistetusti tyypillisiä BCR-ABL-transkripteja (e13a2/b2a2 tai e14a2/b3a2). Potilaalla on oltava tyypillisiä BCR-ABL-transkripteja, jotta BCR-ABL-taso pystytään kvantifioimaan, molekulaarisen vasteen syvyys pystytään arvioimaan ja molekulaarisen remission mahdollinen menetys pystytään määrittämään nilotinibihoidon lopettamisen jälkeen.

Hoidon lopettaneiden potilaiden seuranta

Hoidon lopetukseen soveltuvien potilaiden BCR-ABL-transkriptitasoa on seurattava tiheästi kvantitatiivisella diagnostisella testillä, joka on validoitu molekulaarisen vastetason mittaamiseen ja jonka herkkyys on vähintään MR4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$). BCR-ABL-transkriptitaso on määritettävä ennen hoidon lopettamista ja sen aikana (kohdat 4.2 ja 5.1).

Merkittävä molekulaarisen vasteen ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ IS}$) menetys nilotinibia ensilinjan tai toisen linjan hoitona saavilla KML-potilailla tai MR4-vasteen vahvistettu menetys ($\text{MR4-vasteen} [\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}]$) menetys todetaan kahdella perättäisellä mittauskerralla, joiden välillä on vähintään neljän viikon tauko) nilotinibia toisen linjan hoitona saavilla KML-potilailla johtaa hoidon aloittamiseen uudelleen neljän viikon kuluessa siitä hetkestä jolloin remission menettämisen tiedetään tapahtuneen. Molekulaarinen relapsi voi ilmetä hoitovapaan vaiheen aikana, eikä pitkän aikavälin tietoja ole vielä saatavilla. BCR-ABL-transkriptitason ja täydellisen verenkuvan (jossa on mukana erittelylaskenta) tiheä seuranta on siten erittäin tärkeää, jotta mahdollinen remission menetys pystytään toteamaan (ks. kohta 4.2). Jos potilas ei ole saavuttanut MMR-vastetta kolmen kuukauden kuluttua hoidon uudelleenaloittamisesta, on tehtävä BCR-ABL-kinaasidomeenin mutaatiomääritys.

Laboratoriokokeet ja seuranta

Veren lipidipitoisuudet

Vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli äskettäin todettu KML, todettiin astetta 3–4 edustavaa kokonaiskolesterolipitoisuuksien suurenemista 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa. 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä ei kuitenkaan havaittu astetta 3–4 edustavaa kolesterolipitoisuuksien suurenemista (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa määrittää lipidipitoisuudet ennen nilotinibihoidon aloittamista ja arvioida pitoisuudet kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä vähintään kerran vuodessa pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.2). Jos HMG-CoA-reduktaasin estäjän (lipidipitoisuuksia pienentävä lääke) käyttö on tarpeen, lääkärin tulee tutustua kohtaan 4.5 ennen hoidon aloittamista, sillä tietyt HMG-CoA-reduktaasin estäjät metaboloituvat CYP3A4-välitteisesti.

Veren glukoosipitoisuus

Vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli äskettäin todettu KML, todettiin 3.–4. asteen verensokerin nousua 6,9 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg nilotinibia kahdesti

vuorokaudessa, ja 7,2 %:lla potilaista, jotka saivat 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa. On suositeltavaa määrittää verensokeri ennen nilotinibihoidon aloittamista ja seurata sitä hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2). Jos potilas määritysten perusteella on hoidon tarpeessa, tulee lääkärin noudattaa paikallisia käytäntöjä ja hoitosuosituksia.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Nilotinibi ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (mm. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, ritonaviiri) yhteiskäyttöä tulee välttää. Jos potilas tarvitsee jotakin näistä lääkeaineista, nilotinibihoito tulisi mahdollisuuksien mukaan keskeyttää (ks. kohta 4.5). Jos hoidon tilapäinen keskeyttäminen ei ole mahdollista, on potilasta seurattava tiiviisti QT-ajan pitenemisen varalta (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.2).

Nilotinibin ja voimakkaiden CYP3A4:n indusorien (esim. fenytoiini, rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) samanaikainen käyttö pienentää todennäköisesti nilotinibialtistusta kliinisesti merkitsevässä määrin. Siksi nilotinibia saavalle potilaalle tulisi valita jokin toinen, vähemmän CYP3A4:n toimintaa indusoiva lääkevaihtoehto (ks. kohta 4.5).

Ruoan vaikutus

Ruoka lisää nilotinibin biologista hyötyosuutta. Nilotinibia ei saa ottaa aterian yhteydessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.5) vaan 2 tuntia aterian jälkeen. Potilaan on oltava syömättä vähintään tunti annoksen ottamisen jälkeen. Greippimehua ja muita CYP3A4:n toimintaa tunnetusti estäviä ruoka-aineita tulee välttää.

Jos potilas ei pysty nielemään kovia kapseleita, kunkin kovan kapselin sisältö voidaan sekoittaa yhteen teelusikalliseen omenasosetta, joka nautitaan heti. Omenasosetta ei saa käyttää yhtä teelusikallista enempää, eikä muuta ruokaa kuin omenasosetta saa käyttää (ks. Kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnalla on vähäinen vaikutus nilotinibin farmakokinetiikkaan. Nilotinibin 200 mg yksittäisannos aiheutti pitoisuus-aikakäyrän alle jäävässä alueessa (AUC-arvo) 35 % kasvun lievää, 35 % keskivaikeaa ja 19 % kasvun vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna ryhmään, jolla oli normaali maksan toiminta. Nilotinibin ennakoitu vakaan tilan huippupitoisuus (C_{max}) kasvoi em. ryhmissä vastaavasti 29 %, 18 % ja 22 %. Kliinisiin tutkimuksiin ei ole otettu potilaita, joiden alaniinitransaminaasiarvo (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) on $> 2,5 \times$ viitealueen yläraja (tai $> 5 \times$ viitealueen yläraja, mikäli tila liittyy potilaan sairauteen) ja/tai joiden kokonaisbilirubiini on $> 1,5 \times$ viitealueen yläraja. Nilotinibi metaboloituu pääasiassa maksassa, joten maksan vajaatoiminta saattaa näin ollen suurentaa nilotinibialtistusta. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen (ks. kohta 4.2).

Seerumin lipaasi

Seerumin lipaasiarvojen nousua on todettu. Varovaisuuteen on syytä, jos potilaalla on anamneesissa haimatulehdus. Jos lipaasiarvojen nousuun liittyy vatsaoireita, nilotinibihoito on keskeytettävä ja haimatulehduksen mahdollisuus on suljettava pois asianmukaisin diagnostisin toimenpitein.

Täydellinen gastrektomia

Nilotinibin biologinen hyötyosuus saattaa alentua potilailla joille on tehty täydellinen gastrektomia (ks. kohta 5.2). Näiden potilaiden tiheämpää seuraamista on harkittava.

Tuumorilyysisyndrooma

Kliinisesti merkittävän kuivuman korjaaminen ja korkeiden virtsahappotasojen alentaminen ennen nilotinibihoidon aloittamista on suositeltavaa mahdollisen tuumorilyysisyndrooman (TLS)

ilmenemisen vuoksi (ks. kohta 4.8).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Laktoosi (monohydraattina) (50 mg, 150 mg ja 200 mg)

Nilotinib Accord ovat kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Kalium (50 mg, 150 mg ja 200 mg)

Yksi kapseli tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol kaliumia (39 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Natrium (200 mg)

Yksi kapseli tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Alluranpunainen (200 mg)

Tämä lääkevalmiste sisältää alluranpunaista, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Pediatriset potilaat

Lapsilla on todettu laboratorioarvojen poikkeavuuksina lievää tai kohtalaista aminotransferaasiarvojen ja kokonaisbilirubiiniarvon suurenemista useammin kuin aikuisilla, osoittaen korkeampaa maksatoksisuuden riskiä pediatriassa potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa (bilirubiiniarvoja ja maksan transaminaasiarvoja) seurataan kerran kuukaudessa tai kliinisen tarpeen mukaan. Bilirubiiniarvojen ja maksan transaminaasiarvojen suurenemista hoidetaan tauottamalla nilotinibi tilapäisesti, pienentämällä annosta ja/tai lopettamalla nilotinibihoito (ks. kohta 4.2). Pediatriassa KML-potilailla tehdyssä tutkimuksessa dokumentoitiin kasvun hidastumista nilotinibihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa seurata pediatristen potilaiden kasvua tiiviisti nilotinibihoidon aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nilotinibia saa käyttää yhdessä hematopoieettisten kasvutekijöiden, kuten erytropoietiinin tai granulosityttikasvutekijän (G-CSF) kanssa, mikäli se on kliinisesti aiheellista. Sitä saa käyttää yhdessä hydroksiurean tai anagrelidin kanssa, mikäli se on kliinisesti aiheellista.

Nilotinibi metaboloituu enimmäkseen maksassa, ja oksidatiiviseen metaboliaan osallistuu todennäköisesti suurimmassa määrin CYP3A4. Nilotinibi on myös monia lääkkeitä ulos solusta pumppaavan P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. CYP3A4:n ja/tai P-glykoproteiinin toimintaan vaikuttavat aineet saattavat siis vaikuttaa myös systeemisen nilotinibin imeytymiseen ja eliminaatioon.

Aineet, jotka voivat suurentaa nilotinibin pitoisuutta seerumissa

Samanaikainen nilotinibin anto imatinibin (P-gp:n ja CYP3A4:n substraatti ja moderaattori) kanssa aiheutti lievän CYP3A4:n ja/tai P-gp:n aktiivisuuden eston. Imatinibin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue (AUC-arvo) lisääntyi 18–39 % ja nilotinibin AUC-arvo lisääntyi 18–40 %. Nämä muutokset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkitseviä.

Nilotinibialtistus kolminkertaistui terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat samanaikaisesti voimakasta CYP3A4:n estäjää ketokonatsolia. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kuten ketokonatsolin,

itakonatsolin, vorikonatsolin, ritonaviirin, klaritromysiinin ja telitromysiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4). Myös kohtalaisessa määrin CYP3A4:n toimintaa estävät aineet saattavat suurentaa nilotinibialtistusta. Potilaalle tulee harkita muita lääkevaihtoehtoja, jotka eivät estä CYP3A4:n toimintaa joko lainkaan tai juuri lainkaan.

Aineet, jotka voivat pienentää nilotinibin pitoisuutta seerumissa

Voimakas CYP3A4:n indusoija rifampisiini pienentää nilotinibin huippupitoisuutta ($C_{\max}$) 64 %:lla ja nilotinibin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävää aluetta (AUC) 80 %:lla. Rifampisiinia ja nilotinibia ei tule käyttää samanaikaisesti.

Nilotinibin ja muiden CYP3A4:ää indusoivien lääkkeiden (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) samanaikainen käyttö pienentää todennäköisesti myös nilotinibialtistusta kliinisesti merkitsevässä määrin. CYP3A4:n induktoreja tarvitseville potilaille tulee valita muita lääkevaihtoehtoja, jotka eivät indusoi entsyymien toimintaa niin voimakkaasti.

Nilotinibin liukoisuus riippuu pH:sta, sen liukoisuus heikkenee pH:n noustessa. Terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat esomepratsolia 40 mg kerran päivässä viiden päivän ajan, vatsan pH nousi merkittävästi, mutta nilotinibin imeytyminen vähentyi vain vähän ($C_{\max}$ väheni 27 % ja $AUC_{0-\infty}$ väheni 34 %). Nilotinibia voidaan tarpeen mukaan käyttää samanaikaisesti esomepratsolin tai muiden protonipumpun estäjien kanssa.

Terveillä henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa nilotinibin farmakokinetiikassa ei havaittu merkittävää muutosta, kun nilotinibia annettiin 400 mg kerta-annos kaksi tuntia ennen ja 10 tuntia famotidiinin jälkeen. Tämän vuoksi H₂-salpaaja voidaan ottaa noin 10 tuntia ennen ja noin kaksi tuntia nilotinibiannoksen jälkeen, jos sen samanaikainen käyttö on välttämätöntä.

Yllä mainitussa tutkimuksessa antasidin (alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi/simetikoni) anto kaksi tuntia ennen tai jälkeen nilotinibin 400 mg kerta-annoksen ei myöskään muuttanut nilotinibin farmakokinetiikkaa. Tämän vuoksi antasidia voidaan tarvittaessa ottaa noin 2 tuntia ennen tai noin kaksi tuntia nilotinibiannoksen jälkeen.

Aineet, joiden systeemiseen pitoisuuteen nilotinibi voi vaikuttaa

Nilotinibi estää CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2D6:n ja UGT1A1:n toimintaa kohtalaisen voimakkaasti *in vitro*, ki-arvon ollen alhaisimmillaan CYP2C9:n suhteen ($ki=0,13$ mikrom).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä kerta-annos lääkeinteraktiotutkimuksessa, jossa annettiin 25 mg varfariinia, joka on herkkä CYP2C9:n substraatti, ja 800 mg nilotinibia, ei nähty mitään muutoksia varfariinin farmakokineettisissä parametreissa tai varfariinin farmakodynamiikassa kun mitattiin protrombiiniaikaa (PT) ja INR-arvoa. Vakaasta tilasta ei ole saatavilla tietoja. Tämä tutkimus viittaa siihen että kliinisesti merkitsevä lääkeinteraktio nilotinibin ja varfariinin välillä on vähemmän todennäköinen varfariini-annoksilla 25 mg:aan asti. Vakaan tilan tietojen puuttumisesta johtuen, suositellaan varfariinin farmakodynaamisten parametrien kontrollia (PT tai INR) nilotinibin aloittamisen jälkeen (ainakin kahden ensimmäisen viikon aikana).

Kun KML-potilaille annettiin 400 mg nilotinibia kahdesti päivässä 12 vuorokauden ajan, kasvoi systeeminen altistus suun kautta otetulle midatsolaamille (CYP3A4:n substraatti) 2,6- (AUC) ja 2,0-kertaisesti ($C_{\max}$). Nilotinibi on kohtalainen CYP3A4:n estäjä. Tämän seurauksena systeeminen altistus muille lääkevalmisteille, jotka pääasiallisesti metaboloituvat CYP3A4:n kautta (esim. tietyt HMG-CoA-reduktaasin estäjät), saattaa kasvaa samanaikaisen nilotinibin annon yhteydessä. Asianmukainen seuranta ja annosmuutokset voivat olla tarpeen, jos samanaikaisesti nilotinibin kanssa käytetään lääkevalmisteita, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeutinen indeksi (koskee mm, muttei ainoastaan, alfentaniilia, siklosporiinia, dihydroergotamiinia, ergotamiinia, fentanylia, sirolimuusia ja takrolimuusia).

Nilotinibin käyttö yhdessä pääasiallisesti CYP3A4-välitteisesti eliminoituvien statiinien kanssa voi suurentaa statiinien aiheuttaman myopatian kuten rabdomyolyysin riskiä.

Rytmihäiriölääkkeet ja muut QT-aikaa mahdollisesti pidentävät aineet

Nilotinibia on annettava varoen potilaille, joiden QT-aika on pidentynyt tai saattaa pidentyä. Näitä ovat mm. rytmihäiriölääkkeitä kuten amiodaronia, disopyramidia, prokaiiniamidia, kinidiiniä tai sotalolia käyttävät potilaat sekä muita QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkevalmisteita kuten klorokiiniä, halofantriinia, klaritromysiiniä, haloperidolia, metadonia ja moksifloksasiinia käyttävät potilaat (ks. kohta 4.4).

Lääke-ruokainteraktiot

Ruoka lisää nilotinibin imeytymistä ja hyötyosuutta sekä suurentaa lääkeaineen pitoisuuksia seerumissa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Greippimehua ja muita CYP3A4:n toimintaa tunnetusti estäviä ruoka-aineita tulee välttää.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä nilotinibihoidon aikana ja kaksi viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja nilotinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Nilotinibia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä nilotinibihoitoa. Jos sitä kuitenkin käytetään raskauden aikana, on potilaalle kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

Jos nilotinibihoitoa saava nainen harkitsee raskautta, hoidon lopettamista voidaan harkita hoidon lopettamisen soveltuvuuskriteerien perusteella, kuten kohdissa 4.2 ja 4.4 on kuvattu. Potilaista on rajallisesti raskautta koskevaa tietoa hoitovapaan remission tavoittelemisen aikana. Jos raskautta suunnitellaan hoitovapaan remission aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisesta nilotinibihoidon uudelleenaloittamisen tarpeesta raskauden aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö nilotinibi ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet nilotinibin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, minkä takia käyttäjä ei saa imettää nilotinibihoidon aikana eikä kahteen viikkoon viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät viitanneet uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nilotinib Accordilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos potilaalla esiintyy huimausta, väsymystä, näköhäiriöitä tai muita sellaisia haittavaikutuksia, jotka saattavat

vaikuttaa hänen kykyynsä ajaa autoa tai käyttää koneita turvallisesti, hänen on kuitenkin suositeltavaa välttää näitä toimia kunnes haittavaikutukset ovat hävinneet (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyihin tietoihin 3 422 potilaasta, jotka saivat 13 kliinisessä tutkimuksessa nilotinibihoitoa hyväksyttyihin käyttöaiheisiin: aikuis- ja lapsipotilaiden äskettäin todettu kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen krooninen myeloinen leukemia (KML) (viisi kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 2 414 potilasta), aikuispotilaiden kroonisessa vaiheessa ja akseleraatiovaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML silloin, kun aiempi hoito, mukaan lukien imatinibihoito, on osoittautunut tehottomaksi tai potilas ei ole sietänyt sitä (kuusi kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 939 potilasta), ja lapsipotilaiden kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML, kun aiempi hoito, mukaan lukien imatinibihoito, on osoittautunut tehottomaksi tai potilas ei ole sietänyt sitä (2 kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 69 potilasta). Yhdistetyt tiedot kuvaavat 9 039,34:ää potilasvuotta altistusta.

Nilotinibin turvallisuusprofiili on yhdenmukainen kaikissa käyttöaiheissa.

Yhdistettyjen turvallisuustietojen yleisimmät haittavaikutukset (ilmaantuvuus $\geq 15\%$) olivat ihottuma (26,4 %), ylähengitystieinfektio (mukaan lukien nielutulehdus, nenänielutulehdus ja nuha) (24,8 %), päänsärky (21,9 %), hyperbilirubinemia (mukaan lukien veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen) (18,6 %), nivelkipu (15,8 %), väsymys (15,4 %), pahoinvointi (16,8 %), kutina (16,7 %) ja trombosytopenia (16,4 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset (taulukko 3) on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmä- ja yleisyysluokittain. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3 Haittavaikutukset

Infektiot	
Hyvin yleiset	Ylähengitystieinfektio (mukaan lukien nielutulehdus, nenänielutulehdus, nuha)
Yleiset	Follikuliitti, keuhkoputkitulehdus, kandidiaasi (mukaan lukien suun kandidiaasi), keuhkokuume, gastroenteriitti, virtsatieinfektio
Melko harvinaiset	Herpesvirusinfektio, peräaukon absessi, kandidiaasi (<i>Candida</i> -infektio), furunkkeli, sepsis, ihonalainen absessi, jalkasilsa
Harvinaiset	Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Melko harvinaiset	Ihon papillooma
Harvinaiset	Suun papillooma, paraproteinemia
Veri ja imukudos	
Hyvin yleiset	Anemia, trombosytopenia
Yleiset	Leukopenia, leukosytoosi, neutropenia, trombosytoosi
Melko harvinaiset	Eosinofilia, kuumeinen neutropenia, lymfopenia, pansytopenia

Immuunijärjestelmä	
Melko harvinaiset	Yliherkkyys
Umpieritys	
Hyvin yleiset	Kasvun hidastuminen
Yleiset	Hypotyreooosi
Melko harvinaiset	Hypertyreoosi
Harvinaiset	Sekundaarinen hyperparatyreoosi, tyreoidiitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleiset	Elektrolyyttitasapainon häiriö (mukaan lukien hypomagnesemia, hyperkalemia, hypokalemia, hyponatremia, hypokalsemia, hyperkalsemia, hyperfosfatemia), diabetes, hyperglykemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyseridemia, ruokahalun heikkeneminen, kihti, hyperurikemia, hypofosfatemia (mukaan lukien veren fosfaattipitoisuuden pieneneminen)
Melko harvinaiset	Nestehukka, ruokahalun lisääntyminen, dyslipidemia, hypoglykemia
Harvinaiset	Ruokahalun häiriöt, tuumorilyysioireyhtymä
Psyykkiset häiriöt	
Yleiset	Masennus, unettomuus, ahdistuneisuus
Melko harvinaiset	Muistinmenetys, sekavuustila, desorientaatio
Harvinaiset	Dysforia
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Huimaus, hypestesia, parestesia, migreeni
Melko harvinaiset	Aivoverisuonitapahtuma, kallonsisäinen verenvuoto / aivoverenvuoto, iskeeminen aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), aivoinfarkti, tajunnanmenetys (mukaan lukien pyörtyminen), vapina, tarkkaavaisuuden häiriöt, hyperestesia, dysestesia, letargia, perifeerinen neuropatia, levottomien jalkojen oireyhtymä, kasvohalvaus
Harvinaiset	Kallontalvavaltimon stenoosi, aivoedeema, näköhermotulehdus
Silmät	
Yleiset	Sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen (mukaan lukien kseroftalmia), silmien ärsytys, (kovakalvon, sidekalvon, silmän) verekkyy, näön hämärtäminen
Melko harvinaiset	Näön heikkeneminen, sidekalvon verenvuoto, näöntarkkuuden heikkeneminen, silmäluomien turvotus, silmäluomitulehdus, valonvälähdysten näkeminen, allerginen sidekalvotulehdus, kaksoiskuvat, silmän verenvuoto, silmäkipu, silmien kutina, silmien turvotus, silmäpinnan sairaus, silmäkuopan ympäristön turvotus, valonarkuus
Harvinaiset	Koriorietinopatia, papillödeema
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleiset	Kiertohuimaus, korvakipu, tinnitus
Melko harvinaiset	Kuulon heikkeneminen (hypoakuusi)
Sydän	
Yleiset	Angina pectoris, sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien eteis-kammiokatkos, sydämen lepatas, sydämen kammiolisälyönnit, takykardia, eteisvärinä, bradykardia), sydämentykytys, EKG:ssä todettava QT-ajan piteneminen, sepelvaltimotauti
Melko harvinaiset	Sydäninfarkti, sydämen sivuääni, perikardiumeffuusio, sydämen vajaatoiminta, diastolinen toimintahäiriö, vasen haarakatkos, perikardiitti
Harvinaiset	Syanoosi, ejektiofraktion pieneneminen
Yleisyys tuntematon	Kammion toimintahäiriö
Verisuonisto	
Yleiset	Hypertensio, punastelu, perifeerinen valtimoahtaumatauti
Melko harvinaiset	Hypertensiivinen kriisi, katkokävely, perifeerinen valtimostenoosi, verenpurkauma, arterioskleroosi, hypotensio, tromboosi
Harvinaiset	Verenvuotosokki

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleiset	Yskä
Yleiset	Hengenahdistus, hengenahdistus rasituksen yhteydessä, nenäverenvuoto, suun ja nielun kipu
Melko harvinaiset	Keuhkopöhö, pleuraeffuusio, interstitiaalinen keuhkosairaus, pleurakipu, keuhkopussitulehdus, nielun ärsytys, dysfonia, pulmonaalinen hypertensio, hengityksen vinkuminen
Harvinaiset	Nielun ja kurkunpään kipu
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Pahoinvointi, ylävatsakipu, ummetus, ripuli, oksentelu
Yleiset	Haimatulehdus, epämukava tunne vatsan alueella, vatsan pullotus, ilmavaivat, vatsakipu, dyspepsia, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, peräpukamat, suutulehdus
Melko harvinaiset	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, mustat ulosteet, suun haavaumat, ruokatorvikipu, suun kuivuminen, hampaiden vihlominen (hampaiden hyperestesia), makuaistin häiriöt, enterokoliitti, mahahaava, ientulehdus, palleatyrä, peräsuolen verenvuoto
Harvinaiset	Ruoansulatuskanavan haavauman perforaatio, verioksennukset, ruokatorven haavaumat, haavainen ruokatorvitulehdus, retroperitoneaalinen verenvuoto, subileus
Maksa ja sappi	
Hyvin yleiset	Hyperbilirubinemia (mukaan lukien veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen)
Yleiset	Maksan toimintahäiriö
Melko harvinaiset	Maksatoksisuus, toksinen hepatiitti, keltaisuus, kolestaasi, hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleiset	Ihottuma, kutina, hiustenlähtö
Yleiset	Öinen hikoilu, ekseema, nokkosihottuma, voimakas hikoilu, kontuusiot, akne, dermatiitti (mukaan lukien allerginen, eksfoliativinen ja aknen kaltainen ihotulehdus), ihon kuivuus, eryteema
Melko harvinaiset	Kesivä ihottuma, lääkeihottuma, ihon kipu, mustelmanmuodostus, kasvojen turvotus, rakkulat, ihokystat, erythema nodosum, hyperkeratoosi, petekiat, valoherkkyys, psoriaasi, ihon värimuutokset, ihon kesiminen, ihon hyperpigmentaatio, ihon hypertrofia, ihon haavaumat
Harvinaiset	Erythema multiforme, käsi-jalkaoireyhtymä, talirauhasen liikakasvu, ihoatrofia
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleiset	Lihaskipu, nivelkipu, selkäkipu, raajakipu
Yleiset	Rinnan luiden ja lihasten kipu, luu- ja lihaskipu, niskakipu, lihasheikkous, lihaskouristukset, luukipu
Melko harvinaiset	Tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, nivelten turvotus, niveltulehdus, kylkikipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleiset	Tiheä virtsaamistarve, dysuria
Melko harvinaiset	Virtsaamispakko, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, kromaturia, verivirtsaisuus, munuaisten vajaatoiminta, virtsainkontinenssi
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset	Erektiohäiriöt, menorragia
Melko harvinaiset	Rintojen kipu, gynekomastia, nännien turvotus
Harvinaiset	Rintojen kovettumat

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Väsytys, kuume
Yleiset	Rintakipu (mukaan lukien ei-sydänperäinen rintakipu), kipu, epämukava tunne rinnassa, huonovointisuus, voimattomuus ja ääreisosien turvotus, vilunväreet, influenssan kaltaiset oireet
Melko harvinaiset	Kasvojen turvotus, nesteen kertyminen alaraajoihin, kehon lämpötilan muuttumisen tunne (mukaan lukien kuumotus ja palelu), paikallinen turvotus
Harvinaiset	Äkkikuolema
Tutkimukset	
Hyvin yleiset	ALAT-arvon suureneminen, lipaasiarvojen suureneminen
Yleiset	Hemoglobiinin lasku, suurentunut veren amylaasipitoisuus, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, suurentunut gammaglutamyyli transferaasipitoisuus, suurentunut veren kreatiini kinaasipitoisuus, painon lasku, painon nousu, suurentunut kreatiniinipitoisuus, suurentunut kokonaiskolesterolipitoisuus
Melko harvinaiset	Suurentunut veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus, suurentunut veren ureapitoisuus, suurentunut veren konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuus, suurentunut veren parathormonin pitoisuus, suurentunut veren triglyseridipitoisuus, pienentyneet globuliinipitoisuudet, suurentuneet kolesterolipitoisuudet (mukaan lukien LDL- ja HDL-pitoisuudet), suurentunut troponiiniarvo
Harvinaiset	Pienentynyt veren glukoosipitoisuus, pienentynyt veren insuliinipitoisuus, suurentunut veren insuliinipitoisuus, pienentynyt C-peptidipitoisuus

Huom. Kaikkia haittavaikutuksia ei havaittu pediatriassa tutkimuksissa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Äkillinen kuolema

Melko harvinaisia (0,1 – 1 %) äkillisiä kuolemantapauksia on raportoitu potilailla, jotka osallistuivat klinisiin nilotinibitutkimuksiin ja/tai erityislupakäyttö-ohjelmiin ja joilla oli imatinibiresistentti tai -intolerantti kroonisen tai akseleraatiovaiheen KML ja taustalla sydänsairaus tai merkittäviä sydänsairauksien riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu BCR-ABL-tyrosiini kinaasin estäjien käytön yhteydessä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Nilotinibin turvallisuutta kroonisen vaiheen Philadelphia-kromosomiposiitivista KML:ää sairastavien lapsipotilaiden (2–< 18 vuoden ikäisten) hoidossa (n = 58) on arvioitu yhdessä päätutkimuksessa 60 kuukauden ajalta (ks. kohta 5.1). Lapsipotilailla haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste ovat yleensä vastanneet aikuisilla todettuja. Poikkeuksena ovat hyperbilirubinemia/veren bilirubiiniarvon nousu (aste 3/4: 10,3 %) ja transaminaasiarvojen suureneminen (asteen 3/4 ASAT-arvon suureneminen: 1,7 %, asteen 3/4 ALAT-arvon suureneminen: 12,1 %), joita ilmoitettiin useammin kuin aikuispotilailla. Bilirubiinipitoisuutta ja maksan transaminaasiarvoja on seurattava hoidon aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kasvun hidastuminen pediatriassa potilailla

Pediatriassa KML-potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin kasvun hidastumista (vähintään kahden persentiilipääkäyrän ylittymistä kasvukäyrästä verrattuna lähtötilanteeseen) kahdeksalla potilaalla: viidellä (8,6 %) ylittyi kaksi persentiilipääkäyrää ja kolmella (5,2 %) ylittyi kolme persentiilipääkäyrää verrattuna lähtötilanteeseen, kun altistuksen mediaanikesto oli 51,9 kk potilailla, joilla oli äskettäin todettu kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomiposiitivinen KML ja 59,9 kk potilailla,

joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML ja aiempi imatinibi/dasatinibihoito oli osoittautunut tehottomaksi tai imatinibihoito huonosti siedetyksi. Kasvun hidastumiseen liittyviä tapahtumia ilmoitettiin 3 potilaalla (5,2 %). On suositeltavaa seurata pediatrien potilaiden kasvua tiiviisti nilotinibihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tahallisesta nilotinibin yliannostuksesta on yksittäisiä raportteja, joissa määrittelemätön määrä kovia nilotinibikapseleita nieltiin yhdessä alkoholin ja muiden lääkkeiden kanssa. Potilailla esiintyi neutropeniaa, oksentelua ja uneliaisuutta. EKG-muutoksia tai maksatoksisuutta ei raportoitu. Potilaiden raportoituihin tapauksiin.

Yliannostustapauksessa seurataan potilaan tilaa ja annetaan tarvittavaa oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, BCR-ABL-tyrosiinkininaasin estäjät, ATC-koodi: L01EA03

Vaikutusmekanismi

Nilotinibi on BCR-ABL-onkoproteiinin ABL-tyrosiinkininaasin potentti estäjä sekä solulinjoissa että primaarisissa Philadelphia-kromosomipositiivisissa leukemiasoluissa. Se sitoutuu suurella affiniteetilla ATP:n sitoutumiskohtiin ja estää voimakkaasti villin tyypin BCR-ABL:n toimintaa ja tehoa 32:een 33:sta imatinibiresistentistä BCR-ABL-mutaatiotyypistä. Tämän biokemiallisen vaikutuksen ansiosta nilotinibi estää selektiivisesti leukemiasolujen lisääntymistä ja indusoi apoptoosia sekä solulinjoissa että KML-potilaiden primaarisissa Philadelphia-kromosomipositiivisissa leukemiasoluissa. KML-hiirimalleissa ainoana lääkkeenä suun kautta annettu nilotinibi vähensi kasvaintaakkaa ja pidentä elinaikaa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Nilotinibi ei vaikuta lainkaan tai juuri lainkaan useimpiin muihin tutkittuihin proteiinkininaaseihin mukaan lukien Src. Poikkeuksia tästä ovat PDGF-, KIT- ja efrini-reseptorikinaasit, joita nilotinibi estää pitoisuuksilla, jotka saavutetaan KML:n hoitoon suositelluilla perorallisilla hoitoannoksilla (ks. taulukko 4).

Taulukko 4 Nilotinibin kinaasiprofiili (fosforylaatio IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Kliininen teho

Äskettäin diagnosoidun kroonisen vaiheen KML:n kliiniset tutkimukset

Nilotinibin tehon määrittämiseksi imatinibiin verrattuna toteutettiin avoin, satunnaistettu vaiheen III monikeskustutkimus, johon osallistuneilla 846 aikuispotilaalla oli sytogeneettisesti vahvistettu äskettäin diagnosoitu Philadelphia-kromosomipositiivinen kroonisen vaiheen KML. Potilaat oli

diagnoitu enimmillään kuusi kuukautta tutkimusta ennen, eivätkä he olleet saaneet aiempaa hoitoa (paitsi hydroksiureaa ja/tai anagrelidia). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan joko nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa (n=282), nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa (n=281) tai imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa (n=283). Satunnaistamisen yhteydessä tutkimushenkilöt stratifioitiin diagnoosihetken Sokal-riskipisteiden mukaisesti.

Lähtötilanteessa hoitoryhmät olivat hyvin vertailukelpoisia keskenään. Mediaani-ikä oli 47 vuotta molemmissa nilotinibiryhmissä ja 46 vuotta imatinibiryhmässä, ja ≥ 65 -vuotiaiden osuus oli nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 12,8 %, nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 10,0 % ja imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä 12,4 %. Miespotilaita oli hiukan enemmän kuin naisia (miehiä oli nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 56,0 %, nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 62,3 % ja imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä 55,8 %). Yli 60 % kaikista potilaista oli valkoihoisia ja 25 % kaikista potilaista oli aasialaisia.

Ensisijainen analyysi suoritettiin, kun kaikki 846 potilasta oli ollut hoidossa 12 kk:n ajan (tai lopettaneet aiemmin). Myöhempiin analyysihin otettiin mukaan potilaat, jotka suorittivat 24, 36, 48, 60 ja 72 kk pituisen hoidon loppuun (tai keskeyttivät hoidon tätä aiemmin). Hoidon keston mediaani oli noin 70 kk kaikissa nilotinibihoitoryhmissä ja 64 kk imatinibiryhmässä. Todellisen annoksen mediaani oli nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 593 mg/vrk, nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 772 mg/vrk ja imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä 400 mg/vrk. Tämä tutkimus jatkuu edelleen.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli huomattava molekulaarinen vaste (MMR) 12 kk:n kohdalla. MMR:n määritelmänä oli $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL % kansainvälisellä asteikolla RQ-PCR-menetelmällä mitattuna, mikä vastaa BCR-ABL-transkriptien määrän vähenemistä ≥ 3 logaritmiyksikön verran standardoidusta lähtötilanteesta. Nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän MMR-vaste 12 kk:n kohdalla oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä (44,3 % vs 22,3 %, $p<0,0001$). Myös nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän MMR-vaste 12 kk:n kohdalla oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä (42,7 % vs 22,3 %, $p<0,0001$).

MMR-vasteet 3, 6, 9 ja 12 kk:n kohdalla olivat nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % ja 44,3 %, nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % ja 42,7 % ja imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % ja 22,3 %.

Taulukossa 5 esitetään MMR-vasteet 12, 24, 36, 48, 60 ja 72 kk kohdalla.

Taulukko 5 MMR-vasteprosentti

	Nilotinibi 300 mg x 2 n = 282 (%)	Nilotinibi 400 mg x 2 n = 281 (%)	Imatinibi 400 mg x 1 n = 283 (%)
MMR 12 kk kohdalla			
Vaste (95 % lv)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR 24 kk kohdalla			
Vaste (95 % lv)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR 36 kk kohdalla²			
Vaste (95 % lv)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR 48 kk kohdalla³			
Vaste (95 % lv)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR 60 kk kohdalla⁴			
Vaste (95 % lv)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR 72 kk kohdalla⁵			
Vaste (95 % lv)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Cochran–Mantel–Haenszelin testin p-arvo vasteisiin (vs imatinibi 400 mg) < 0,0001

² Kunkin ajankohdan osalta vasteen saavuttaneiksi lasketaan vain kyseisellä hetkellä

MMR-vastealueella olleet potilaat. Yhteensä 199 potilaan (35,2 % kaikista potilaista) MMR-vastetta ei voitu arvioida 36 kk kohdalla (87 potilasta nilotinibi 300 mg x 2 -ryhmästä ja 112 potilasta imatinibiryhmästä); syynä olivat puuttuvat/arviointikelvottomat PCR-määrittystulokset (n = 17), epätyypilliset transkriptit lähtötilanteessa (n = 7) tai tutkimuksen keskeyttäminen ennen 36 kk ajankohtaa (n = 175).

³ Kunkin ajankohdan osalta vasteen saavuttaneiksi lasketaan vain kyseisellä hetkellä

MMR-vastealueella olleet potilaat. Yhteensä 305 potilaan (36,1 % kaikista potilaista) MMR-vastetta ei voitu arvioida 48 kk kohdalla (98 potilasta nilotinibi 300 mg x 2 -ryhmästä, 88 potilasta nilotinibi 400 mg x 2 -ryhmästä ja 119 potilasta imatinibiryhmästä); syynä olivat puuttuvat/arviointikelvottomat PCR-määrittystulokset (n = 18), epätyypilliset transkriptit lähtötilanteessa (n = 8) tai tutkimuksen keskeyttäminen ennen 48 kk ajankohtaa (n = 279).

⁴ Kunkin ajankohdan osalta vasteen saavuttaneiksi lasketaan vain kyseisellä hetkellä

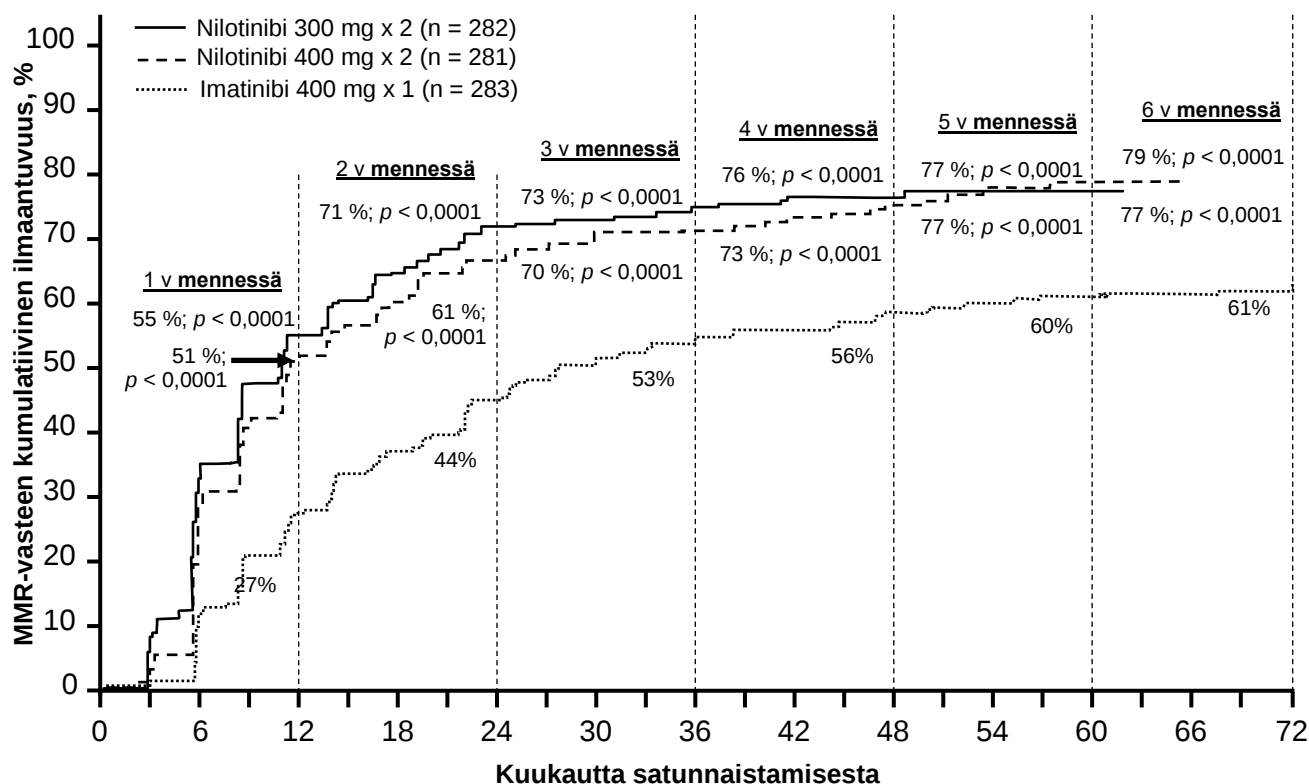
MMR-vastealueella olleet potilaat. Yhteensä 322 potilaan (38,1 % kaikista potilaista) MMR-vastetta ei voitu arvioida 60 kk kohdalla (99 potilasta nilotinibi 300 mg x 2 -ryhmästä, 93 potilasta nilotinibi 400 mg x 2 -ryhmästä ja 130 potilasta imatinibiryhmästä); syynä olivat puuttuvat/arviointikelvottomat PCR-määrittystulokset (n = 9), epätyypilliset transkriptit lähtötilanteessa (n = 8) tai tutkimuksen keskeyttäminen ennen 60 kk ajankohtaa (n = 305).

⁵ Kunkin ajankohdan osalta vasteen saavuttaneiksi lasketaan vain kyseisellä hetkellä

MMR-vastealueella olleet potilaat. Yhteensä 395 potilaan (46,7 % kaikista potilaista) MMR-vastetta ei voitu arvioida 72 kk kohdalla (130 potilasta nilotinibi 300 mg x 2 -ryhmästä, 110 potilasta nilotinibi 400 mg x 2 -ryhmästä ja 155 potilasta imatinibiryhmästä); syynä olivat puuttuvat/arviointikelvottomat PCR-määrittystulokset (n = 25), epätyypilliset transkriptit lähtötilanteessa (n = 8) tai tutkimuksen keskeyttäminen ennen 72 kk ajankohtaa (n = 362).

MMR-vasteet eri ajankohtiin mennessä (vasteen saavuttaneiksi lasketaan potilaat, jotka saavuttivat MMR-vasteen kyseisenä ajankohtana tai sitä ennen) esitetään MMR-vasteen kumulatiivisena ilmaantuvuutena (ks. kuva 1).

Kuva 1 MMR-vasteen kumulatiivinen ilmaantuvuus



Kaikkia Sokal-riskiryhmiä tarkasteltaessa kaikkien ajankohtien MMR-vasteet olivat molemmissa nilotinibiryhmissä johdonmukaisesti suuremmat kuin imatinibiryhmässä.

Retrospektiivisessä analyysissä 91 prosenttia (234/258) 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa saaneista potilaista oli kolmen kuukauden hoidon jälkeen saavuttanut BCR-ABL-tason ≤ 10 % verrattuna 67 prosenttiin (176/264) 400 mg imatinibia kerran vuorokaudessa saaneista potilaista. 72 kuukauden kohdalla kokonaiselossaololuvut olivat paremmat niillä potilailla, jotka kolmen kuukauden hoidon jälkeen olivat saavuttaneet BCR-ABL-tason ≤ 10 % verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saavuttaneet tätä molekulaarisen vasteen tasoa [94,5 % vs 77,1 % ($p = 0,0005$)].

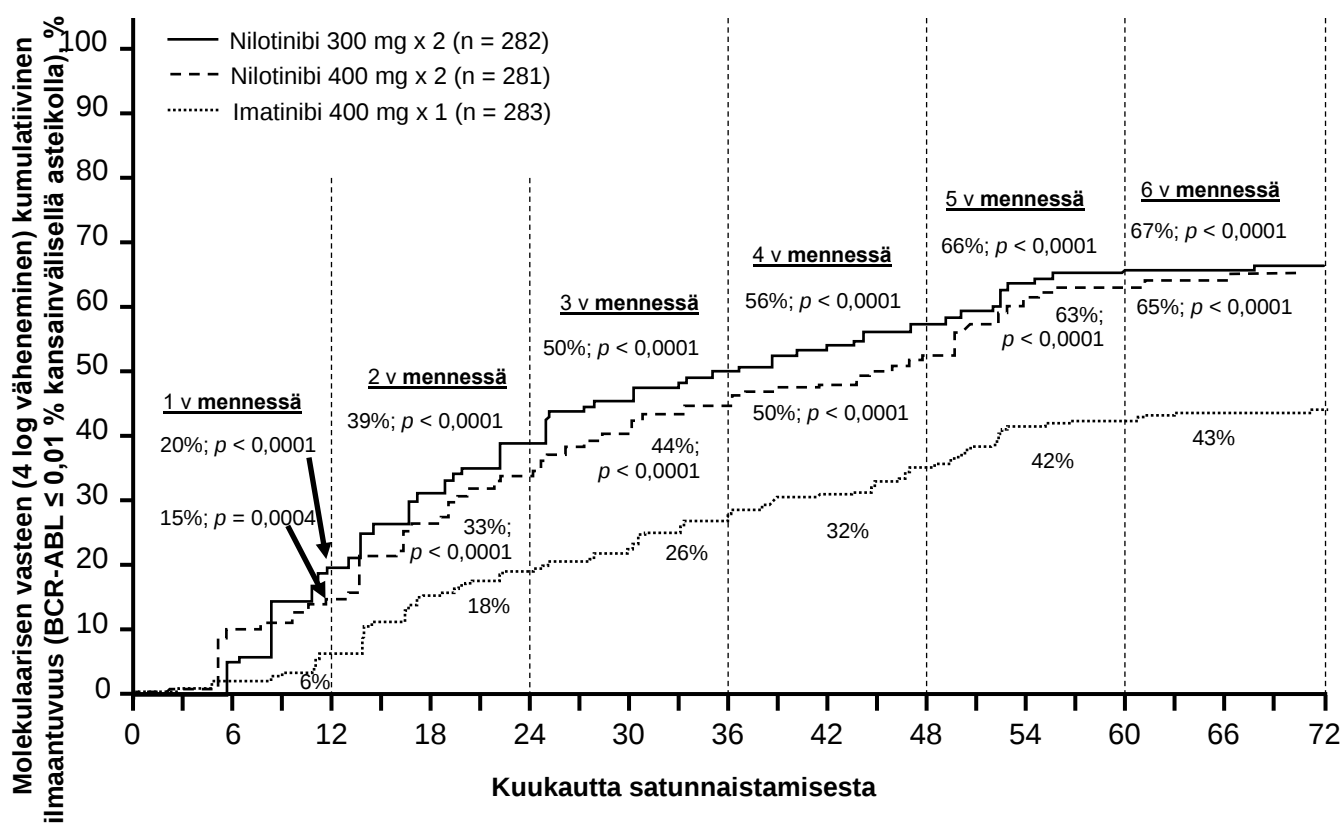
Ensimmäiseen MMR-vasteeseen kuluneen ajan Kaplan–Meier-analyysin perusteella MMR-vaste saavutettiin eri ajankohtina todennäköisemmin sekä nilotinibia 300 mg että 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä kuin imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä (nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän ja imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmän välinen riskisuhde = 2,17 ja stratifioitu log-rank $p < 0,0001$; nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän ja imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmän välinen riskisuhde = 1,88 ja stratifioitu log-rank $p < 0,0001$).

Taulukossa 6 esitetään niiden potilaiden osuus, joiden molekulaarinen vaste oli kansainvälisellä asteikolla $\leq 0,01$ % ja $\leq 0,0032$ % eri ajankohtien kohdalla. Kuvissa 2 ja 3 puolestaan esitetään niiden potilaiden osuus, joiden molekulaarinen vaste oli kansainvälisellä asteikolla $\leq 0,01$ % ja $\leq 0,0032$ % eri ajankohtiin mennessä. $\leq 0,01$ % molekulaarinen vaste kansainvälisellä asteikolla vastaa BCR-ABL-transkriptien ≥ 4 log vähenemistä standardoidusta lähtötilanteesta ja $\leq 0,0032$ % molekulaarinen vaste vastaa $\geq 4,5$ log vähenemistä.

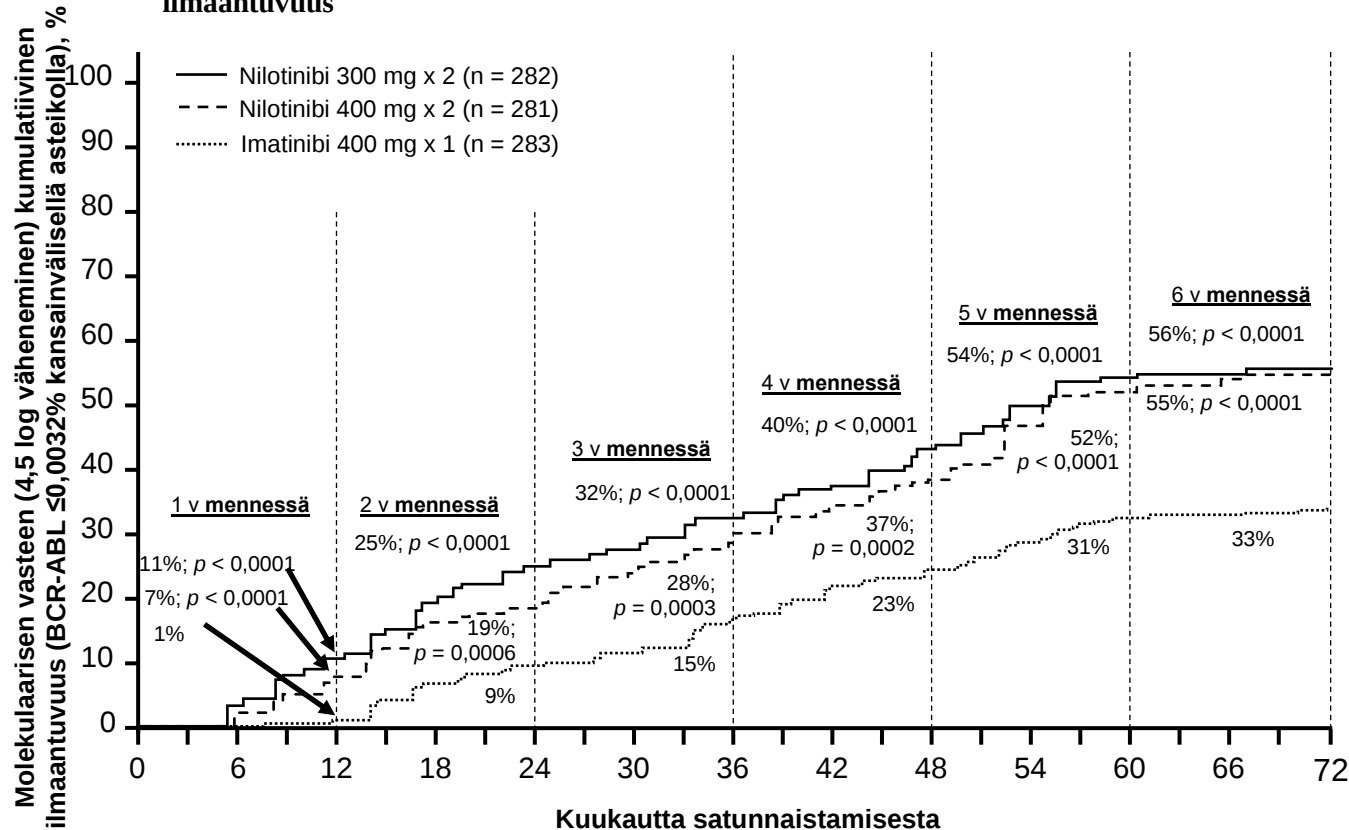
Taulukko 6 $\leq 0,01$ % molekulaarisen vasteen (4 log vähenemisen) ja $\leq 0,0032$ % molekulaarisen vasteen (4,5 log vähenemisen) saavuttaneiden potilaiden osuus

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

Kuva 2 $\leq 0,01$ % molekulaarisen vasteen (4 log vähenemisen) kumulatiivinen ilmaantuvuus



Kuva 3 $\leq 0,0032$ % molekulaarisen vasteen (4,5 log vähenemisen) kumulatiivinen ilmaantuvuus



Ensimmäisen MMR-vasteen kestoa koskevien Kaplan-Meier-laskelmien perusteella MMR-vasteen säilyttäneiden potilaiden osuudet niistä potilaista, jotka saavuttivat MMR-vasteen, olivat 72 kk:n kohdalla 92,5 % (luottamusväli 95 %: 88,6–96,4 %) nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä, 92,2 % (luottamusväli 95 %: 88,5–95,9 %) nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä ja 88,0 % (luottamusväli 95 %: 83,0–93,1 %) imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä.

Täydellisen sytogeneettisen vasteen (CCyR) määritelmänä oli 0 % Ph-positiivisia metafaaseja luuytimessä perustuen vähintään 20 arvioituun metafaasiin. Paras CCyR-vaste 12 kk:n kuluessa (ml. potilaat, jotka saavuttivat CCyR-vasteen 12 kk:n kohdalla tai sitä ennen vastaten hoitoon) oli tilastollisesti suurempi molemmissa nilotinibiryhmissä (300 ja 400 mg kahdesti vuorokaudessa) kuin imatinibiryhmässä (400 mg kerran vuorokaudessa), ks. taulukko 7.

CCyR-vaste 24 kk:een mennessä (mukaan lukien potilaat, jotka saavuttivat CCyR-vasteen 24 kk kohdalla tai sitä ennen) oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi sekä nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa että 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä verrattuna imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmään.

Taulukko 7 Paras CCyR-vasteprosentti

	Nilotinibi 300 mg x 2 n = 282 (%)	Nilotinibi 400 mg x 2 n = 281 (%)	Imatinibi 400 mg x 1 n = 283 (%)
12 kk:n kohdalla			
Vaste (95 % lv)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Ei vastetta	19,9	22,1	35,0
CMH-testin vasteprosentin p-arvo (vs imatinibi 400 mg kerran vuorokaudessa)	< 0,0001	0,0005	
24 kk:n kohdalla			
Vaste (95 % lv)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Ei vastetta	13,1	15,3	23,0
CMH-testin vasteprosentin p-arvo (vs imatinibi 400 mg kerran vuorokaudessa)	0,0018	0,0160	

Kaplan-Meier -laskelmien perusteella CCyR-vasteen säilyttäneiden potilaiden osuudet niistä potilaista, jotka saavuttivat vasteen, olivat 72 kk:n kohdalla 99,1 % (luottamusväli 95 %: 97,9–100 %) nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä, 98,7 % (luottamusväli 95 %: 97,1–100 %) nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä ja 97,0 % (luottamusväli 95 %: 94,7–99,4 %) imatinibia kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä.

Taudin eteneminen akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen määriteltiin satunnaistamispäivästä ensimmäiseen dokumentoituun akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen etenemiseen tai KML:n aiheuttamaan kuolemaan kuluneeksi ajaksi. Tauti eteni hoidon aikana akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen yhteensä 17 potilaalla: kahdella potilaalla nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä, kolmella potilaalla nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä ja 12 potilaalla imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä. Niiden potilaiden arvioidut osuudet, joiden tauti ei ole edennyt akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen 72 kk:n kohdalla, olivat edellä mainituissa ryhmissä 99,3 %, 98,7 % ja 95,2 % (nilotinibi 300 mg x 2 vs imatinibi x 1: riskisuhde = 0,1599 ja p = 0,0059 stratifioidulla log-rank-testillä; nilotinibi 400 mg x 2 vs imatinibi x 1: riskisuhde = 0,2457 ja p = 0,0185 stratifioidulla log-rank-testillä). Kahden vuoden kohdalla suoritettua analyysin jälkeen ei hoitojen aikana raportoitu yhtään uutta taudin etenemistapausta akseleraatio- tai blastikriisivaiheeseen.

Kun taudin etenemisen kriteereihin laskettiin mukaan klonaalinen kehitys, yhteensä 25 hoidetun potilaan tauti eteni akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen raja-arvona käytettyyn päivään mennessä (kolme nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä, viisi nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä ja 17 imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä). Niiden potilaiden arvioidut osuudet, joiden tauti ei 72 kk:n kohdalla ole edennyt akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen mukaan lukien klonaalinen kehitys, olivat edellä mainituissa ryhmissä 98,7 %, 97,9 % ja 93,2 % (nilotinibi 300 mg x 2 vs imatinibi x 1: riskisuhde = 0,1626 ja p = 0,0009 stratifioidulla log-rank-testillä; nilotinibi 400 mg x 2 vs imatinibi x 1: riskisuhde = 0,2848 ja p = 0,0085 stratifioidulla log-rank-testillä).

Yhteensä 55 potilasta kuoli hoidon tai hoidon lopettamisen jälkeisen seurantavaiheen aikana (21 potilasta nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä, 11 potilasta nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä ja 23 potilasta imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä). Näistä 55 potilaasta 26:n kuolema liittyi KML:ään (6 tapausta nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä, neljä tapausta nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä ja 16 tapausta imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä). Arvioidut elossa olevien potilaiden osuudet 72 kk:n kohdalla olivat näissä ryhmissä 91,6 %, 95,8 % ja 91,4 % (riskisuhde = 0,8934 ja p = 0,7085 stratifioidulla log-rank-testillä nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän ja imatinibia saavien ryhmän välillä,

riskisuhde = 0,4632 ja $p = 0,0314$ stratifioidulla log-rank-testillä nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän ja imatinibia saavien ryhmän välillä). Kun ainoastaan KML:ään liittyvät kuolemat lasketaan tapahtumiksi, arvioidut kokonaiselossaololuvut 72 kk:n kohdalla olivat näissä ryhmissä 97,7 %, 98,5 % ja 93,9 % (riskisuhde = 0,3694 ja $p = 0,0302$ stratifioidulla log-rank-testillä nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän ja imatinibia saavien ryhmän välillä, riskisuhde = 0,2433 ja $p = 0,0061$ stratifioidulla log-rank-testillä nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän ja imatinibia saavien ryhmän välillä).

Kroonisen ja akseleraatiovaiheen imatinibiresistentin tai -intolerantin KML:n kliiniset tutkimukset

Avoimessa, kontrolloimattomassa vaiheen II monikeskustutkimuksessa selvitettiin nilotinibin tehoa aikuisilla KML-potilailla, jotka olivat joko resistenttejä imatinibilille tai eivät sietäneet sitä. Kroonisen vaiheen KML:lle ja akseleraatiovaiheen KML:lle oli erilliset hoitoryhmät. Tehokkuusmääritykset perustuivat 321 kroonisessa vaiheessa olevaan potilaaseen ja 137 akseleraatiovaiheessa olevaan potilaaseen. Hoidon keston mediaani oli kroonisen vaiheen potilailla 561 vuorokautta ja akseleraatiovaiheen potilailla 264 vuorokautta (ks. taulukko 8). Nilotinibia annettiin säännöllisesti (kahdesti vuorokaudessa kaksi tuntia aterian jälkeen; potilaat olivat syömättä vähintään tunnin ajan lääkkeenannon jälkeen), ellei potilaalle kehittynyt merkkejä vasteen riittämättömyydestä tai taudin etenemisestä. Annos oli 400 mg kahdesti vuorokaudessa, ja sen sai tarvittaessa suurentaa 600 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Taulukko 8 Nilotinibialtistuksen kesto

	Krooninen vaihe n=321	Akseleraatiovaihe n=137
Hoidon keston mediaani vuorokausina (25.–75. persenttiilit)	561 (196-852)	264 (115-595)

Imatinibiresistenteiksi katsottiin potilaat, jotka eivät saavuttaneet täydellistä hematologista vastetta (kolmen kuukauden kuluessa), sytogeneettistä vastetta (kuuden kuukauden kuluessa) tai huomattavaa sytogeneettistä vastetta (12 kuukauden kuluessa) tai joiden tauti eteni aiemman sytogeneettisen tai hematologisen vasteen saavuttamisen jälkeen. Imatinibi-intoleranteiksi katsottiin potilaat, jotka keskeyttivät imatinibihoidon toksisuuden vuoksi eivätkä olleet saavuttaneet huomattavaa sytogeneettistä vastetta tutkimuksen aloitusvaiheessa.

Kaiken kaikkiaan 73 % potilaista oli imatinibiresistenttejä ja 27 % potilaista ei sietänyt imatinibia. Potilaiden KML-tautihistoria oli yleensä pitkä, ja useimmat potilaat olivat saaneet lukuisia muita syöpälääkkeitä kuten imatinibia, hydroksiureaa ja interferonia. Joillekin oli jopa tehty tulokseton kantasolujen siirto (taulukko 9). Suurimman aiemmin käytetyn imatinibiannoksen mediaani oli 600 mg/vrk. Suurin aiemmin käytetty imatinibiannos oli ≥ 600 mg/vrk 74 %:lla kaikista potilaista, ja 40 % potilaista oli saanut imatinibia annoksena ≥ 800 mg/vrk.

Taulukko 9 KML-sairaushistorian ominaispiirteet

	Krooninen vaihe (n=321)	Akseleraatiovaihe (n=137)*
Diagnoosista kuluneen ajan mediaani (kk) (vaihteluväli)	58 (5–275)	71 (2–298)
Imatinibi Resistenssi Intoleranssi, ilman huomattavaa sytogeneettistä vastetta	226 (70 %) 95 (30 %)	109 (80 %) 27 (20 %)
Imatinibihoidon keston mediaani (vrk) (25.–75. persentiilit)	975 (519–1 488)	857 (424–1 497)
Aiempi hydroksiureaehoito	83 %	91 %
Aiempi interferonihoito	58 %	50 %
Aiempi luuydinsiirto	7 %	8 %

*Yhden potilaan tiedot imatinibiresistenssistä/-intoleranssista puuttuvat.

Kroonisen vaiheen KML:ää sairastavilla potilailla ensisijainen päätetapahtuma oli huomattava sytogeneettinen vaste (MCyR), joka määriteltiin Ph⁺ hematopoieettisten solujen häviämiseksi (CCyR, täydellinen sytogeneettinen vaste) tai merkitseväksi vähenemiseksi tasolle < 35 % Ph⁺ metafaaseja (osittainen sytogeneettinen vaste). Kroonisen vaiheen potilaiden täydelliset hematologiset vasteet (CHR) arvioitiin toissijaisena päätetapahtumana. Akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavilla potilailla ensisijainen päätetapahtuma oli varmistettu hematologinen kokonaisvaste (HR), joka määriteltiin joko täydelliseksi hematologiseksi vasteeksi, leukemian merkkien puuttumiseksi tai krooniseen vaiheeseen palaamiseksi.

Krooninen vaihe

Kroonisen vaiheen KML:ää sairastavista 321 potilaasta 51 % saavutti huomattavan sytogeneettisen vasteen. Suurin osa nilotinibihoitoon vastanneista potilaista saavutti huomattavan sytogeneettisen vasteen nopeasti kolmen kuukauden kuluessa (mediaani 2,8 kuukautta) nilotinibihoidon aloittamisesta, ja nämä vasteet ovat olleet pitkäkestoisia. Ajan mediaani täydellisen sytogeneettisen vasteen saavuttamiseen oli hieman yli kolme kuukautta (mediaani 3,4 kuukautta). 77 %:lla (95 % luottamusväli: 70–84 %) huomattavan sytogeneettisen vasteen saavuttaneista potilaista oli vaste edelleen 24 kuukauden kuluttua. Huomattavan sytogeneettisen vasteen mediaanikesto ei ole vielä saavutettu. 85 %:lla (95 % luottamusväli: 78–93 %) täydellisen sytogeneettisen vasteen saavuttaneista potilaista oli vaste edelleen 24 kuukauden kuluttua. Täydellisen sytogeneettisen vasteen mediaanikesto ei ole vielä saavutettu. Potilaat, joilla oli lähtötilanteessa täydellinen hematologinen vaste, saavuttivat huomattavan sytogeneettisen vasteen muita nopeammin (1,9 kuukautta vs 2,8 kuukautta). Niistä kroonisen vaiheen KML:ää sairastavista potilaista, joilla ei ollut lähtötilanteessa täydellistä hematologista vastetta, 70 % saavutti sen myöhemmin. Täydellisen hematologisen vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli yksi kuukausi ja vasteen mediaanikesto 32,8 kuukautta. Kroonisen vaiheen KML:ää sairastavien potilaiden arvioitu kokonaiselossaololuku 24 kuukauden hoidon jälkeen oli 87 %.

Akseleraatiovaihe

Akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavista 137 potilaasta 50 %:n varmistettiin saavuttaneen hematologisen vasteen. Suurin osa nilotinibihoitoon vastanneista potilaista saavutti hematologisen vasteen nopeasti (mediaani 1,0 kuukautta), ja nämä vasteet ovat olleet pitkäkestoisia (varmistetun hematologisen vasteen mediaanikesto oli 24,2 kuukautta). 53 %:lla (95 % luottamusväli: 39–67 %) hematologisen vasteen saavuttaneista potilaista oli vaste edelleen 24 kuukauden kuluttua. 30 % potilaista saavutti huomattavan sytogeneettisen vasteen, ja vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,8 kuukautta. 63 %:lla (95 % luottamusväli: 45–80 %) huomattavan sytogeneettisen vasteen saavuttaneista oli vaste edelleen 24 kuukauden kuluttua. Huomattavan sytogeneettisen vasteen mediaanikesto oli 32,7 kuukautta. Akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavien potilaiden arvioitu kokonaiselossaololuku 24 kuukauden hoidon jälkeen oli 70 %.

Kahden hoitoryhmän hoitovaste on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10 KML-potilaiden hoitovasteet

(Paras vasteprocentti)	Krooninen vaihe			Akseleraatiovaihe		
	Intoleranssi (n=95)	Resistenssi (n=226)	Yhteensä (n=321)	Intoleranssi (n=27)	Resistenssi (n=109)	Yhteensä* (n=137)
Hematologinen vaste (%)						
Yhteensä (95 % luottamusväli)	-	-	-	48	51	50
Täydellinen	87	65	70 ¹	(29–68)	(42–61)	(42–59)
ENL	(74–94)	(56–72)	(63–76)	37	28	30
Paluu krooniseen vaiheeseen	-	-	-	7	10	9
	-	-	-	4	13	11
Sytogeneettinen vaste (%)						
Huomattava (95 % luottamusväli)	57	49	51 (46–57)	33	29	30
Täydellinen	(46–67)	(42–56)	37	(17–54)	(21–39)	(22–38)
Osittainen	41	35	15	22	19	20
	16	14		11	10	10

ENL = ei näyttöä leukemiasta/luuydinvaste

¹ 114 kroonisen vaiheen potilaalla oli lähtötilanteessa täydellinen hematologinen vaste, eikä heitä siis voitu arvioida täydellisen hematologisen vasteen suhteen

* Yhden potilaan tiedot imatinibiresistenssistä/-intoleranssista puuttuvat.

Tutkimustuloksia tehosta blastikriisivaiheessa Philadelphia-kromosomiposiitivista kroonista myelooista leukemiaa sairastavilla potilailla ei ole vielä saatavilla. Vaiheen II tutkimuksessa oli erilliset hoitoryhmät myös nilotinibin tutkimiseksi sellaisilla kroonisen vaiheen ja akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet useita aiempia hoitoja (mm. tyrosiinikinaasin estäjiä) imatinibin lisäksi. Näistä potilaista 30/36 (83 %) oli hoitoresistenttejä, mutta ei intolerantteja. Nilotinibin tehoa arvioitiin 22:lla kroonisen vaiheen KML:ää sairastavalla potilaalla, ja huomattava sytogeneettinen vaste saavutettiin 32 %:lla ja täydellinen hematologinen vaste 50 %:lla potilaista. Nilotinibin tehoa arvioitiin 11:llä akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavalla potilaalla, ja hematologinen vaste saavutettiin 36 %:lla potilaista.

42 %:lta kroonisen vaiheen ja 54 %:lta akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavista potilaista, jotka otettiin mukaan mutaatiomäärityksiin, löytyi imatinibihoidon epäonnistumisen jälkeen 24 erilaista BCR-ABL-mutaatiota. Nilotinibi osoittautui tehokkaaksi potilailla, joilla oli erilaisia imatinibiresistenssiä aiheuttavia BCR-ABL-mutaatioita T315I-mutaatiota lukuun ottamatta.

Hoidon lopetus kroonisessa vaiheessa olevaa Philadelphia-kromosomiposiitivista KML-leukemiaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka ovat saaneet nilotinibia ensilinjan hoitona ja jotka ovat saavuttaneet pitkäkestoisen syvän molekulaarisen vasteen

Avoimeen, yksiryhmäiseen tutkimukseen otettiin 215 aikuispotilasta, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomiposiitivinen KML ja jotka olivat saaneet nilotinibia ensilinjan hoitona ≥ 2 vuoden ajan ja saavuttaneet MolecularMD MRDx BCR-ABL -testillä mitatun MR4,5-vasteen. Tutkimuksessa he jatkoivat nilotinibihoitoa vielä 52 viikon ajan (nilotinibihoidon vakautushoitovaihe). 190 näistä 215 potilaasta (88,4 %) siirtyi TFR-vaiheeseen saavutettuaan vakautushoitovaiheessa pitkäkestoisen syvän molekulaarisen vasteen, joka määriteltiin seuraavasti:

- edeltävissä neljässä kvartaalimäärityksessä (jotka tehtiin 12 viikon välein) todettiin vähintään MR4,0-tason vaste ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \text{ \% IS}$), joka säilyi yhden vuoden ajan
- viimeisin määrittystulos oli MR4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \text{ \% IS}$)
- enintään kaksi määrittystulosta välillä MR4,0–MR4,5 ($0,0032 \text{ \% IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \text{ \% IS}$).

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla oli MMR-vaste 48 viikon kuluttua hoitovapaan remissiovaiheen aloittamisesta (kaikki potilaat, joiden hoito jouduttiin aloittamaan uudelleen, katsottiin vastetta saavuttamattomiksi).

Taulukko 11 Hoitovapaa remissiovaihe (TFR) ensilinjan nilotinibihoidon jälkeen

TFR-vaiheeseen siirtyneet potilaat	190	
Viikot TFR-vaiheen aloituksesta	48 viikkoa	264 viikkoa
Vähintään MMR-vasteen säilyttäneet potilaat	98 (51,6 %, [95 % lv: 44,2, 58,9])	79 ^[2] (41,6 %, 95 % lv: 34,5, 48,9)
TFR-vaiheen lopettaneet potilaat	93 ^[1]	109
Syynä MMR-vasteen menettäminen	88 (46,3 %)	94 (49,5 %)
Muu syy	5	15
MMR-vasteen menettämisen jälkeen hoidon uudelleen aloittaneet potilaat	86	91
MMR-vasteen uudelleen saavuttaneet potilaat	85 (98,8 %)	90 (98,9 %)
MR4,5-vasteen uudelleen saavuttaneet potilaat	76 (88,4%)	84 (92,3 %)

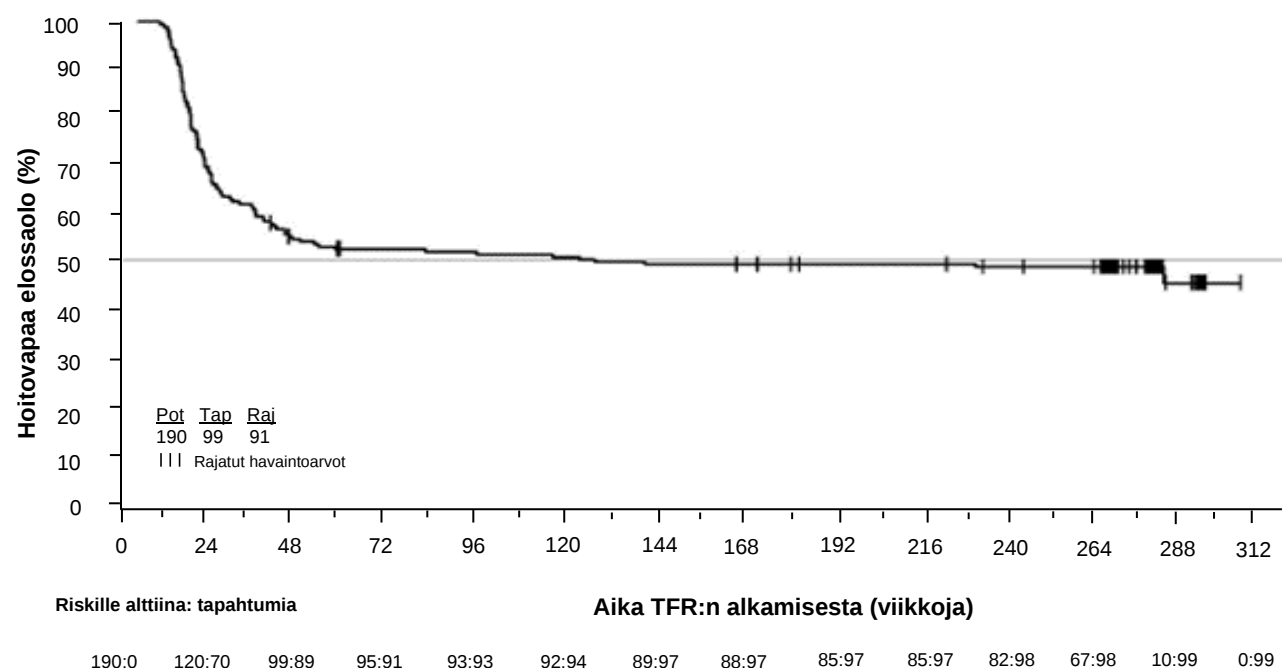
[1] Yksi potilas ei menettänyt MMR-vastetta viikkoon 48 mennessä mutta lopetti TFR-vaiheen.

[2] Kahden potilaan osalta PCR-määrittelytulokset eivät olleet saatavilla viikolla 264, eikä heidän vastettaan siksi huomioitu tiedonkeruun katkaisun aikaan viikolla 264.

Vähintään 50 % kaikista uudelleen hoidetuista potilaista saavutti uudelleen MMR-vasteen seitsemässä viikossa ja MR4,5-vasteen 12,9 viikossa. Uudelleen saavutetun MMR:n kumulatiivinen vasteprosentti viikolla 24 hoidon uudelleenaloituksen jälkeen oli 97,8 % (89 potilasta 91:stä) ja MR4,5:n osalta viikolla 48 vastaavasti 91,2 % (83 potilasta 91:stä).

Kaplan–Meier-estimoitu hoitovapaan elossaoloajan mediaani oli 120,1 viikkoa (95 % lv: 36,9, ei arvioitavissa) (kuva 4); 91 potilaalla 190:stä (47,9 %) ei ollut hoitovapaaseen elossaoloon liittyvää tapahtumaa.

Kuva 4 Kaplan–Meier-estimaatti hoitovapaasta elossaolosta hoitovapaan remissiovaiheen (TFR) alkamisesta lähtien (koko analyysipopulaatio)



Hoidon lopetus aikuisilla kroonisessa vaiheessa olevilla KML-potilailla, jotka ovat saavuttaneet nilotinibihoidolla pitkäkestoisen syvän molekulaarisen vasteen (MR4,5) aiemman imatinibihoidon jälkeen

Avoimeen, yksiryhmäiseen tutkimukseen otettiin 163 aikuispotilasta, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML, jotka olivat käyttäneet tyrosiinikinaasin estäjiä $\geq$ kolmen vuoden ajan (imatinibi ensimmäisenä tyrosiinikinaasin estäjähoitona yli neljä viikon ajan ilman imatinibihoidolla saavutettua dokumentoitua MR4,5-vastetta potilaan siirtyessä nilotinibihoitoon, sitten siirtyminen nilotinibiin vähintään kahdeksi vuodeksi) ja jotka saavuttivat nilotinibihoidolla MolecularMD MRDx BCR-ABL -testillä mitatun MR4,5-vasteen. Tutkimuksessa potilaiden nilotinibihoitoa jatkettiin vielä 52 viikkoa (nilotinibihoidon vakautushoitovaihe). 126 näistä 163 potilaasta (77,3 %) siirtyi hoitovapaan remission vaiheeseen saavutettuaan vakautushoitovaiheessa pitkäkestoisen syvän molekulaarisen vasteen, joka määriteltiin seuraavasti:

- Edeltävissä neljässä kvartaalimäärityksessä (jotka tehtiin 12 viikon välein) ei todettu vahvistettua MR4,5-vasteen menetystä ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$) yhden vuoden aikana.

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka eivät menettäneet vahvistetusti MR4,0-vastetta eivätkä menettäneet MMR-vastetta 48 viikon kuluessa hoidon lopetuksen jälkeen.

Taulukko 12 Hoitovapaa remissiovaihe (TFR) imatinibihoitoa seuranneen nilotinibihoidon jälkeen

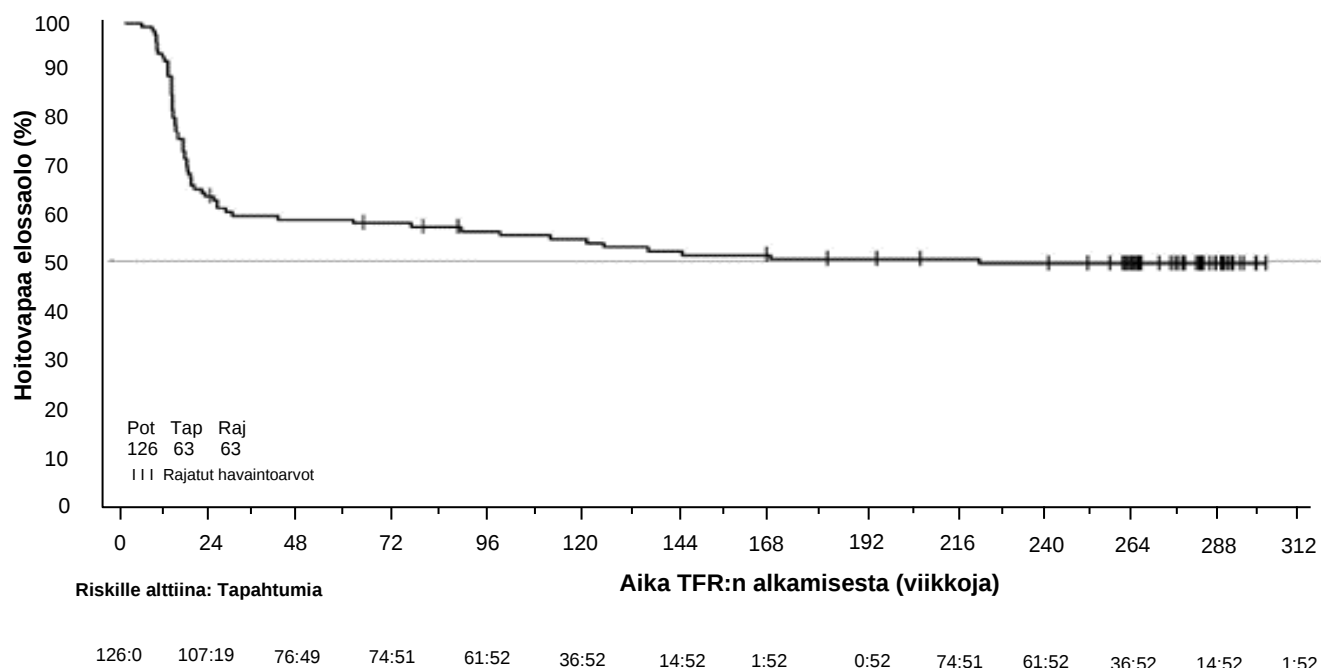
TFR-vaiheeseen siirtyneet potilaat	126	
Viikot TFR-vaiheen aloituksesta	48 viikkoa	264 viikkoa
MMR-vasteen säilyttäneet, ei vahvistettua MR4,0-vasteen menettämistä, ei nilotinibihoidon uudelleenaloitusta	73 (57,9 %, [95% lv: 48,8, 66,7])	54 (42,9 % [54/126, 95 % lv: 34,1, 52,0])
TFR-vaiheen lopettaneet potilaat	53	74 ^[1]
Syynä MR4,0-vasteen vahvistettu menettäminen tai MMR-vasteen menettäminen	53 (42,1 %)	61 (82,4 %)
Muu syy	0	13
MMR-vasteen menettämisen tai MR4,0-vasteen vahvistetun menettämisen jälkeen hoidon uudelleen aloittaneet potilaat	51	59
MR4,0-vasteen uudelleen saavuttaneet potilaat	48 (94,1 %)	56 (94,9 %)
MR4,5-vasteen uudelleen saavuttaneet potilaat	47 (92,2 %)	54 (91,5 %)

[1] Kahdella potilaalla oli MMR-vaste (PCR-määrityksessä) viikolla 264, mutta he lopettivat hoidon myöhemmin eikä heille enää tehty uusia PCR-määrityksiä.

Kaplan–Meier-estimaattien perusteella nilotinibihoidon mediaanikesto ennen MR4,0-vasteen saavuttamista uudelleen oli 11,1 viikkoa (95 % lv: 8,1–12,1) ja sen mediaanikesto ennen MR4,5-vasteen saavuttamista uudelleen taas 13,1 viikkoa (95 % lv: 12,0–15,9). Uudelleen saavutetun MR4,0:n kumulatiivinen vasteprosentti oli 94,9 % (56 potilasta 59:stä) ja MR4,5:n osalta vastaavasti 91,5 % (54 potilasta 59:stä) 48 viikkoa hoidon uudelleenaloituksen jälkeen.

Kaplan–Meier-estimoitu hoitovapaan elossaoloajan mediaani oli 224 viikkoa (95 % lv: 39,9–ei arvioitavissa) (kuva 5); 63 potilaalla 126:sta (50,0 %) ei ollut hoitovapaaseen elossaoloon liittyvää tapahtumaa.

Kuva 5 Kaplan–Meier-estimaatti hoitovapaasta elossaolosta hoitovapaan remissiovaiheen (TFR) alkamisesta lähtien (koko analyysipopulaatio)



Pediatriset potilaat

Nilotinibilla tehdyssä pediatriassa päätutkimuksessa yhteensä 58 2–<18-vuotiasta potilasta (25 potilaalla oli äskettäin todettu kroonisen vaiheen Ph-positiivinen KML ja 33 potilaalla kroonisen vaiheen Ph-positiivinen KML ja joko resistenssi imatinibille/dasatinibille tai intoleranssi imatinibille) sai nilotinibihoitoa annoksella 230 mg/m² kahdesti vuorokaudessa pyöristettynä lähimpään 50 mg annokseen (kerta-annos enintään 400 mg). Tärkeimmät tulokset on esitetty yhteenvetona taulukossa 13.

Taulukko 13 Nilotinibilla tehdyn pediatriksen päätutkimuksen tulokset

	Äskettäin diagnosoitu kroonisen vaiheen Ph+ KML (n = 25)	resistentti tai intolerantti kroonisen vaiheen Ph+ KML (n = 33)
Hoidon mediaanikesto kuukausina (vaihteluväli)	51,9 (1,4–61,2)	60,5 (0,7–63,5)
Mediaani (vaihteluväli) todellinen annosintensiteetti (mg/m ² /päivä)	377,0 (149–468)	436,9 (196–493)
Suhteellinen annosintensiteetti (%) verrattuna suunniteltuun annokseen 230 mg/m ² kahdesti päivässä Mediaani (vaihtelu-väli) Potilaiden määrä, joilla > 90 %	82,0 (32–102) 12 (48,0 %)	95,0 (43–107) 19 (57,6 %)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0, 1 % IS) jaksossa 12, (95 % lv)	60 % (38,7, 78,9)	48,5 % (30,8, 66,5)
MMR jaksoon 12 mennessä, (95 % lv)	64,0 % (42,5, 82,0)	57,6 % (39,2, 74,5)
MMR jaksoon 66 mennessä, (95 % lv)	76,0 % (54,9, 90,6)	60,6 % (42,1, 77,1)
Mediaaniaika MMR-vasteeseen	5,56 (5,52, 10,84)	2,79 (0,03, 5,75)

kuukaudessa (95 % lv)		
Potilaiden lukumäärä (%), jotka saavuttivat MR4,0:n (BCR-ABL/ABL ≤0,01 % IS) jaksoon 66 mennessä	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)
Potilaiden lukumäärä (%), jotka saavuttivat MR4,5:n (BCR-ABL/ABL ≤0,01 % IS) jaksoon 66 mennessä	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Vahvistettu MMR-menetys potilailla, jotka saavuttivat MMR-arvon	kolme 19:stä	Ei yhtään 20:stä
Uusi mutaatio hoidon aikana	Ei yhtään	Ei yhtään
Taudin eteneminen hoidon aikana	Yksi potilas vastasi väliaikaisesti kiihtymisvaiheen/blastikriisivaheen etenemisen teknistä määritelmää*	Yksi potilas eteni kiihtymisvaiheeseen/blastikriisivaheeseen 10,1 kuukauden hoidon jälkeen
Kokonaiseloönjäänti Tapahtumia Kuolema hoidon aikana Kuolema eloonjäännin seuraamisen aikana	0 3 (12 %) Ei arvioitavissa	0 1 (3 %) Ei arvioitavissa

* Yksi potilas vastasi väliaikaisesti kiihtymisvaiheen/blastikriisivaheen etenemisen teknistä määritelmää (lisääntyneen basofiilisolumäärän takia) kuukausi nilotinibin aloittamisen jälkeen (tilapäinen 13 päivän hoidon keskeyttäminen ensimmäisen jakson aikana). Potilas pysyi tutkimuksessa, palasi krooniseen vaiheeseen ja oli CHR:ssä ja CCyR:ssä kuuden nilotinibihoitosyklin ajan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nilotinibin huippupitoisuudet saavutetaan kolme tuntia perorallisen annostelun jälkeen. Noin 30 % suun kautta annetusta nilotinibiannoksesta imeytyy. Nilotinibin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty. Juotavaan liuokseen (pH 1,2-1,3) verrattuna nilotinibikapselin suhteellinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Terveillä vapaaehtoisilla nilotinibin C_{max} suurenee 112 % ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue (AUC) suurenee 82 % paastoarvoista, mikäli nilotinibia otetaan aterian yhteydessä. Nilotinibin biologinen hyötyosuus suureni 29 %, kun nilotinibi annettiin 30 minuuttia aterian jälkeen, ja 15 %, kun nilotinibi annettiin kaksi tuntia aterian jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Nilotinibin imeytyminen (suhteellinen biologinen hyötyosuus) saattaa alentua 48 % potilailla, joille on tehty täydellinen gastrektomia ja 22 % potilailla, joille on tehty osittainen gastrektomia.

Jakautuminen

Nilotinibin veri/plasma-suhde on 0,71. Se sitoutuu plasman proteiineihin noin 98-prosenttisesti *in vitro* -kokeiden perusteella.

Biotransformaatio

Oksidaatio ja hydroksylaatio ovat tärkeimmät terveillä vapaaehtoisilla todetut metaboliareitit. Nilotinibi on tärkein verenkierrassa (seerumissa) oleva ainesosa. Nilotinibin metaboliiteilla ei ole merkittävää osuutta sen farmakologiseen vaikutukseen. Nilotinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta, ja CYP2C8 saattaa osallistua sen metaboliaan vähäisessä määrin.

Eliminaatio

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä nilotinibia, yli 90 % annoksesta eliminoitui seitsemän vuorokauden kuluessa pääasiassa ulosteeseen (94 % annoksesta). Muuttumatonta nilotinibia oli 69 % annoksesta.

Kun lääkettä annettiin toistuvasti kerran vuorokaudessa, sen farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella arvioitu ilmeinen eliminaation puoliintumisaika oli noin 17 tuntia. Nilotinibin farmakokinetiikassa todettiin kohtalaisia tai suuria potilaskohtaisia vaihteluja.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vakaassa tilassa nilotinibialtistus riippui annoksesta, mutta annostasolla > 400 mg kerran vuorokaudessa systeemisen altistuksen suureneminen ei kuitenkaan ollut aivan suoraan verrannollinen annokseen. Päivittäinen systeeminen nilotinibialtistus oli vakaassa tilassa 35 % suurempi annoksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa kuin annoksella 800 mg kerran vuorokaudessa. Nilotinibin vakaan tilan systeeminen altistus (AUC) oli annostasolla 400 mg kahdesti vuorokaudessa noin 13,4 % suurempi kuin annostasolla 300 mg kahdesti vuorokaudessa. Nilotinibin alimmat (trough) pitoisuudet ja huippupitoisuudet 12 kk:n aikana olivat noin 15,7 % ja 14,8 % suuremmat annostuksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa kuin 300 mg kahdesti vuorokaudessa. Nilotinibialtistus ei suurentunut merkittävästi, kun annos suurennettiin tasolta 400 mg kahdesti vuorokaudessa tasolle 600 mg kahdesti vuorokaudessa.

Vakaa tila saavutettiin yleensä 8. hoitopäivään mennessä. Seerumin nilotinibialtistus suureni ensimmäisen annoksen ja vakaan tilan saavuttamisen välillä noin 2-kertaiseksi, kun lääke otettiin kerran vuorokaudessa, ja 3,8-kertaiseksi, kun lääke otettiin kahdesti vuorokaudessa.

Hyväksikäytettävyyttä/biologista samanarvoisuutta koskevat tutkimukset

Kahtena 200 mg:n kovana kapselina annetun 400 mg:n nilotinibikerta-annoksen, joka annettiin sekoittamalla kummankin kovan kapselin sisältö yhteen teelusikalliseen omenasosetta, on osoitettu olevan bioekvivalentti kerta-annoksena annetun kahden avaamattoman 200 mg kovan kapselin kanssa.

Pediatriset potilaat

Kun nilotinibia annettiin lapsipotilaille annoksella 230 mg/m² kahdesti vuorokaudessa pyöristetynä lähimpään 50 mg:aan (kerta-annos enintään 400 mg), nilotinibin vakaan tilan altistus ja puhdistuma todettiin samankaltaisiksi (korkeintaan 2-kertaisiksi) kuin aikuispotilailla, joiden annos oli 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Nilotinibin farmakokineettinen altistus kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen vaikutti olevan verrattavissa 2–< 10 vuoden ikäisten lapsipotilaiden ja ≥ 10 vuoden – < 18 vuoden ikäisten lapsipotilaiden joukossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nilotinibia on arvioitu farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, lisääntymistoksisuutta, fototoksisuutta ja karsinogeenisuutta (rotilla ja hiirillä) selvittäneissä tutkimuksissa.

Farmakologiset turvallisuustutkimukset

Nilotinibi ei vaikuttanut keskushermoston toimintaan eikä hengitystoimintoihin. Kaniinin sydämellä suoritettujen *in vitro* prekliinisten sydänturvallisuustutkimukset osoittivat nilotinibin voivan pidentää QT-aikaa, sillä se salpasi hERG-kanavia ja pidentäisi aktiopotentiaalia. Jopa 39 viikon ajan hoidetuilla koirilla ja apinoilla ei todettu mitään vaikutuksia EKG-tutkimuksissa eikä koirilla tehdyssä erityisessä telemetriatutkimuksessa.

Toistuvan altistuksen toksisuustutkimukset

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa koirille annettiin nilotinibia jopa neljän viikon ajan ja makakeille jopa yhdeksän kuukauden ajan. Tutkimuksissa selvisi, että maksa on nilotinibitoksisuuden ensisijainen kohde-elin. Koe-eläimillä todettiin mm.

alaniiniaminotransferaasin ja alkalisen fosfataasin aktiivisuuden tehostumista ja histopatologisia löydöksiä (pääasiassa sinusoidisolujen ja Kupfferin solujen hyperplasiaa/hypertrofiaa, sappitiehyiden hyperplasiaa ja periportaalista fibroosia). Kliiniskemialliset muutokset korjaantuivat yleensä täysin neljän viikon toipumisjakson aikana, ja myös histologiset muutokset korjaantuivat osittain. Pienimmän maksavaikutuksia aiheuttaneen annostason aikaansaama altistus oli ihmisten annoksen 800 mg/vrk aikaansaamaa altistusta pienempi. Jopa 26 viikon ajan hoidetuilla hiirillä ja rotilla havaittiin vain vähäisiä maksamuutoksia. Rotilla, koirilla ja apinoilla havaittiin enimmäkseen korjaantuvaa kolesteroliarvojen nousua.

Genotoksisuustutkimukset

Genotoksisuustutkimuksia tehtiin bakteerijärjestelmissä *in vitro* ja nisäkässolujärjestelmissä *in vitro* ja *in vivo* sekä metabolian aktivoinnin avulla että ilman sitä. Näissä tutkimuksissa nilotinibin ei todettu aiheuttavan mutaatioita.

Karsinogeenisuustutkimukset

Kaksi vuotta kestäneessä rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei-uudiskasvuisten leesioden pääasiallinen kohde-elin oli kohtu (laajentuminen, verisuonen pullistuma, endotelialisolujen liikakasvu, tulehdus ja/tai epiteelin liikakasvu). Karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä karsinogeenisuudesta nilotinibin annoksilla 5, 15 ja 40 mg/kg/vrk. Altistukset (AUC:llä mitattuna) korkeimmalla annostasolla vastasivat noin kaksin-kolminkertaista ihmisen päivittäistä vakaan tilan nilotinibialtistusta (AUC:hen perustuen) annoksella 800 mg/vrk.

Hiirillä tehdyssä 26 viikkoa kestäneessä Tg.rasH2-karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa nilotinibiannokset olivat 30, 100 ja 300 mg/kg/vrk, havaittiin ihopapilloomia/karsinoomia annoksella 300 mg/kg, joka vastaa noin 30-40-kertaista (AUC:hen perustuen) altistusta ihmisellä suurimmalla hyväksytyllä annoksella 800 mg/vrk (400 mg kahdesti vuorokaudessa). Haittavaikutukseton altistustaso ihon neoplastisten leesioden suhteen oli 100 mg/vrk, joka vastaa noin 10–20-kertaista altistusta ihmisellä suurimmalla hyväksytyllä annoksella 800 mg/vrk (400 mg kahdesti vuorokaudessa). Ei-uudiskasvuisten leesioden pääasialliset kohde-elimet olivat iho (epidermaalinen liikakasvu), kasvuvaiheessa olevat hampaat (yläetuhampaiden kiilteen degeneraatio/atrofia ja etuhampaiden ikenien/hammasperäisen epiteelin tulehdus) sekä kateenkorva (lymfosyyttien vähenemisen kasvanut esiintyvyys ja/tai vakavuus).

Lisääntymistoksisuus- ja hedelmällisyystutkimukset

Nilotinibi ei ollut teratogeeninen, mutta alkio- ja sikiötoksisuutta todettiin annoksilla, jotka olivat toksisia myös emolle. Munasolun kiinnittymisen jälkeisiä alkiokuolemia todettiin sekä hedelmällisyystutkimuksessa (jossa hoidettiin sekä uroksia että naaraita) että alkiotoksisuustutkimuksessa (jossa hoidettiin vain naaraita). Alkiotoksisuustutkimuksissa rotilla todettiin alkiokuolemia ja sikiöihin kohdistuvia vaikutuksia (pääasiassa sikiöiden painonlaskua, ennenaikainen kasvuluiden fuusioituminen (poskiluun ja yläleukaluun luutumista yhteen) sekä sisäelinten ja luuston poikkeavuuksia) ja kaniineilla sikiöiden resorption lisääntymistä ja luuston poikkeavuuksia. Rotilla tehdyissä pre- ja postnataalitutkimuksissa, emon altistus nilotinibille aiheutti painon laskua pennuissa, johon liittyi muutoksia fyysisen kehittymisen parametreissa sekä merkkejä jälkeläisten heikentyneestä parittelusta ja hedelmällisyydestä. Haittavaikutukseton altistustaso oli naarailla yleensä samaa luokkaa tai pienempi kuin ihmisten nilotinibiannoksella 800 mg/vrk aikaansaatu altistus.

Suurimmillakaan tutkituilla annoksilla (noin viisi kertaa ihmisen suositusannokset) ei havaittu vaikutuksia siittiömäärään, siittiöiden liikkuvuuteen eikä uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen.

Tutkimukset nuorilla eläimillä

Nuorten eläinten kehitystä koskeneessa tutkimuksessa nilotinibia annettiin nuorille rotille letkulla suun kautta ensimmäisestä syntymän jälkeisestä viikosta alkaen nuoreen aikuisikään asti (päivä 70 syntymän jälkeen) annoksilla 2, 6 ja 20 mg/kg/vrk. Tavanomaisten tutkimusparametrien lisäksi arvioitiin kehityksen tärkeimpiä vaiheita, keskushermostovaikutuksia, parittelua ja hedelmällisyyttä. Molemmilla sukupuolilla havaitun painon laskun ja urosten esinahan eriytymisen viivästymisen (saattaa liittyä painon laskuun) perusteella annokseksi, jolla ei nuorilla rotilla havaittu mitään haittavaikutuksia, määriteltiin 6 mg/kg/vrk. Nuorilla eläimillä ei esiintynyt aikuisiin verrattuna suurempaa nilotinibiherkkyyttä. Myös toksisuusprofiili oli nuorilla rotilla samaa luokkaa kuin aikuisilla.

Fototoksisuustutkimukset

Nilotinibin osoitettiin absorboivan UV-B- ja UV-A-valoa ja jakautuvan ihoon. Sillä todettiin olevan mahdollista fototoksisia vaikutuksia *in vitro*, mutta vastaavia vaikutuksia ei ole todettu *in vivo*. Siksi mahdollisuus, että nilotinibi herkistäisi potilaat valolle, on hyvin pieni.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti

Krospovidoni

Sepitrap 80 (polysorbaatti 80 + magnesiumalumiinimetasilikaatti)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Nilotinib Accord 50 mg ja 150 mg kapseli, kova

Kapselin kuori

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Nilotinib Accord 200 mg kapseli, kova

Kapselin kuori

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Nilotinib Accord 50 mg ja 150 mg kapseli, kova

Painomuste

Shellakka

Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli

Kaliumhydroksidi

Nilotinib Accord 200 mg kapseli, kova

Painomuste

Shellakka
Propyleeniglykoli
Natriumhydroksidi
Titaanioksidi (E171)
Povidoni
Alluranpunainen AC

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Nilotinib Accordista on saatavilla seuraavat pakkauskoot:

Nilotinib Accord 50 mg kapseli, kova

PVC/PVDC/Alu-läpipainopakkaukset tai PVC/PVDC/Alu- perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset

- Yksikköpakkaukset, joissa on 40 kovaa kapselia (5 läpipainopakkausta, joissa kussakin 8 kovaa kapselia) tai 40 x 1 yksittäispakattua kovaa kapselia perforoidussa läpipainopakkauksessa (5 läpipainopakkausta, joissa kussakin 8 kovaa kapselia).
- Monipakkaukset, joissa on 120 (kolme 40 kapselin pakkausta) kovaa kapselia tai 120 x 1 (kolme 40 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.

Nilotinib Accord 150 mg ja 200 mg kapseli, kova

PVC/PVDC/Alu-läpipainopakkaukset tai PVC/PVDC/Alu- perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset

- *Yksikköpakkaukset, joissa on 28 kovaa kapselia* (4 läpipainopakkausta, joissa kussakin 7 kovaa kapselia tai 2 läpipainopakkausta, joissa kussakin 14 kovaa kapselia tai 7 päiväliuskaa, joissa kussakin 4 kovaa kapselia) tai 40 kovaa kapselia (5 läpipainopakkausta, joissa kussakin 8 kovaa kapselia) tai 28 x 1 yksittäispakattua kovaa kapselia perforoidussa läpipainopakkauksessa (4 läpipainopakkausta, joissa kussakin 7 kovaa kapselia tai 2 läpipainopakkausta, joissa kussakin 14 kovaa kapselia tai 7 päiväliuskaa, joissa kussakin 4 kovaa kapselia) tai 40 x 1 yksittäispakattua kovaa kapselia (5 läpipainopakkausta, joissa kussakin 8 kovaa kapselia).
- *Monipakkaukset, joissa on 112* (neljä 28 kapselin pakkausta) kovaa kapselia, 120 (kolme 40 kapselin pakkausta) kovaa kapselia tai 392 (neljätoista 28 kapselin pakkausta) kovaa kapselia tai 112 x 1 yksittäispakattua kovaa kapselia perforoidussa läpipainopakkauksessa (neljä 28 x 1 kapselin pakkausta), 120 x 1 (kolme 40 kapselin pakkausta) kovaa kapselia tai 392 x 1 (neljätoista 28 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

50 mg kapseli, kova

EU/1/24/1845/001 40 kapselia

EU/1/24/1845/002 40 x 1 kapselia (yksittäispakkaus)

EU/1/24/1845/003 120 (3 x 40) kapselia (monipakkaus)

EU/1/24/1845/004 120 (3 x 40 x 1) kapselia (yksittäispakkaus) (monipakkaus)

150 mg kapseli, kova

EU/1/24/1845/005 28 kapselia

EU/1/24/1845/006 28 x 1 kapselia (yksittäispakkaus)

EU/1/24/1845/007 40 kapselia

EU/1/24/1845/008 40 x 1 kapselia (yksittäispakkaus)

EU/1/24/1845/009 112 (4 x 28) kapselia (monipakkaus)

EU/1/24/1845/010 120 (3 x 40) kapselia (monipakkaus)

EU/1/24/1845/011 392 (14 x 28) kapselia (monipakkaus)

EU/1/24/1845/012 112 (4 x 28 x 1) kapselia (yksittäispakkaus) (monipakkaus)

EU/1/24/1845/013 120 (3 x 40 x 1) kapselia (yksittäispakkaus) (monipakkaus)

EU/1/24/1845/014 392 (14 x 28 x 1) kapselia (yksittäispakkaus) (monipakkaus)

200 mg kapseli, kova

EU/1/24/1845/015 28 kapselia

EU/1/24/1845/016 28 x 1 kapselia (yksittäispakkaus)

EU/1/24/1845/017 40 kapselia

EU/1/24/1845/018 40 x 1 kapselia (yksittäispakkaus)

EU/1/24/1845/019 112 (4 x 28) kapselia (monipakkaus)

EU/1/24/1845/020 120 (3 x 40) kapselia (monipakkaus)

EU/1/24/1845/021 392 (14 x 28) kapselia (monipakkaus)

EU/1/24/1845/022 112 (4 x 28 x 1) kapselia (yksittäispakkaus) (monipakkaus)

EU/1/24/1845/023 120 (3 x 40 x 1) kapselia (yksittäispakkaus) (monipakkaus)

EU/1/24/1845/024 392 (14 x 28 x 1) kapselia (yksittäispakkaus) (monipakkaus)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, Itävalta

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nilotinib Accord 50 mg kapseli, kova
nilotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg nilotinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia – ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli
40 kovaa kapselia
40 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nilotinib Accord 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (MONIPAKKAUS, JOSSA 120 KAPSELIA – MUKAAN LUKIEN SINISELLÄ KEHYSTETTY ALUE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nilotinib Accord 50 mg kapseli, kova
nilotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg nilotinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia – ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

Monipakkaus: 120 (kolme 40 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

120 x 1 (kolme 40 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nilotinib Accord 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUSTEN VÄLIPAKKAUS ILMAN SINISELLÄ KEHYSTETTYÄ ALUETTA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nilotinib Accord 50 mg kapseli, kova
nilotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg nilotinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia – ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

40 kovaa kapselia. Osa monipakkausta. Ei saatavilla erikseen.

40 x 1 kovaa kapselia. Osa monipakkausta. Ei saatavilla erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nilotinib Accord 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nilotinib Accord 50 mg kapseli
nilotinibi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Suun kautta.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nilotinib Accord 150 mg kapseli, kova
nilotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg nilotinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia – ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

28 kovaa kapselia

40 kovaa kapselia

28 x 1 kovaa kapselia

40 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nilotinib Accord 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS (MUKAAN LUKIEN SINISELLÄ KEHYSTETTY ALUE)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nilotinib Accord 150 mg kapseli, kova
nilotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg nilotinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia – ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**Kova kapseli**

Monipakkaus: 112 (neljä 28 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.
120 (kolme 40 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.
392 (neljätoista 28 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.
112 x 1 (neljä 28 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.
120 (kolme 40 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.
392 (neljätoista 28 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nilotinib Accord 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN SISÄLTÄMÄ VÄLIPAKKAUS (ILMAN SINISELLÄ KEHYSTETTYÄ ALUETTA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nilotinib Accord 150 mg kapseli, kova
nilotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg nilotinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia – ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

28 kovaa kapselia. Osa monipakkausta. Ei saatavilla erikseen.

40 kovaa kapselia. Osa monipakkausta. Ei saatavilla erikseen.

28 x 1 kovaa kapselia. Osa monipakkausta. Ei saatavilla erikseen.

40 x 1 kovaa kapselia. Osa monipakkausta. Ei saatavilla erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nilotinib Accord 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

ULKOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nilotinib Accord 150 mg kapseli
nilotinibi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Suun kautta.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nilotinib Accord 200 mg kapseli, kova
nilotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg nilotinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja alluranpunainen AC – ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

28 kovaa kapselia

40 kovaa kapselia

28 x 1 kovaa kapselia

40 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nilotinib Accord 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN PAHVIPAKKAUS (MUKAAN LUKIEN SINISELLÄ KEHYSTETTY ALUE)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nilotinib Accord 200 mg kapseli, kova
nilotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg nilotinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja alluranpunainen AC – ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**Kova kapseli**

Monipakkaus: 112 (neljä 28 kapselin taskupakkausta) kovaa kapselia.
120 (kolme 40 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.
392 (neljätoista 28 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.
112 x 1 (neljä 28 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.
120 x 1 (kolme 40 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.
392 x 1 (neljätoista 28 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nilotinib Accord 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN SISÄLTÄMÄ VÄLIPAKKAUS (ILMAN SINISELLÄ KEHYSTETTYÄ ALUETTA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nilotinib Accord 200 mg kapseli, kova
nilotinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg nilotinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, alluranpunainen AC – ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

28 kovaa kapselia. Osa monipakkausta. Ei saatavilla erikseen.
40 kovaa kapselia. Osa monipakkausta. Ei saatavilla erikseen.
28 x 1 kovaa kapselia. Osa monipakkausta. Ei saatavilla erikseen.
40 x 1 kovaa kapselia. Osa monipakkausta. Ei saatavilla erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nilotinib Accord 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

**LÄPIPAINOULKOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nilotinib Accord 200 mg kapseli
nilotinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Suun kautta.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Nilotinib Accord 50 mg kapseli, kova
Nilotinib Accord 150 mg kapseli, kova
Nilotinib Accord 200 mg kapseli, kova
nilotinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nilotinib Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nilotinib Accordia
3. Miten Nilotinib Accordia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nilotinib Accordin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Nilotinib Accord on ja mihin sitä käytetään

Mitä Nilotinib Accord on

Nilotinib Accord on lääke, joka sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä nilotinibi.

Mihin Nilotinib Accordia käytetään

Nilotinib Accordia käytetään tietyn leukemiatyyppin eli ns. Philadelphia-kromosomipositiivisen kroonisen myelooisen leukemian hoitoon (Ph+ KML). Krooninen myeloinen leukemia on verisyöpä, jonka yhteydessä elimistö tuottaa liikaa poikkeavia valkosoluja.

Nilotinib Accord -hoitoa annetaan kroonista myelooista leukemiaa sairastaville aikuis- ja lapsipotilaille, joiden tauti on äskettäin diagnosoitu tai jotka eivät enää hyödy aiemmasta hoidosta ja joiden aiempaan hoitoon on kuulunut mm. imatinibia. Sitä käytetään myös aikuis- ja lapsipotilailla, jotka eivät voi jatkaa aiempaa hoitoaan, sillä se on aiheuttanut heille vakavia haittavaikutuksia.

Miten Nilotinib Accord vaikuttaa

Kroonista myelooista leukemiaa sairastavien potilaiden perimässä eli DNA:ssa tapahtunut muutos lähettää elimistölle käskyn tuottaa poikkeavia valkosoluja. Nilotinib Accord estää tämän käskyn kulkua ja pysäyttää näin poikkeavien solujen muodostumisen.

Seuranta Nilotinib Accord -hoidon aikana

Hoidon aikana tehdään säännöllisesti kokeita, mm. verikokeita. Näiden kokeiden avulla seurataan:

- verisolujen (valkosolujen, punasolujen ja verihiutaleiden) määriä, joiden avulla selvitetään, miten hyvin elimistö sietää Nilotinib Accord -hoitoa
- haiman ja maksan toimintaa, joiden avulla selvitetään, miten hyvin elimistö sietää Nilotinib Accord -hoitoa
- elektrolyyttiarvoja (kalium- ja magnesiumpitoisuuksia). Ne ovat tärkeitä sydämen toiminnan kannalta
- veren sokeri- ja rasva-arvoja.

Sydämen rytmiä seurataan EKG-tutkimuksin eli koneella, joka rekisteröi sydämen sähköistä toimintaa.

Lääkäri arvioi hoitosi säännöllisesti ja päättää, tuleeko sinun jatkaa Nilotinib Accord -hoitoa. Jos lääkäri lopettaa tämän lääkkeen, hän seuraa edelleen KML-leukemiaasi ja saattaa kehottaa sinua aloittamaan Nilotinib Accord -hoidon uudelleen, jos se vaikuttaa tarpeelliselta vointisi vuoksi.

Jos sinulla on kysyttävää Nilotinib Accordin vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle tai lapsellesi on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nilotinib Accordia

Noudata kaikkia lääkärin antamia ohjeita huolellisesti. Ne saattavat erota tässä selosteessa annetuista yleisohjeista.

Älä käytä Nilotinib Accordia

- jos olet allerginen nilotinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, kerro asiasta lääkärillesi **ennen kuin otat Nilotinib Accordia**.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Nilotinib Accordia:

- jos sinulla on joskus aiemmin ollut jokin sydän- tai verenkiertotapahtuma, kuten sydänkohtaus, rintakipu (*angina pectoris*), aivojen verenkiertohäiriöitä (aivohalvaus) tai ongelmia verenvirtauksessa jalkoihisi (katkokävely), tai jos sinulla on jokin sydän- ja verisuonisairaudelle altistava riskitekijä, kuten korkea verenpaine (hypertensio), diabetes tai jokin veren rasva-arvoihin liittyvä ongelma (lipidihäiriö)
- jos sinulla on jokin **sydänhäiriö**, esim. pitkä QT-aika (sydämen sähköisen toiminnan häiriö)
- jos **käytät lääkkeitä**, jotka pienentävät veren kolesterolipitoisuuksia (statiinit) tai vaikuttavat sydämen toimintaan (rytmihäiriölääkkeet) tai maksaan (ks. **Muut lääkevalmisteet ja Nilotinib Accord**)
- jos sinulla on kaliumin tai magnesiumin puutos
- jos sinulla on maksa- tai haimasairauksia
- jos sinulla ilmenee tietynlaisia oireita, kuten mustelmaherkkyyttä, väsymystä, hengästyneisyyttä tai jos sinulla on esiintynyt toistuvia infektioita
- jos sinulle on tehty leikkaus, jossa koko mahalaukku on poistettu (täydellinen gastrektomia)
- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Nilotinib Accord voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.

Jos jokin näistä seikoista koskee sinua tai lastasi, kerro siitä lääkärillesi.

Nilotinib Accord -hoidon aikana

- **Kerro välittömästi lääkärillesi** jos pyörtyt (menetät tajuntasi) tai sinulla esiintyy rytmihäiriöitä, sillä nämä voivat olla merkkejä vakavasta sydänsairaudesta. Pidentynyt QT-aika tai rytmihäiriöt voivat johtaa äkilliseen kuolemaan. Nilotinib Accordia käyttäneillä potilailla on raportoitu äkillisiä kuolemantapauksia melko harvoin.
- **Kerro välittömästi lääkärillesi**, jos koet äkillistä sydämentykytystä, vaikeaa lihasheikkoutta tai halvaantumisoireita, kouristuskohtauksia tai äkillisiä muutoksia päättelykyvyssäsi tai tajunnan tasossasi, sillä nämä voivat olla merkkejä liian nopeasta syöpäsolujen hajoamisesta, ns. tuumorilyysioireyhtymästä. Nilotinib Accord -hoitoa saaneilla potilailla on harvoissa tapauksissa raportoitu tuumorilyysioireyhtymää.
- **Kerro välittömästi lääkärille**, jos koet rintakipuja tai epämiellyttävää tunnetta rinnassasi, puutumisia tai voimattomuutta, kävely- tai puhevaikeuksia, kipuja, värimuutoksia tai kylmääntunnetta jossakin raajassa, sillä nämä voivat olla sydän- ja verenkiertotapahtuman merkkejä. Nilotinib Accordia käyttävillä potilailla on raportoitu vakavia sydän- ja verenkiertotapahtumia, kuten ongelmia jalkojen verenkierrossa (perifeerinen valtimoahtaumatauti), iskeemistä sydänsairautta ja aivojen verenkiertohäiriöitä (iskeeminen

serebrovaskulaarinen sairaus). Lääkäri tulee määrittämään veresi rasva- (eli lipidi-) ja sokeriarvot ennen kuin aloitat Nilotinib Accord -hoitosi sekä hoidon aikana.

- **Kerro lääkärille**, jos jalkasi tai kätesi turpoaa, sinulla ilmenee yleistä turvotusta tai jos painosi nousee hyvin nopeasti, sillä nämä oireet voivat olla merkkejä vaikeasta nesteiden kertymisestä elimistöön. Vaikea-asteista nesteen kertymistä on raportoitu melko harvinaisina tapauksina Nilotinib Accord -hoitoa saavilla potilailla.

Jos olet Nilotinib Accord -hoitoa saavan lapsen vanhempi, kerro lääkärille, jos jokin edellä mainituista koskee lastasi.

Lapset ja nuoret

Nilotinib Accordia käytetään lasten ja nuorten kroonisen myelooisen leukemian hoitoon. Tämän lääkkeen käytöstä alle kahden vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole kokemusta. Nilotinib Accordin käytöstä ei ole kokemusta alle 10 vuoden ikäisillä lapsilla, joilla on äskettäin diagnosoitu krooninen myeloinen leukemia. Lääkkeen käytöstä alle kuuden vuoden ikäisillä lapsilla, jotka eivät enää hyödy aiemmasta kroonisen myelooisen leukemian hoidostaan, on niukasti kokemusta.

Joidenkin Nilotinib Accord -hoitoa saavien lasten ja nuorten kasvu voi olla normaalia hitaampaa. Lääkäri seuraa kasvua säännöllisten vastaanottokäyntien yhteydessä.

Muut lääkevalmisteet ja Nilotinib Accord

Nilotinib Accord voi vaikuttaa joidenkin lääkkeiden toimintaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee etenkin seuraavia lääkkeitä:

- rytmihäiriölääkkeet
- klorokiini, halofantriini, klaritromysiini, haloperidoli, metadoni, moksifloksasiini – nämä lääkkeet saattavat häiritä sydämen sähköistä toimintaa
- ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini –infektiolääkkeitä
- ritonaviiri – proteaasineestäjien luokkaan kuuluva lääke HIV-infektion hoitoon
- karbamatsiini, fenobarbitaali, fenytoiini – epilepsialääkkeitä
- rifampisiini – tuberkuloosilääke
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – mm. masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- midatsolaami – ahdistuksen lievittämiseen ennen leikkauksia
- *alfentaniili ja fentanyl* – kivun hoitoon sekä rauhoittavina lääkkeinä ennen leikkauksia tai muita toimenpiteitä sekä niiden aikana
- siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi – lääkkeitä, jotka vaimentavat elimistön omaa puolustuskykyä ja kykyä taistella infektioita vastaan, ja joita yleisesti käytetään estämään siirrettyihin elimiin (kuten maksa, sydän ja munuainen) kohdistuvia hylkimisreaktioita
- dihydroergotamiini ja ergotamiini – *dementian* hoitoon
- lovastatiini, simvastatiini – korkeiden veren rasvapitoisuuksien (kolesterolin) alentamiseen
- varfariini – veren hyytymishäiriöiden kuten veritulppien eli tromboosien hoitoon
- astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili tai torajyväalkaloidit (ergotamiini, dihydroergotamiini).

Näitä lääkkeitä tulee välttää Nilotinib Accord -hoidon aikana. Jos käytät jotakin näistä valmisteista, lääkärisi saattaa vaihtaa sen johonkin toiseen lääkkeeseen.

Jos käytät jotakin statiinia (statiinit ovat veren kolesterolipitoisuuksia pienentäviä lääkkeitä), kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Nilotinib Accordin käyttö yhdessä eräiden statiinien kanssa voi suurentaa statiineihin liittyvien lihashaittojen riskiä. Tämä voi harvinaisissa tapauksissa johtaa vakavaan lihaskudoksen hajoamiseen (rhabdomyolyysiin), joka aiheuttaa munuaisvaurion.

Kerro lisäksi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Nilotinib Accordin käyttöä, jos käytät jotain antasidia. Antasidit ovat närästyksen hoidossa käytettäviä lääkkeitä. Seuraavat lääkkeet tulee ottaa eri aikaan Nilotinib Accordin kanssa:

- H2-salpaajat, jotka vähentävät hapon tuotantoa vatsassa. H2-salpaajat tulee ottaa noin 10 tuntia ennen ja noin kaksi tuntia Nilotinib Accordin ottamisen jälkeen

- antasidit, kuten alumiinihydroksidia, magnesiumhydroksidia ja simetikonia sisältävät lääkkeet, jotka neutralisoivat vatsan liikkahapoisuutta. Nämä antasidit tulee ottaa noin kaksi tuntia ennen tai noin kaksi tuntia Nilotinib Accordin ottamisen jälkeen.

Kerro myös lääkärillesi, jos **käytät jo Nilotinib Accordia** ja sinulle määrätään jotakin uutta lääkettä, jota et ole aiemmin käyttänyt Nilotinib Accord -hoidon aikana.

Nilotinib Accord ruuan ja juoman kanssa

Älä ota Nilotinib Accordia ruoan kanssa. Ruokailu voi lisätä Nilotinib Accordin imeytymistä ja saattaa siten suurentaa Nilotinib Accordin pitoisuutta veressäsi; mahdollisesti jopa haitalliselle tasolle saakka. Älä syö greippiä tai juo greippimehua. Se saattaa lisätä Nilotinib Accordin määrää veressä jopa haitallisen suureksi.

Raskaus ja imetys

- **Nilotinib Accordin käyttöä ei suositella raskauden aikana**, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos olet tai epäilet olevasi raskaana, kerro asiasta lääkärillesi. Hän keskustele kanssasi siitä, voitko käyttää tätä lääkettä raskauden aikana.
- **Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi**, on aiheellista käyttää erityisen tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä kahden viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.
- **Imetys ei ole suositeltavaa** Nilotinib Accord -hoidon aikana eikä kahteen viikkoon viimeisen annoksen jälkeen. Jos imetät, kerro siitä lääkärillesi.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinulla esiintyy tämän lääkkeen ottamisen jälkeen haittavaikutuksia (kuten huimausta tai näköhäiriöitä), jotka saattavat vaikuttaa kykyysi selviytyä turvallisesti ajamisesta tai koneiden tai työkalujen käytöstä, vältä tällaisia toimia, kunnes vaikutus on lakannut.

Nilotinib Accord sisältää laktoosia (monohydraattina)

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (maitosokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Nilotinib Accord sisältää natriumia

Yksi kapseli tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Nilotinib Accord sisältää kaliumia

Yksi kapseli tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol kaliumia (39 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Nilotinib Accord sisältää alluranpunaista

Tämä lääkevalmiste sisältää alluranpunaista, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Nilotinib Accordia käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa kuvataan tai kuten lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Nilotinib Accord -annoksen koko

Käyttö aikuisille

- **Potilaat, joilla on äskettäin diagnosoitu krooninen myeloinen leukemia:** Suositeltu annos on 600 mg vuorokaudessa. Se toteutetaan ottamalla kaksi 150 mg kovaa kapselia kahdesti vuorokaudessa.

- **Potilaat, jotka eivät enää hyödy kroonisen myelooisen leukemian aiemmasta hoidosta:**
Suositeltu annos on 800 mg vuorokaudessa. Tällöin otetaan kaksi 200 mg kovaa kapselia kahdesti vuorokaudessa.

Käyttö lapsille ja nuorille

- Lapselle annettava annos riippuu lapsen painosta ja pituudesta. Lääkäri laskee oikean annoksen ja kertoo, mitä Nilotinib Accord -kapseleita ja montako Nilotinib Accord -kapselia lapselle annetaan. Lapsen kokonaisannos vuorokaudessa ei saa olla yli 800 mg.

Lääkäri saattaa määrätä pienemmän annoksen hoitovasteestasi riippuen.

Läikkäät potilaat (65 vuotta täyttäneet)

65 vuotta täyttäneet potilaat voivat käyttää samoja Nilotinib Accord -annoksia kuin muutkin aikuiset.

Nilotinib Accordin ottamisajankohta

Ota kovat kapselit:

- kahdesti vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein);
- kun ruoan nauttimisesta on kulunut vähintään kaksi tuntia;
- ja odota vielä yksi tunti ennen kuin syöt uudelleen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

Lääkkeenoton muistamisen helpottamiseksi Nilotinib Accordin kovat kapselit kannattaa ottaa samaan aikaan joka päivä.

Miten Nilotinib Accord otetaan

- Nielaise kovat kapselit kokonaisina veden kera.
- Älä syö mitään, kun otat kovat kapselisi.
- Älä avaa kovia kapseleita, ellet ole kykenemätön nielemään niitä. Jos et pysty nielemään kovia kapseleita, voit ripotella kunkin kovan kapselin sisällön **yhteen** teelusikalliseen omenasosetta ja nauttia sen heti. Omenasosetta ei saa käyttää enempää kuin yksi teelusikallinen kovaa kapselia kohti, eikä mitään muuta ruokaa saa käyttää.

Nilotinib Accord -hoidon kesto

Jatka Nilotinib Accordin käyttöä päivittäin niin pitkään kuin lääkärisi on määrännyt. Lääke on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Lääkärisi seuraa tilaasi säännöllisesti varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla.

Lääkäri saattaa harkita Nilotinib Accord -hoitosi lopettamista, mikäli tietyt ehdot täyttyvät.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten pitkään Nilotinib Accord -hoitoa tulee jatkaa, käänny lääkärisi puoleen.

Jos otat enemmän Nilotinib Accordia kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian paljon Nilotinib Accordia tai jos joku toinen ottaa kovia kapseleita vahingossa, kysy välittömästi neuvoa lääkäriltäsi sairaalaasta

Näytä myös kovia kapseleita sisältävä lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste. Lääkärin hoito voi olla tarpeen.

Jos unohdat ottaa Nilotinib Accordia

Jos unohdat ottaa annoksen, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kovan kapselin.

Jos lopetat Nilotinib Accordin oton

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi ole kehottanut sinua tekemään niin. Nilotinib Accord -hoidon keskeyttäminen ilman lääkärin ohjeistusta aiheuttaa riskin sairautesi pahenemiselle, millä puolestaan voi olla henkeäsi uhkaavat seuraamukset. Keskustele lääkärin, sairaanhoitajan ja/tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos harkitset Nilotinib Accord -hoitosi keskeyttämistä.

Jos lääkäri suosittelee Nilotinib Accord -hoidon lopettamista

Lääkäri arvioi hoitosi säännöllisesti tietyn diagnostisen testin avulla ja päättää, tuleeko sinun jatkaa tämän lääkkeen ottamista. Jos lääkäri kehottaa sinua lopettamaan Nilotinib Accord -hoitosi, hän jatkaa KML-leukemiasi huolellista seurantaa ennen Nilotinib Accord -hoidon lopetusta, hoidon lopetuksen yhteydessä ja hoidon lopetuksen jälkeen. Lääkäri saattaa kehottaa sinua aloittamaan Nilotinib Accord -hoidon uudelleen, jos se vaikuttaa tarpeelliselta vointisi vuoksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita ja häviävät yleensä muutaman päivän tai viikon hoidon jälkeen.

Jotkin haittavaikutukset saattavat olla vakavia.

- tuki- ja liikuntaelimestön kivun merkit: nivel- ja lihaskipu
- sydänvaivojen merkit: rintakipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa, korkea tai matala verenpaine, sydämen rytmihäiriöt (nopea tai hidas syke), sydämentykytykset, pyörtyminen, huulten, kielen tai ihon sinerrys
- valtimotukoksen merkit: epämiellyttävä tunne jalkalihaksissa tai jalkalihasten kipu; voimattomuus tai krampit, jotka voivat johtua verenvirtauksen vähenemisestä; jalkojen tai käsivarsien haavaumat, jotka paranevat hitaasti tai eivät lainkaan; jalan, käsivarren, varpaiden tai sormien havaittavissa olevat värimuutokset (sinerrys tai kalpeus) tai lämpötilamuutokset (viileys)
- kilpirauhasen vajaatoiminnan merkit: painon nousu, väsymys, hiustenlähtö, lihasheikkous, palelu
- kilpirauhasen liikatoiminnan merkit: nopea sydämensyke, silmien pullistuminen, painon lasku, kaulan etuosan turvotus
- munuais- ja virtsatiehäiriöiden merkit: jano, ihon kuivuminen, ärtyneisyys, virtsan tummuus, virtsanerityksen väheneminen, virtsaamisvaikeudet ja kipu virtsatessa, virtsaamistarpeen voimistuminen, verivirtsaisuus, virtsan poikkeava väri
- korkeiden verensokeriarvojen merkit: voimakas jano, runsas virtsaneritys, ruokahalun voimistuminen ja samanaikainen painon lasku, väsymys
- kiertoheimauksen merkit: heitehuimaus, huimaava tunne
- haimatulehduksen merkit: vaikea ylävatsakipu (keskellä tai vasemmalla puolella)
- ihon häiriöiden merkit: kipeät punoittavat paikat, ihon kipu, punoitus tai kesiminen, ihorakkulat
- nesteen kertymisen merkit: nopea painon nousu, käsien, nilkkojen, jalkaterien tai kasvojen turvotus
- migreenin merkit: vaikea päänsärky, johon liittyy usein pahoinvointia, oksentelua ja valoherkkyttä
- veren häiriöiden merkit: kuume, mustelmaherkkyys tai selittämätön verenvuoto, vaikeat tai toistuvat infektiot, selittämätön voimattomuus
- laskimotukoksen (veritulpan) merkit: jonkin ruumiinosan turvotus ja kipu
- hermostohäiriöiden merkit: raajojen tai kasvojen voimattomuus tai halvaantuminen, puhevaikeudet, vaikea päänsärky, näkö-, tunto- tai kuuloharhat, näön muutokset, tajunnanmenetykset, sekavuus, ajan ja paikan tajun häiriintyminen, vapina, kihelmöinti, kipu tai tunnottomuus sormissa ja varpaissa
- keuhkohäiriöiden merkit: hengitysvaikeudet tai kipu hengitettäessä, yskä, hengityksen vinkuminen ja mahdollinen samanaikainen kuume, jalkaterien tai jalkojen turvotus
- ruoansulatuselimestön häiriöiden merkit: vatsakipu, pahoinvointi, verioksentelut, mustat tai veriset ulosteet, ummetus, närästys, mahahapon takaisinvirtaus ruokatorveen (ruokatorven refluksitauti), vatsan turvotus

- maksan toimintahäiriöiden merkit: ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, virtsan tummuus
- maksainfektion merkit: hepatiitti B -infektion uudelleenaktivoituminen
- näköhäiriöiden merkit: näköhäiriöt, kuten näön hämärtyminen, kaksoiskuvat, valonvälähdysten näkeminen, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näön menetys, silmän verestys, silmien valoherkkyyden lisääntyminen, silmien kipu, punoitus, kutina, ärsytys tai kuivuus, silmäluomien turvotus tai kutina
- elektrolyyttitasapainon häiriöiden merkit: pahoinvointi, hengenahdistus, epäsäännöllinen sydämen rytmi, virtsan sameus, väsymys ja/tai epämiellyttävä tunne nivelissä yhdistettynä poikkeaviin verikoetuloksiin (esim. veren suuret kalium-, virtsahappo- ja fosforipitoisuudet ja pienet kalsiumpitoisuudet).

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos havaitset minkä tahansa edellä mainituista haittavaikutuksista.

Jotkin haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ripuli
- päänsärky
- energian puute
- lihaskipu
- kutina, ihottuma
- pahoinvointi
- ummetus
- oksentelu
- hiustenlähtö
- raajakipu, luukipu ja selkärangan kipu Nilotinib Accord -hoidon lopetuksen yhteydessä
- kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla
- ylähengitystieinfektio, mukaan lukien kurkkukipu ja nenän vuotaminen tai tukkoisuus, aivastelu
- verisolujen (veren punasolujen tai verihiutaleiden) tai hemoglobiinin vähyys
- veren suuri lipaasipitoisuus (haiman toiminta)
- veren suuri bilirubiinipitoisuus (maksan toiminta)
- veren suuri ALAT-pitoisuus (maksaentsyymipitoisuus).

Jotkin haittavaikutukset ovat yleisiä (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- keuhkokuume
- vatsakipu, epämiellyttävä tunne vatsassa aterian jälkeen, ilmavaivat, vatsan turvotus tai pullotus
- luukipu, lihaskrampit
- kipu (kuten niskakipu)
- ihon kuivuus, akne, ihotunnon heikkeneminen
- painon lasku tai nousu
- unettomuus, masennus, ahdistuneisuus
- yöhikoilu, voimakas hikoilu
- yleinen huonovointisuus
- nenäverenvuoto
- kihdin merkit: nivelkipu ja -turvotus
- vaikeudet erektion saamisessa tai ylläpitämisessä
- flunssankaltaiset oireet
- kurkkukipu
- keuhkoputkitulehdus
- korvakipu, tinnitus (korvien soiminen tai humina ilman ulkoista äänenlähdetä)
- peräpukamat
- runsaat kuukautiset
- karvatuppien kutina
- suun tai emättimen hiivatulehdus
- sidekalvotulehduksen merkit: silmien vuotaminen, johon liittyy kutinaa, punoitusta ja turvotusta
- silmien ärsytys ja punoitus
- hypertension (verenpaineen kohoamisen) merkit: korkea verenpaine, päänsärky, huimaus
- punastuminen

- ahtauttavan ääreisvaltimotaudin merkit: epämiellyttävä tunne jalkalihaksissa tai jalkalihasten kipu; voimattomuus tai krampit, jotka voivat johtua verenvirtauksen vähenemisestä; jalkojen tai käsivarsien haavaumat, jotka paranevat hitaasti tai eivät lainkaan; jalkojen tai käsivarsien havaittavissa olevat värimuutokset (sinerrys tai kalpeus) tai lämpötilamuutokset (viileys) (voivat olla merkkejä jalan, käsivarren, varpaiden tai sormien valtimotukoksesta)
- hengenahdistus
- suun haavaumat ja samanaikainen ientulehdus (suutulehdus)
- veren suuri amylaasipitoisuus (haiman toiminta)
- veren suuri kreatiniinipitoisuus (munuaisten toiminta)
- veren suuri alkalisen fosfaatin tai kreatiiniinipitoisuus
- veren suuri ASAT-pitoisuus (maksaentsyymipitoisuus)
- veren suuri gammaglutamyyli transferaasipitoisuus (maksaentsyymipitoisuus)
- leukopenian tai neutropeenian merkit: veren valkosolujen vähyys
- veren verihiutale- tai valkosolumäärän suureneminen
- veren pieni magnesium-, kalium-, natrium-, kalsium- tai fosforipitoisuus
- veren kalium-, kalsium- tai fosforipitoisuuden suureneminen
- veren suuri rasvapitoisuus (kuten kolesterolipitoisuus)
- veren suuri virtsahappopitoisuus.

Jotkin haittavaikutukset ovat melko harvinaisia (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- allergia (yliherkkyys Nilotinib Accord -valmisteelle)
- suun kuivuminen
- rintojen kipu
- kipu tai epämiellyttävä tunne kyljessä
- ruokahalun voimistuminen
- miesten rintojen suureneminen
- herpesvirusinfektio
- lihas- ja niveljäykkyys, nivel turvotus
- ruumiinlämmön muutosten tunne (kuumotus, viluisuus)
- makuhäiriöt
- tiheä virtsaaminen
- mahan limakalvon tulehduksen merkit: vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsan pullotus
- muistinmenetys
- ihokystat, ihon oheneminen tai paksuuntuminen, ihon uloimman kerroksen paksuuntuminen, ihon värimuutokset
- psoriaasin merkit: paksuuntuneet, punoittavat/hopeanväriset ihottumaläiskät
- ihon valoherkyyden lisääntyminen
- kuulovaikeudet
- niveltulehdus
- virtsankarkailu
- suolitulehdus (enterokoliitti)
- peräaukon paise
- nännien turvotus
- levottomien jalkojen oireyhtymän oireet (vastustamaton tarve liikkua jotakin ruumiinosaa, yleensä jalkoja, ja samanaikaiset epämiellyttävät tuntemukset)
- verenmyrkytyksen merkit: kuume, rintakipu, sydämen sykkeen nopeutuminen, hengenahdistus tai hengityksen nopeutuminen
- ihotulehdus (ihonalainen paise)
- syylä
- tiettyjen veren valkosolujen (eosinofiilien) määrän suureneminen
- lymfopenian merkit: veren valkosolujen vähyys
- veren suuri lisäkilpirauhashormonipitoisuus (kalsium- ja fosforipitoisuutta säätelevän hormonin pitoisuus)
- veren suuri laktaattidehydrogenaasipitoisuus (erään entsyymin pitoisuus)
- matalien verensokeriarvojen merkit: pahoinvointi, hikoilu, heikotus, huimaus, vapina, päänsärky
- nestehukka

- veren poikkeavat rasva-arvot
- tahaton vapina
- keskittymisvaikeudet
- epämiellyttävät ja poikkeavat tuntemukset kosketuksen yhteydessä (tuntohäiriöt)
- väsymys (uupumus)
- tunnottomuus tai kihelmöinti sormissa ja varpaissa (perifeerinen neuropatia)
- minkä tahansa kasvolihaksen halvaus
- silmän sidekalvon verenvuoto (verisuonten vaurioitumisesta johtuva punertava läiskä silmänvalkuaisessa)
- silmän verenvuoto
- silmien ärsytys
- sydänkohtauksen (sydäninfarktin) merkit: äkillinen ja puristava rintakipu, väsymys, sydämen rytmihäiriöt
- sydämen sivuäänten merkit: väsymys, epämiellyttävä tunne rinnassa, pyörrytys, rintakipu, sydämentykytykset
- jalkaterän sieninfektio
- sydämen vajaatoiminnan merkit: hengenahdistus, hengitysvaikeudet makuulla ollessa, jalkaterien tai jalkojen turvotus
- kipu rintalastan takana (perikardiitti)
- voimakkaan verenpaineen nousun (hypertensiivisen kriisin) merkit: vaikea päänsärky, huimaus, pahoinvointi
- katkokävely (kävelystä johtuva jalkojen kipu ja voimattomuus)
- raajan valtimoahtautuman merkit: mahdollisesti korkea verenpaine, kivuliaat krampit toisessa tai kummassakin lonkassa, reidessä tai pohjelihaksessa liikkumisen jälkeen (esim. kävelyn tai portaiden nousun jälkeen), jalkojen tunnottomuus tai voimattomuus
- mustelmanmuodostus (ilman vammaa)
- valtimonkovettumistauti (rasvan kertyminen valtimoihin)
- matalan verenpaineen (hypotension) merkit: pyörrytys, huimaus tai pyörtäminen
- keuhkopöhön merkit: hengenahdistus
- pleuraeffuusion merkit: nesteen kertyminen keuhkopussiin eli keuhkoja ja rintaonteloa verhoavien kudosterrosten väliin (vaikea-asteisena voi huonontaa sydämen pumppauskykyä), rintakipu, yskä, hikka, hengityksen nopeutuminen
- interstitiaalisen keuhkosairauman merkit: yskä, hengitysvaikeudet, kipu hengitettäessä
- keuhkopussitulehdukseen liittyvän kivun (pleurakivun) merkit: rintakipu
- keuhkopussitulehduksen merkit: yskä, kipu hengitettäessä
- äänen käheys
- pulmonaalihypertension merkit: korkea keuhkovaltimoiden verenpaine
- hengityksen vinkuminen
- hampaiden vihlonta
- ientulehduksen merkit: ienten verenvuoto, aristus tai suureneminen
- veren suuri ureapitoisuus (munuaisten toiminta)
- veren proteiinipitoisuuksien muutokset (pienet globuliinipitoisuudet tai paraproteiinin esiintyminen)
- veren suuri konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuus
- veren suuri troponiinipitoisuus.

Jotkin haittavaikutukset ovat harvinaisia (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

- kämmenten ja jalkapohjien punoitus ja/tai turvotus ja mahdollisesti hilseily (ns. käsi-jalkaoireyhtymä)
- suun syylät
- kovettumisen tai jäykkyyden tunne rinnoissa
- kilpirauhastulehdus (tyreoidiitti)
- mielialan muutokset tai masentuneisuus
- lisäkilpirauhasen yliaktiivisuuden merkit: luu- ja nivelkipu, poikkeavan runsas virtsaneritys, vatsakipu, voimattomuus, väsymys

- aivojen valtimoahtauman merkit: näön menetys kummassakin silmässä kokonaan tai osittain, kaksoiskuvat, kiertoahuimaus, tunnottomuus tai kihelmöinti, koordinaatiokyvyn heikkeneminen, huimaus tai sekavuus
- aivojen turvotus (mahdollisesti päänsärky ja/tai psyykkisen tilan muutokset)
- näköhermotulehduksen merkit: näön hämärtyminen tai menetys
- sydämen toimintahäiriön (ejektiofraktion pienenemisen) merkit: väsymys, epämiellyttävä tunne rinnassa, pyörrytys, kipu, sydämentykytys
- veren pieni tai suuri insuliinipitoisuus (verensokeria säätelevän hormonin pitoisuus)
- veren pieni C-peptidipitoisuus (haiman toiminta)
- äkkikuolema.

Seuraavien haittavaikutusten esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- sydämen toimintahäiriön (vasemman kammion toimintahäiriön) merkit: hengenahdistus, leporasitus, sydämen rytmihäiriöt, epämiellyttävä tunne rinnassa, pyörrytys, kipu, sydämentykytys, poikkeavan runsas virtsaneritys, jalkaterien, nilkkojen ja vatsan turvotus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nilotinib Accordin säilyttäminen

- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai avattu.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nilotinib Accord sisältää

- Vaikuttava aine on nilotinibi.
- Yksi kova kapseli sisältää 50 mg, 150 mg ja 200 mg nilotinibia.
Muut aineet ovat:
Kapselin sisältö: laktoosimonohydraatti, krospovidoni, polysorbaatti 80+ magnesiumalumiinimetasilikaatti, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti
Kapselin kuori (50 mg ja 150 mg): liivate, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172)
Kapselin kuori (200 mg): liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172)
Painomuste (50 mg ja 150 mg): shellakka, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi
Painomuste (200 mg): shellakka, propyleeniglykoli, natriumhydroksidi, titaanidioksidi (E171), povidoni, alluranpunainen AC (E129).

Katso kohta 2 Nilotinibin Accord sisältää laktoosia, kaliumia ja alluranpunainen AC:a.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Nilotinib Accord 50 mg on kova liivatekapseli (kokoa 4 (pituus noin 14 mm), jossa on läpinäkyvän punainen yläosa ja vaaleankeltainen läpinäkyvän alaosa; yläosassa mustalla painettu teksti ” SML” ja alaosassa ”39” ja sisällä lähes valkoista tai harmaata rakeista jauhetta.

Nilotinib Accord 150 mg on kova liivatekapseli (kokoa 1 (pituus noin 19 mm), jossa on läpinäkyvän punainen yläosa ja punainen läpinäkyvän alaosa; yläosassa mustalla painettu teksti ” SML” ja alaosassa ”26” ja sisällä lähes valkoista tai harmaata rakeista jauhetta.

Nilotinib Accord 200 mg on kova liivatekapseli (kokoa 0 (pituus noin 21 mm), jossa on läpinäkyvän kellertävä yläosa ja kellertävä läpinäkyvän alaosa; yläosassa punaisella painettu teksti ” SML” ja alaosassa ”27” ja sisällä lähes valkoista tai harmaata rakeista jauhetta.

Nilotinib Accord 50 mg kovat kapselit ovat saatavana pakkauksessa, jossa on 40 kovaa kapselia, ja monipakkauksessa, jossa on 120 kapselia (kolme 40 kovan kapselin pakkausta), tai perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, joissa on 40 x 1 kovaa kapselia, ja monipakkauksissa, joissa on 120 x 1 kovaa kapselia (kolme pakkausta, joissa kussakin 40 x 1 kovaa kapselia).

Nilotinib Accord 150 mg ja 200 mg kovat kapselit ovat saatavana 28 tai 40 kovaa kapselia sisältävinä pakkauksina sekä monipakkauksina, joissa on 112 kovaa kapselia (pakkaus koostuu 4 pahvikotelosta, joista jokainen sisältää 28 kovaa kapselia), 120 kovaa kapselia (pakkaus koostuu 3 pahvikotelosta, joista jokainen sisältää 40 kovaa kapselia) tai 392 kovaa kapselia (pakkaus koostuu 14 pahvikotelosta, joista jokainen sisältää 28 kovaa kapselia) tai 28 x 1 tai 40 x 1 yksittäispakattua kovaa kapselia perforoidussa läpipainopakkauksessa ja monipakkauksissa, joissa on 112 x 1 kovaa kapselia (pakkaus koostuu 4 pahvikotelosta, joista jokainen sisältää 28 x 1 kovaa kapselia), 120 x 1 kovaa kapselia (pakkaus koostuu 3 pahvikotelosta, joista jokainen sisältää 40 x 1 kovaa kapselia) tai 392 x 1 kovaa kapselia (pakkaus koostuu 14 pahvikotelosta, joissa on 28 x 1 kovaa kapselia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Espanja

Valmistaja

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

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

Barcelona, 08040, Espanja

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50, 95-200,

Pabianice, Puola

APIS Labor GmbH

Resslstraße 9

9065 Ebenthal in Kärnten, Itävalta

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.