

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nilotinib Accord 50 mg tvrde kapsule
Nilotinib Accord 150 mg tvrde kapsule
Nilotinib Accord 200 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nilotinib Accord 50 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg nilotiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži oko 40 mg laktoze (u obliku hidrata).

Nilotinib Accord 150 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg nilotiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži oko 120 mg laktoze (u obliku hidrata).

Nilotinib Accord 200 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg nilotiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži oko 160 mg laktoze (u obliku hidrata) i bojilo *allura red AC*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Nilotinib Accord 50 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine „4“ (približne duljine od 14 mm) s crvenom neprozirnom kapicom i svijetložutim neprozirnim tijelom, s oznakom „SML“ utisnutom crnom tintom na kapici i brojem „39“ utisnutim na tijelu, koja sadrži gotovo bijeli do sivi granulirani prašak.

Nilotinib Accord 150 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine „1“ (približne duljine od 19 mm) s crvenom neprozirnom kapicom i crvenim neprozirnim tijelom, s oznakom „SML“ utisnutom crnom tintom na kapici i brojem „26“ utisnutim na tijelu, koja sadrži gotovo bijeli do sivi granulirani prašak.

Nilotinib Accord 200 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine „0“ (približne duljine od 21 mm) sa svijetložutom neprozirnom kapicom i svijetložutim neprozirnim tijelom, s oznakom „SML“ utisnutom crvenom tintom na kapici i brojem „27“ utisnutim na tijelu, koja sadrži gotovo bijeli do sivi granulirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nilotinib Accord je indiciran za liječenje:

- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi,
- odraslih bolesnika u kroničnoj i ubrzanj fazi KML-a s pozitivnim Philadelphia kromosomom s rezistencijom ili intolerancijom na prethodno liječenje, uključujući imatinib. Podaci o djelotvornosti u bolesnika s KML-om u blastičnoj krizi nisu dostupni,
- pedijatrijskih bolesnika u kroničnoj fazi KML-a s pozitivnim Philadelphia kromosomom s rezistencijom ili intolerancijom na prethodno liječenje, uključujući imatinib.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom.

Doziranje

Liječenje treba nastaviti dokle god se uočava klinička korist ili dok ne dođe do neprihvatljive toksičnosti.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka, ne smije uzimati dodatnu, već samo sljedeću redovnu propisanu dozu lijeka.

Odrasli bolesnici s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom

Preporučena doza je:

- 300 mg dva puta na dan u novodijagnosticiranih bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi,
- 400 mg dva puta na dan u bolesnika u kroničnoj ili ubrzanj fazi KML-a s rezistencijom ili intolerancijom na prethodno liječenje.

Pedijatrijski bolesnici s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom

Doziranje u pedijatrijskih bolesnika je individualizirano i temelji se na tjelesnoj površini (mg/m^2). Preporučena doza nilotiniba je $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ dva puta na dan, zaokruženo na najbliži višekratnik doze od 50 mg (do maksimalne pojedinačne doze od 400 mg) (vidjeti tablicu 1). Različite jačine nilotiniba mogu se kombinirati da bi se postigla željena doza.

Nema iskustva s liječenjem pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine. Nema podataka u novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina, a podaci su ograničeni za pedijatrijske bolesnike s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib koji su mlađi od 6 godina.

Tablica 1 Prikaz pedijatrijskog doziranja nilotiniba 230 mg/m² dva puta na dan

Tjelesna površina	Doza u mg (dva puta na dan)
Do 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥ 1,64 m ²	400 mg

Odrasli bolesnici s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi koji su bili liječeni nilotinibom kao prvom linijom terapije i koji su postigli održani duboki molekularni odgovor (MR4,5)

Prekid liječenja može se razmotriti kod podobnih odraslih bolesnika s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+) u kroničnoj fazi koji su bili liječeni nilotinibom od 300 mg dvaput na dan tijekom najmanje 3 godine ako se duboki molekularni odgovor održao najmanje godinu dana neposredno prije prekida terapije. Prekid terapije nilotinibom mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s KML-om (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Kod podobnih bolesnika koji prekinu terapiju nilotinibom moraju se pratiti razine BCR-ABL transkripcija i kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom svakog mjeseca tijekom godine dana, zatim svakih 6 tjedana tijekom druge godine, a nakon toga svakih 12 tjedana. Praćenje razina BCR-ABL transkripcija mora se obaviti kvantitativnim dijagnostičkim testom validiranim za mjerenje razina molekularnog odgovora po međunarodnoj ljestvici (engl. *International Scale*, IS) s osjetljivošću od najmanje MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ IS).

U bolesnika koji izgube MR4 odgovor ($MR4=BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$ IS), ali ne i MMR ($MMR=BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$ IS) tijekom faze bez liječenja, potrebno je pratiti razine BCR-ABL transkripcija svaka 2 tjedna dok se ne vrate u raspon između MR4 i MR4,5. Bolesnici koji tijekom najmanje 4 uzastopna mjerenja održe razine BCR-ABL između MMR i MR4 mogu se vratiti na početni raspored praćenja.

Bolesnici koji izgube MMR moraju ponovo započeti liječenje u roku od 4 tjedna od trenutka saznanja o gubitku remisije. Terapiju nilotinibom potrebno je ponovo započeti u dozi od 300 mg dvaput na dan ili u smanjenoj dozi od 400 mg jedanput na dan ako je bolesniku bila smanjena doza prije prekida terapije. Kod bolesnika koji ponovo započnu terapiju nilotinibom potrebno je mjesečno pratiti razine BCR-ABL transkripcija dok se ponovo ne uspostavi MMR te svakih 12 tjedana nakon toga (vidjeti dio 4.4).

Odrasli bolesnici s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi koji su postigli održani duboki molekularni odgovor (MR4,5) na nilotinibu nakon prethodne terapije imatinibom

Prekid liječenja može se razmotriti kod podobnih odraslih bolesnika s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+) u kroničnoj fazi koji su bili liječeni nilotinibom tijekom najmanje 3 godine ako se duboki molekularni odgovor održao najmanje godinu dana neposredno prije prekida terapije. Prekid terapije nilotinibom mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s KML-om (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Kod podobnih bolesnika koji prekinu terapiju nilotinibom moraju se pratiti razine BCR-ABL transkripcija i kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom svakog mjeseca tijekom godine dana, zatim svakih 6 tjedana tijekom druge godine, a nakon toga svakih 12 tjedana. Praćenje razina BCR-ABL transkripcija mora se obaviti kvantitativnim dijagnostičkim testom validiranim za mjerenje

razina molekularnog odgovora po međunarodnoj ljestvici (IS) s osjetljivošću od najmanje MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS).

Bolesnici s potvrđenim gubitkom MR4 odgovora (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) tijekom faze bez liječenja (dva uzastopna mjerenja u razmaku od najmanje 4 tjedna koja pokazuju gubitak MR4) ili gubitkom velikog molekularnog odgovora (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) moraju ponovo započeti liječenje u roku od 4 tjedna od trenutka saznanja o gubitku remisije. Terapiju nilotinibom potrebno je ponovno započeti u dozi od ili 300 mg ili 400 mg dvaput na dan. Kod bolesnika koji ponovo započnu terapiju nilotinibom potrebno je mjesečno pratiti razine BCR-ABL transkripcija dok se ponovo ne uspostavi prijašnji veliki molekularni odgovor ili razina MR4 te svakih 12 tjedana nakon toga (vidjeti dio 4.4).

Prilagođavanja ili izmjene doze

Primjena nilotiniba može se privremeno prekinuti i/ili se može smanjiti doza pri pojavi hematološke toksičnosti (neutropenija, trombocitopenija) koja nije povezana s podležecom leukemijom (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2 Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije

Odrasli bolesnici s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi uz primjenu 300 mg dva puta na dan i u kroničnoj fazi KML-a s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib uz primjenu 400 mg dva puta na dan	ABN* $<1,0 \times 10^9/l$ i/ili broj trombocita $<50 \times 10^9/l$	1. Liječenje nilotinibom se mora prekinuti i pratiti broj krvnih stanica. 2. Liječenje se mora nastaviti unutar 2 tjedna s prijašnjom dozom ako je ABN $> 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $> 50 \times 10^9/l$. 3. Ako je broj krvnih stanica i dalje nizak, može biti potrebno smanjiti dozu na 400 mg jedanput na dan.
Odrasli bolesnici u ubrzanoj fazi KML-a s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib uz primjenu 400 mg dva puta na dan	ABN* $<0,5 \times 10^9/l$ i/ili broj trombocita $<10 \times 10^9/l$	1. Liječenje nilotinibom se mora prekinuti i pratiti broj krvnih stanica. 2. Liječenje se mora nastaviti unutar 2 tjedna s prijašnjom dozom ako je ABN $> 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $> 20 \times 10^9/l$. 3. Ako je broj krvnih stanica i dalje nizak, može biti potrebno smanjiti dozu na 400 mg jedanput na dan.
Pedijatrijski bolesnici s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi uz primjenu 230 mg/m ² dva puta na dan i u kroničnoj fazi KML-a s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib uz primjenu 230 mg/m ² dva puta na dan	ABN* $<1,0 \times 10^9/l$ i/ili broj trombocita $<50 \times 10^9/l$	1. Liječenje nilotinibom mora se prekinuti i pratiti broj krvnih stanica. 2. Liječenje se mora nastaviti unutar 2 tjedna s prijašnjom dozom ako je ABN $> 1,5 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $> 75 \times 10^9/l$. 3. Ako je broj krvnih stanica i dalje nizak, može biti potrebno smanjiti dozu na 230 mg/m² jedanput na dan. 4. Ako do nuspojave dođe nakon smanjenja doze, razmotriti trajni prekid liječenja.

* ABN = apsolutni broj neutrofila

Ako se razvije klinički značajna umjerena ili teška nehematološka toksičnost, doziranje treba prekinuti, a bolesnike pratiti i odgovarajuće liječiti. Ako je prijašnja doza bila 300 mg dva puta na dan u odraslih novodijagnosticiranih bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi, ili 400 mg dva puta na dan u

odraslih bolesnika s KML-om u kroničnoj ili ubrzanj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib, ili 230 mg/m² dva puta na dan u pedijatrijskih bolesnika, doziranje se može nastaviti u dozi od 400 mg jedanput na dan u odraslih bolesnika i 230 mg/m² jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika nakon nestanka toksičnosti. Ako je prethodna doza bila 400 mg jedanput na dan u odraslih bolesnika ili 230 mg/m² jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika, liječenje treba obustaviti. Ako je klinički primjereno, može se razmotriti ponovno povećanje doze na početnu dozu od 300 mg dva puta na dan u odraslih novodijagnosticiranih bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi ili na 400 mg dva puta na dan u odraslih bolesnika s KML-om u kroničnoj ili ubrzanj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib ili na 230 mg/m² dva puta na dan u pedijatrijskih bolesnika.

Povećanje vrijednosti serumske lipaze: kod povećanja vrijednosti serumske lipaze 3.–4. stupnja, u odraslih bolesnika dozu treba smanjiti na 400 mg jedanput na dan ili prekinuti doziranje. U pedijatrijskih bolesnika liječenje se mora prekinuti dok se događaj ne vrati na ≤ 1. stupanj. Nakon toga, ako je prijašnja doza bila 230 mg/m² dva puta na dan, liječenje se može nastaviti u dozi od 230 mg/m² jedanput na dan. Ako je prijašnja doza bila 230 mg/m² jedanput na dan, liječenje treba trajno obustaviti. Razine serumske lipaze treba mjeriti jednom mjesečno ili kad je klinički indicirano (vidjeti dio 4.4).

Povećanje vrijednosti bilirubina i jetrenih transaminaza: kod povećanja vrijednosti bilirubina i jetrenih transaminaza 3.–4. stupnja u odraslih bolesnika, dozu treba smanjiti na 400 mg jedanput na dan ili prekinuti doziranje. Kod povećanja vrijednosti bilirubina ≥ 2. stupnja ili povećanja vrijednosti jetrenih transaminaza ≥ 3. stupnja u pedijatrijskih bolesnika liječenje se mora prekinuti dok se razine ne vrate do ≤ 1. stupnja. Nakon toga, ako je prijašnja doza bila 230 mg/m² dva puta na dan, liječenje se može nastaviti u dozi od 230 mg/m² jedanput na dan. Ako je prijašnja doza bila 230 mg/m² jedanput na dan, a oporavak do ≤ 1. stupnja traje duže od 28 dana, liječenje treba trajno obustaviti. Razine bilirubina i jetrenih transaminaza treba mjeriti jednom mjesečno ili kad je klinički indicirano.

Posebne populacije

Starije osobe

Približno 12% ispitanika faze III ispitivanja u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi te približno 30% ispitanika faze II ispitivanja u bolesnika s KML-om u kroničnoj i ubrzanj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib je bilo u dobi od 65 godina ili više. Sigurnost i djelotvornost u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u usporedbi s odraslima u dobi od 18 do 65 godina nije se značajno razlikovala.

Oštećenje bubrega

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Budući da se nilotinib i njegovi metaboliti ne izlučuju putem bubrega, ne očekuje se pad ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Oštećenje jetre ima umjeren učinak na farmakokinetiku nilotiniba. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetre. Međutim potreban je oprez pri liječenju bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4).

Srčani poremećaji

Bolesnici s nekontroliranim ili značajnim srčanim poremećajima (kao što je nedavni infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, nestabilna angina ili klinički značajna bradikardija) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Potreban je oprez u bolesnika s relevantnim srčanim poremećajima (vidjeti dio 4.4).

Uz liječenje nilotinibom zabilježene su povišene razine ukupnog kolesterola u serumu (vidjeti dio 4.4). Potrebno je odrediti profil lipida prije početka liječenja nilotinibom, procijeniti ga u 3. i 6. mjesecu nakon početka terapije te najmanje jedanput godišnje tijekom kronične terapije.

Uz liječenje nilotinibom zabilježene su povišene razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4). Potrebno je

ocijeniti razine glukoze u krvi prije početka liječenja nilotinibom te ih pratiti tijekom liječenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost nilotiniba ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi u dobi od 2 do manje od 18 godina (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Nema iskustva u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine ili u pedijatrijskih bolesnika s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom u ubrzanj fazi ili blastičnoj krizi. Nema podataka u novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina, a podaci su ograničeni za pedijatrijske bolesnike mlađe od 6 godina s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib.

Način primjene

Nilotinib Accord treba uzimati dva puta na dan u razmaku od približno 12 sati i ne smije se uzimati s hranom. Tvrdje kapsule se trebaju uzimati s vodom i progutati cijele. Hrana se ne smije uzimati 2 sata prije uzimanja doze te se ne smije uzimati najmanje jedan sat nakon uzimanja doze.

Bolesnici koji ne mogu progutati tvrde kapsule mogu pomiješati sadržaj svake tvrde kapsule u jednoj čajnoj žličici kaše od jabuke (jabučnog pirea) i odmah ju uzeti. Ne smije se uzeti više od jedne čajne žličice kaše od jabuke niti bilo koja druga hrana osim kaše od jabuke (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

Liječenje nilotinibom je povezano s trombocitopenijom, neutropenijom i anemijom (Opći kriteriji toksičnosti 3. i 4. stupnja Nacionalnog instituta za rak - *National Cancer Institute*). Učestalost pojavljivanja je veća u bolesnika s KML-om s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib, posebno u bolesnika s KML-om u ubrzanj fazi. Kompletnu krvnu sliku treba kontrolirati svaka dva tjedna tijekom prva 2 mjeseca te zatim jednom mjesečno ili kada je klinički indicirano. Mijelosupresija je u pravilu reverzibilna i najčešće se može riješiti privremenim prestankom primjene ili smanjenjem doze nilotiniba (vidjeti dio 4.2).

Produženje QT intervala

Pokazalo se da nilotinib, ovisno o koncentraciji, produžava repolarizaciju srčanih klijetki što se očituje produženim QT intervalom na standardnom EKG-u u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika.

U ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi koji su primali 300 mg nilotiniba dva puta na dan, promjena srednjeg prosječnog vremena QTcF intervala u stanju dinamičke ravnoteže bila je 6 msek u odnosu na početnu vrijednost. Niti jedan bolesnik nije imao QTcF > 480 msek. Nisu zapažene epizode *torsade de pointes*.

U ispitivanju faze II u bolesnika s KML-om u kroničnoj i ubrzanj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib, a koji su primali 400 mg nilotiniba dva puta na dan, promjene u srednjem prosječnom vremenu QTcF intervala u stanju dinamičke ravnoteže bile su 5, odnosno 8 msek u odnosu na početne vrijednosti. QTcF od > 500 msek opažen je u <1% ovih bolesnika. Nisu zapažene epizode *torsade de pointes* u kliničkim ispitivanjima.

U ispitivanju zdravih dobrovoljaca u kojih je izloženost bila usporediva s izloženošću u bolesnika, vremenski uprosječena srednja vrijednost placebo-oduzete QTcF promjene u odnosu na početnu vrijednost bio je 7 msek (CI ± 4 msek). Niti jedan ispitanik nije imao QTcF > 450 msek. Osim toga, nisu bile zamijećene klinički značajne aritmije tijekom trajanja ispitivanja. Osobito nisu zapažene epizode *torsade de pointes* (prolazne ili trajne).

Značajno produženje QT intervala može se pojaviti ako se nilotinib primjenjuje na neodgovarajući način zajedno sa snažnim CYP3A4 inhibitorima i/ili lijekovima za koje se zna da produžuju QT interval i/ili s hranom (vidjeti dio 4.5). Hipokalijemija i hipomagnezijemija mogu također pojačati ovaj učinak. Produženje QT intervala može povećati rizik od smrtnog ishoda.

Nilotinib se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s produženim QT intervalom ili sa značajnim rizikom od njegova razvoja, kao što su oni:

- s prirođenim sindromom produženog QT intervala.
- s nekontroliranim ili ozbiljnim srčanim bolestima, uključujući nedavni infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, nestabilnu anginu ili klinički značajnu bradikardiju.
- koji uzimaju antiaritmike ili druge tvari koje dovode do produženja QT intervala.

Savjetuje se pažljivo praćenje utjecaja na QT interval te se preporučuje učiniti bazični EKG prije početka liječenja nilotinibom, kao i kada je klinički indicirano. Hipokalijemija ili hipomagnezijemija moraju se korigirati prije primjene nilotiniba i trebaju se periodički pratiti tijekom liječenja.

Iznenadna smrt

Rijetki slučajevi (0,1 do 1%) iznenadnih smrti bili su prijavljeni u bolesnika s KML-om u kroničnoj ili ubrzanj fazi u kojih se razvila rezistencija ili intolerancija na imatinib koji su u povijesti bolesti imali srčanu bolest ili značajne srčane čimbenike rizika. Često se radilo o bolesnicima koji su uz osnovnu malignu bolest imali značajan komorbiditet te konkomitantnu terapiju. Jedan od mogućih uzroka iznenadne smrti su i smetnje repolarizacije ventrikula. U ispitivanju faze III u novodijagnosticiranih bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi nisu bili prijavljeni slučajevi iznenadne smrti.

Zadržavanje tekućine i edem

Teški oblici zadržavanja tekućine povezani s primjenom lijeka kao što su pleuralni izljev, plućni edem i perikardijalni izljev bili su manje često (0,1 do 1%) uočeni u ispitivanju faze III na bolesnicima s novodijagnosticiranim KML-om. Slični su događaji bili uočeni u izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet. Neočekivani, brzi porast tjelesne težine treba pažljivo istražiti. Ako se pojave znakovi teškog oblika zadržavanja tekućine tijekom liječenja nilotinibom, potrebno je ocijeniti etiologiju i bolesnike liječiti sukladno tome (vidjeti dio 4.2 za upute o zbrinjavanju nehematoloških toksičnosti).

Kardiovaskularni događaji

Kardiovaskularni događaji bili su zabilježeni u randomiziranom ispitivanju faze III na bolesnicima s novodijagnosticiranim KML-om i uočeni u izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet. U ovom kliničkom ispitivanju s medijanom vremena na terapiji od 60,5 mjeseci, kardiovaskularni događaji 3.-4. stupnja uključivali su okluzivnu bolest perifernih arterija (1,4% uz 300 mg i 1,1% uz 400 mg nilotiniba dvaput na dan), ishemijsku bolest srca (2,2% uz 300 mg i 6,1% uz 400 mg nilotiniba dvaput na dan) te ishemijske cerebrovaskularne događaje (1,1% uz 300 mg i 2,2% uz 400 mg nilotiniba dvaput na dan). Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako primijete akutne znakove ili simptome kardiovaskularnih događaja. Potrebno je ocijeniti kardiovaskularni status bolesnika i pratiti čimbenike kardiovaskularnog rizika te ih aktivno zbrinjavati tijekom terapije nilotinibom u skladu sa standardnim smjernicama. Za zbrinjavanje čimbenika kardiovaskularnog rizika treba propisati odgovarajuću terapiju (vidjeti dio 4.2 za upute o zbrinjavanju nehematoloških toksičnosti).

Ponovna aktivacija hepatitisa B

U bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda.

Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja nilotinibom. Prije početka

liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) te za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tijekom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje hepatitisa B. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje nilotinibom potrebno je pozorno nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

Posebno praćenje odraslih bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi koji su postigli održani duboki molekularni odgovor

Ispunjavanje uvjeta za prekid liječenja

Podobni bolesnici za koje je potvrđeno da eksprimiraju tipične BCR-ABL transkripcije, e13a2/b2a2 ili e14a2/b3a2, mogu se uzeti u obzir za prekid liječenja. Bolesnici moraju imati tipične BCR-ABL transkripcije kako bi bila moguća kvantifikacija BCR-ABL, ocjenjivanje dubine molekularnog odgovora i utvrđivanje mogućeg gubitka molekularne remisije nakon prekida liječenja nilotinibom.

Praćenje bolesnika koji su prekinuli terapiju

Učestalo praćenje razina BCR-ABL transkripcija u bolesnika podobnih za prekid liječenja mora se obaviti kvantitativnim dijagnostičkim testom validiranim za mjerenje razina molekularnog odgovora s osjetljivošću od najmanje MR4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\% \text{ IS}$). Razine BCR-ABL transkripcija moraju se ocijeniti prije i za vrijeme prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Gubitak velikog molekularnog odgovora ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\% \text{ IS}$) u bolesnika s KML-om koji su primali nilotinib kao prvu ili drugu liniju terapije ili potvrđeni gubitak MR4 (dva uzastopna mjerenja u razmaku od najmanje 4 tjedna koja pokazuju gubitak MR4 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$)) u bolesnika s KML-om koji su primali nilotinib kao drugu liniju terapije potaknut će ponovno započinjanje liječenja u roku od 4 tjedna od trenutka saznanja o gubitku remisije. Tijekom faze bez liječenja može se dogoditi molekularni relaps, a podaci o dugoročnom ishodu još nisu dostupni. Stoga je presudno obavljati učestalo praćenje razina BCR-ABL transkripcija i kompletne krvne slike s diferencijalnom krvnom slikom kako bi se otkrio mogući gubitak remisije (vidjeti dio 4.2). U bolesnika koji nisu postigli MMR tri mjeseca nakon ponovnog započinjanja liječenja potrebno je obaviti testiranje na mutaciju kinazne domene BCR-ABL.

Laboratorijske pretrage i praćenje

Lipidi u krvi

U ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om 1,1% bolesnika liječenih s 400 mg nilotiniba dva puta na dan imalo je povišenja ukupnog kolesterola 3.- 4. stupnja; međutim, povišenja 3.- 4. stupnja nisu bila zabilježena u skupini koja je primala dozu od 300 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se odrediti profil lipida prije početka liječenja nilotinibom, procijeniti ga u 3. i 6. mjesecu nakon početka terapije te najmanje jedanput godišnje tijekom kronične terapije (vidjeti dio 4.2). Ako je potreban inhibitor HMG-CoA reduktaze (lijek za snižavanje lipida), vidjeti dio 4.5 prije početka liječenja budući da se određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze također metaboliziraju putem CYP3A4.

Glukoza u krvi

U ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om 6,9% bolesnika liječenih s 400 mg nilotiniba dva puta na dan, odnosno 7,2% bolesnika liječenih s 300 mg nilotiniba dva puta na dan imalo je povišenja glukoze u krvi 3.- 4. stupnja. Preporučuje se ocijeniti razine glukoze u krvi prije početka liječenja nilotinibom te ih pratiti tijekom liječenja, prema kliničkoj indikaciji (vidjeti dio 4.2). Ako nalazi pretraga opravdavaju terapiju, liječnici trebaju slijediti svoje lokalne standarde prakse i smjernice za liječenje.

Interakcije s drugim lijekovima

Treba izbjegavati primjenu nilotiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (kao što su između ostalih ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, ritonavir). Ako je potrebno liječenje bilo kojim od ovih lijekova, preporučuje se prekinuti primjenu nilotiniba ako je moguće (vidjeti dio 4.5). Ako se ne može privremeno prekinuti liječenje, potrebno je pažljivo pratiti svakog pojedinog bolesnika zbog mogućeg produženja QT intervala (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.2).

Istodobna primjena nilotiniba s lijekovima koji snažno induciraju CYP3A4 (npr. fenitoin, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital i gospina trava) može smanjiti izloženost nilotinibu do klinički značajnih razmjera. Radi toga u bolesnika koji primaju nilotinib treba primijeniti drugi lijek s manjim potencijalom indukcije CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Učinak hrane

Bioraspoloživost nilotiniba povećava se uzimanjem hrane. Nilotinib se ne smije uzimati zajedno s hranom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5), nego 2 sata nakon obroka. Hranu ne treba uzimati najmanje jedan sat nakon uzimanja doze. Treba izbjegavati sok od grejpa i drugu hranu za koju se zna da inhibira CYP3A4.

Bolesnici koji ne mogu progutati tvrde kapsule mogu pomiješati sadržaj svake tvrde kapsule u jednoj čajnoj žličici kaše od jabuke i odmah ju uzeti. Ne smije se uzeti više od jedne čajne žličice kaše od jabuke niti bilo koja druga hrana osim kaše od jabuke (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Oštećenje jetre ima skroman učinak na farmakokinetiku nilotiniba. Jednokratno primijenjena doza od 200 mg nilotiniba dovela je do povećanja AUC-a od 35% u ispitanika s blagim, 35% u ispitanika s umjerenim i 19% u ispitanika s teškim oštećenjem jetre u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Predviđeni C_{max} nilotiniba u stanju dinamičke ravnoteže pokazao je povećanje od 29%, 18%, odnosno 22%. Bolesnici s vrijednostima alanin transaminaze (ALT) i/ili aspartat transaminaze (AST) $> 2,5$ (ili > 5 ako je povezano s bolešću) i/ili ukupnog bilirubina $> 1,5$ puta većim od gornje granice referentnog raspona bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Metabolizam nilotiniba većim se dijelom odvija preko jetre. Bolesnici s oštećenjem jetre mogu, stoga, biti jače izloženi djelovanju nilotiniba te je pri njihovom liječenju potreban oprez (vidjeti dio 4.2).

Serumska lipaza

Opaženo je povećanje vrijednosti serumske lipaze. Oprez je potreban u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi. U slučaju kada su povišenja serumske lipaze praćena abdominalnim simptomima, terapiju nilotiniba treba prekinuti i napraviti odgovarajuće pretrage kako bi se isključio pankreatitis.

Potpuna gastrektomija

Bioraspoloživost nilotiniba mogla bi biti smanjena u bolesnika s potpunom gastrektomijom (vidjeti dio 5.2). Potrebno je razmotriti češće praćenje ovih bolesnika.

Sindrom lize tumora

Zbog mogućeg nastanka sindroma lize tumora preporučuje se korekcija klinički značajne dehidracije i liječenje visokih razina mokraćne kiseline prije početka liječenja nilotinibom (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Laktoza (u obliku hidrata) (za 50 mg, 150 mg i 200 mg)

Nilotinib Accord tvrde kapsule sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem

nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Kalij (za 50 mg, 150 mg i 200 mg)

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine kalija.

Natrij (za 200 mg)

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

Bojilo allura red AC (za 200 mg)

Ovaj lijek sadrži bojilo *allura red AC*, koje može izazvati alergijske reakcije.

Pedijatrijska populacija

Laboratorijske abnormalnosti blagih do umjerenih prolaznih povećanja vrijednosti aminotransferaza i ukupnog bilirubina opažene su u djece s većom učestalošću nego u odraslih, ukazujući na povišeni rizik hepatotoksičnosti u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti jetrenu funkciju (razine bilirubina i jetrenih transaminaza) svaki mjesec ili prema kliničkim indikacijama. Povećanja vrijednosti bilirubina i jetrenih transaminaza treba zbrinjavati privremenim ukidanjem nilotiniba, smanjenjem doze i/ili obustavom primjene nilotiniba (vidjeti dio 4.2). U ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s KML-om, u bolesnika liječenih nilotinibom bio je zabilježen zastoj u rastu (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se pažljivo praćenje rasta u pedijatrijskih bolesnika koji se liječe nilotinibom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nilotinib se može primijeniti u kombinaciji s hematopoetskim faktorima rasta kao što su eritropoetin ili faktor stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF) ako je klinički indicirano. Može se primijeniti s hidroksiurejom ili anagrelidom ako je klinički indicirano.

Nilotinib se pretežno metabolizira u jetri pri čemu se očekuje da CYP3A4 daje glavni doprinos oksidativnom metabolizmu. Nilotinib je također supstrat za P-glikoprotein (P-gp), efluks pumpu za mnoge lijekove. Radi toga, na apsorpciju i posljedičnu eliminaciju sistemski apsorbiranog nilotiniba mogu utjecati tvari koje djeluju na CYP3A4 i/ili P-gp.

Tvari koje mogu povećati koncentraciju nilotiniba u serumu

Istodobna primjena nilotiniba s imatinibom (supstrat i moderator P-gp i CYP3A4) imala je blagi inhibitorski učinak na CYP3A4 i/ili P-gp. AUC imatiniba je bio povećan za 18% do 39%, a AUC nilotiniba je bio povećan za 18% do 40%. Nije vjerojatno da su ove promjene klinički značajne.

Izloženost nilotinibu u zdravih ispitanika bila je 3 puta veća pri istodobnoj primjeni snažnog inhibitora CYP3A4 ketokonazola. Istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP3A4 uključujući ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, klaritromicin i telitromicin se treba izbjegavati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Povećana izloženost nilotinibu može se također očekivati s umjerenim inhibitorima CYP3A4. Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu lijekova koji ne inhibiraju CYP3A4 ili ga minimalno inhibiraju.

Tvari koje mogu smanjiti koncentraciju nilotiniba u serumu

Rifampicin, snažni induktor CYP3A4, snižava C_{max} nilotiniba za 64% i umanjuje AUC nilotiniba za 80%. Rifampicin i nilotinib se ne smiju istodobno koristiti.

Istodobna primjena drugih lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i gospina trava) vjerojatno će smanjiti izloženost nilotinibu do klinički značajnih razmjera. U bolesnika

u kojih je indicirana primjena induktora CYP3A4 treba primijeniti druge lijekove koji imaju manji potencijal indukcije enzima.

Topljivost nilotiniba ovisna je o pH, uz nižu topljivost pri višem pH. U zdravih ispitanika koji su primali esomeprazol u dozi od 40 mg jedanput na dan tijekom 5 dana, želučani pH je bio značajno povećan, ali je apsorpcija nilotiniba bila umjereno snižena (27% sniženje u C_{max} i 34% sniženje $AUC_{0-\infty}$). Nilotinib se može istodobno koristiti s esomeprazolom ili drugim inhibitorima protonske pumpe ako je potrebno.

U ispitivanju provedenom na zdravim ispitanicima nije opažena značajna promjena u farmakokinetici nilotiniba prilikom primjene jednokratne doze od 400 mg nilotiniba 10 sati nakon i 2 sata prije primjene famotidina. Stoga, kada je potrebna istodobna terapija blokatorima H₂ receptora, primjena je moguća oko 10 sati prije i oko 2 sata nakon uzimanja doze nilotiniba.

U istome, prethodno spomenutom ispitivanju primjena antacida (aluminij hidroksid/magnezij hidroksid/simetikon) 2 sata prije ili poslije jednokratne doze od 400 mg nilotiniba također nije promijenila farmakokinetiku nilotiniba. Stoga se, ako je potrebno, antacid može primijeniti oko 2 sata prije ili oko 2 sata nakon doze nilotiniba.

Tvari čije bi koncentracije u serumu nilotinib mogao promijeniti

In vitro je nilotinib relativno snažan inhibitor CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i UGT1A1, uz najnižu K_i vrijednost za CYP2C9 ($K_i=0,13$ mikroM).

Ispitivanje jednokratne doze interakcije lijekova u zdravih dobrovoljaca s 25 mg varfarina, osjetljivog CYP2C9 supstrata, i 800 mg nilotiniba nije dovelo do promjena farmakokinetičkih parametara varfarina ili farmakodinamike varfarina mjerene kao protrombinsko vrijeme (PV) i međunarodni normalizirani omjer (INR – engl. *international normalised ratio*). Nema podataka u stanju dinamičke ravnoteže. Ovo ispitivanje ukazuje da je značajna interakcija između nilotiniba i varfarina manje vjerojatna do doze od 25 mg varfarina. Zbog nedostatka podataka u stanju dinamičke ravnoteže, preporučuje se nadzor farmakodinamičkih parametara varfarina (INR ili PV) nakon početka terapije nilotinibom (najmanje tijekom prva 2 tjedna).

U bolesnika s KML-om, nilotinib primijenjen u dozi od 400 mg dvaput na dan tijekom 12 dana povećao je sistemska izloženost (AUC i C_{max}) peroralnom midazolamu (supstratu CYP3A4) 2,6 puta, odnosno 2,0 puta. Nilotinib je umjereni CYP3A4 inhibitor. Kao rezultat toga, sistemska izloženost drugim lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze) može biti povećana kada se primjenjuju istodobno s nilotinibom. Moglo bi biti potrebno odgovarajuće praćenje i prilagođavanje doze lijekova koji su supstrati CYP3A4 i imaju uzak terapijski indeks (uključujući, između ostalih, alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, sirolimus i takrolimus) kada se primjenjuju istodobno s nilotinibom.

Kombinacija nilotiniba s tim statinima koji se uglavnom eliminiraju pomoću CYP3A4, može povećati mogućnost pojavljivanja statinom inducirane miopatije, uključujući rabdomiolizu.

Antiaritmici i druge tvari koje mogu produžiti QT interval

Nilotinib se treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju ili mogu razviti produženi QT interval, uključujući one bolesnike koji uzimaju antiaritmike, kao što su amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin i sotalol ili ostale lijekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala, kao što su klorokin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon i moksifloksacin (vidjeti dio 4.4).

Interakcije s hranom

Hrana može povećati apsorpciju i bioraspoloživost nilotiniba, čime se postiže viša koncentracija u serumu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2). Potrebno je izbjegavati sok od grejpa i drugu hranu za koju se zna da inhibira CYP3A4.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja nilotinibom i do dva tjedna nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni nilotiniba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nilotinib se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje nilotinibom. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnica se mora obavijestiti o mogućem riziku za fetus.

Ako žena liječena nilotinibom razmatra trudnoću, može se uzeti u obzir prekid liječenja temeljem kriterija koji trebaju biti ispunjeni za prekid liječenja kako je opisano u dijelovima 4.2 i 4.4. Postoje ograničeni podaci o trudnoćama u bolesnica tijekom pokušaja ostvarivanja remisije bez liječenja (engl. *treatment-free remission*, TFR). Ako je planirana trudnoća tijekom TFR faze, bolesnica se mora obavijestiti o mogućoj potrebi za ponovnim započinjanjem liječenja nilotinibom tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nilotinib u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazali su da se nilotinib izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). S obzirom da se ne može isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad, žene ne smiju dojiti tijekom liječenja nilotinibom i tijekom 2 tjedna nakon posljednje doze.

Plodnost

Ispitivanja u životinja nisu pokazala učinak na plodnost muških i ženskih štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nilotinib Accord ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, preporučuje se da bolesnici s omaglicom, umorom, poremećajima vida ili drugim nuspojavama koje mogu utjecati na sposobnost sigurnog upravljanja vozilom ili rada sa strojevima prestanu s tim aktivnostima sve dok traju nuspojave (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil se temelji na skupnim podacima od 3422 bolesnika liječenih nilotinibom u 13 kliničkih ispitivanja u odobrenim indikacijama: odrasli i pedijatrijski bolesnici s novodijagnosticiranom kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi (5 kliničkih ispitivanja s 2414 bolesnika), odrasli bolesnici u kroničnoj fazi i ubrzanoj fazi KML-a s pozitivnim Philadelphia kromosomom s rezistencijom ili intolerancijom na prethodno liječenje, uključujući imatinib (6 kliničkih ispitivanja s 939 bolesnika) i pedijatrijski bolesnici u kroničnoj fazi KML-a s pozitivnim Philadelphia kromosomom s rezistencijom na prethodno liječenje ili nepodnošenjem prethodnog liječenja, uključujući imatinib (2 klinička ispitivanja

sa 69 bolesnika). Ovi skupni podaci predstavljaju 9039,34 bolesnik-godina izloženosti. Sigurnosni profil nilotiniba je konzistentan među indikacijama.

Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 15\%$) iz skupnih podataka ispitivanja sigurnosti su bile: osip (26,4%), infekcija gornjeg dišnog sustava (uključujući faringitis, nazofaringitis, rinitis) (24,8%), glavobolja (21,9%), hiperbilirubinemija (uključujući povišenje bilirubina u krvi) (18,6%), artralgiya (15,8%), umor (15,4%), mučnina (16,8%), pruritus (16,7%) i trombocitopenija (16,4%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i izvješća dobivenih nakon stavljanja lijeka u promet (tablica 3) su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $<1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $<1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$); vrlo rijetko ($<1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3 Nuspojave

Infekcije i infestacije	
Vrlo često:	Infekcija gornjeg dišnog sustava (uključujući faringitis, nazofaringitis, rinitis)
Često:	Folikulitis, bronhitis, kandidijaza (uključujući oralnu kandidijazu), pneumonija, gastroenteritis, infekcija mokraćnog sustava
Manje često:	Infekcija s virusom herpesa, analni apsces, kandidijaza (infekcija kandidom), furunkul, sepsa, supkutani apsces, tinea pedis
Rijetko:	Ponovna aktivacija hepatitisa B
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Manje često:	Kožni papilom
Rijetko:	Oralni papilom, paraproteinemija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često:	Anemija, trombocitopenija
Često:	Leukopenija, leukocitoza, neutropenija, trombocitemija
Manje često:	Eozinofilija, febrilna neutropenija, limfopenija, pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često:	Preosjetljivost
Endokrini poremećaji	
Vrlo često:	Usporenje rasta
Često:	Hipotireoza
Manje često:	Hipertireoza
Rijetko:	Sekundarni hiperparatireoidizam, tireoiditis
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često:	Neravnoteža elektrolita (uključujući hipomagnezijemiju, hiperkalijemiju, hipokalijemiju, hiponatrijemiju, hipokalcijemiju, hiperkalcijemiju, hiperfosfatemiju), dijabetes mellitus, hiperglikemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, smanjen apetit, giht, hiperuricemija, hipofosfatemija (uključujući sniženje fosfora u krvi)
Manje često:	Dehidracija, povećan apetit, dislipidemija, hipoglikemija
Rijetko:	Poremećaj apetita, sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Depresija, nesanica, anksioznost
Manje često:	Amnezija, konfuzno stanje, dezorijentiranost
Rijetko:	Disforija

Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	Glavobolja
Često:	Omaglica, hipoestezija, parestezija, migrena
Manje često:	Cerebrovaskularni inzult, intrakranijalno/cerebralno krvarenje, ishemijski moždani udar, prolazni ishemijski napadaj, cerebralni infarkt, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), tremor, poremećaj pažnje, hiperestezija, disestezija, letargija, periferna neuropatija, sindrom nemirnih nogu, paraliza lica
Rijetko:	Stenoza bazilarne arterije, edem mozga, upala očnog živca
Poremećaji oka	
Često:	Konjunktivitis, suho oko (uključujući kseroftalmiju), iritacija oka, hiperemija (bjeloočnice, konjunktive, oka), zamagljen vid
Manje često:	Oštećenje vida, krvarenje konjunktive, smanjena vidna oštrina, edem kapka, blefaritis, fotopsija, alergijski konjunktivitis, diplopija, krvarenje u oku, bol u oku, svrbež oka, oticanje oka, bolest površine oka, periorbitalni edem, fotofobija
Rijetko:	Korioretinopatija, edem papile
Poremećaji uha i labirinta	
Često:	Vrtoglavica, bol u uhu, tinitus
Manje često:	Oslabljen sluh (hipoakuzija)
Srčani poremećaji	
Često:	Angina pectoris, aritmija (uključujući atrioventrikularni blok, treperenje srca, ventrikularne ekstrasistole, tahikardiju, fibrilaciju atrijske, bradikardiju), palpitacije, produžen QT interval u elektrokardiogramu, bolest koronarnih arterija
Manje često:	Infarkt miokarda, šum na srcu, perikardijalni izljev, zatajenje srca, dijastolična disfunkcija, blok lijeve grane snopa, perikarditis
Rijetko:	Cijanoza, smanjenje ejekeijske frakcije
Nepoznato:	Disfunkcija ventrikula
Krvožilni poremećaji	
Često:	Hipertenzija, navale crvenila, okluzivna bolest perifernih arterija
Manje često:	Hipertenzivna kriza, intermitentna klaudikacija, stenoza periferne arterije, hematoma, arterioskleroza, hipotenzija, tromboza
Rijetko:	Hemoragijski šok
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često:	Kašalj
Često:	Dispneja, dispneja u naporu, epistaksa, bol u usnoj šupljini i ždrijelu
Manje često:	Edem pluća, pleuralni izljev, intersticijska plućna bolest, pleuralna bol, pleuritis, iritacija grla, disfonija, plućna hipertenzija, piskanje pri disanju
Rijetko:	Bol u ždrijelu i grkljanu
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	Mučnina, bol u gornjem dijelu abdomena, konstipacija, proljev, povraćanje
Često:	Pankreatitis, nelagoda u abdomenu, distenzija abdomena, flatulencija, bol u abdomenu, dispepsija, gastritis, gastroezofagealni refluks, hemoroidi, stomatitis
Manje često:	Krvarenje u probavnom sustavu, melena, ulceracije u ustima, bol u jednjaku, suha usta, osjetljivost zuba (hiperestezija zuba), disgeuzija, enterokolitis, želučani ulkus, gingivitis, hiatalna hernija, rektalno krvarenje
Rijetko:	Perforacija ulkusa probavnog sustava, hematemeza, ulkus jednjaka, ulcerozna upala jednjaka, retroperitonealno krvarenje, subileus

Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo često:	Hiperbilirubinemija (uključujući povišenje bilirubina u krvi)
Često:	Poremećaj funkcije jetre
Manje često:	Hepatotoksičnost, toksični hepatitis, žutica, kolestaza, hepatomegalija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	Osip, pruritus, alopecija
Često:	Noćno znojenje, ekcem, urtikarija, hiperhidroza, kontuzija, akne, dermatitis (uključujući alergijski, ekfolijativni i akneiformni), suha koža, eritem
Manje često:	Ekfolijativni osip, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, kožna bol, ekhimoza, oticanje lica, mjehurići, kožne ciste, nodozni eritem, hiperkeratoza, petehije, fotoosjetljivost, psorijaza, promjena boje kože, ekfolijacija kože, hiperpigmentacija kože, hipertrofija kože, ulkus kože
Rijetko:	Multiformni eritem, palmarnoplantarni eritrodisestezijski sindrom, hiperplazija žlijezda lojnica, atrofija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često:	Mialgija, artralgija, bol u leđima, bol u udovima
Često:	Mišićno koštana bol u prsištu, mišićno koštana bol, bol u vratu, slabost mišića, mišićni spazam, bol u kostima
Manje često:	Mišićno koštana ukočenost, oticanje zglobova, artritis, bol u slabinama
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	Polakizurija, dizurija
Manje često:	Pojačan nagon na mokrenje, nokturija, kromaturija, hematurija, zatajenje bubrega, urinarna inkontinencija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često:	Eretilna disfunkcija, menoragija
Manje često:	Bol u dojka, ginekomastija, oticanje bradavica
Rijetko:	Induracija dojki
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	Umor, vrućica
Često:	Bol u prsištu (uključujući nekardiološku bol u prsištu), bol, nelagoda u prsištu, malaksalost, astenija i periferni edem, zimica, bolest nalik gripi
Manje često:	Edem lica, gravitacijski edem, osjećaj promjene tjelesne temperature (uključujući osjećaj vrućine i osjećaj hladnoće), lokalizirani edem
Rijetko:	Iznenadna smrt
Pretrage	
Vrlo često:	Povišenje alanin aminotransferaze, povišenje lipaze
Često:	Sniženje hemoglobina, povišenje amilaza u krvi, povišenje aspartat aminotransferaze, povišenje alkalne fosfataze u krvi, povišenje gama glutamiltransferaze, povišenje kreatinin fosfokinaze u krvi, pad tjelesne težine, porast tjelesne težine, povišenje kreatinina, povišenje ukupnog kolesterola
Manje često:	Povišenje laktat dehidrogenaze u krvi, povišenje ureje u krvi, povišenje nekonjugiranog bilirubina u krvi, povišenje paratireoidnog hormona u krvi, povišenje triglicerida u krvi, sniženje globulina, povišenje lipoproteinskog kolesterola (uključujući onaj niske i visoke gustoće), povišenje troponina
Rijetko:	Sniženje glukoze u krvi, sniženje inzulina u krvi, povišenje inzulina u krvi, sniženje C-peptida inzulina

Napomena: Nisu sve nuspojave zabilježene u pedijatrijskim ispitivanjima.

Opis odabranih nuspojava

Iznenadna smrt

Rijetki slučajevi (0,1 do 1%) iznenadne smrti bili su prijavljeni u kliničkim ispitivanjima s nilotinibom i/ili u programima milosrdne primjene lijeka u bolesnika s KML-om u kroničnoj ili ubrzanoj fazi s

rezistencijom ili intolerancijom na imatinib, a koji su u anamnezi imali srčanu bolest ili značajne srčane čimbenike rizika (vidjeti dio 4.4).

Ponovna aktivacija hepatitisa B

Ponovna aktivacija hepatitisa B zabilježena je u vezi s inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost nilotiniba u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do <18 godina) s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi (n=58) istraživana je u jednom glavnom ispitivanju tijekom razdoblja od 60 mjeseci (vidjeti dio 5.1). U pedijatrijskih bolesnika učestalost, vrsta i težina opaženih nuspojava uglavnom su bile u skladu s onima opaženima kod odraslih, uz iznimku hiperbilirubinemije/povišenja bilirubina u krvi (3./4. stupnja: 10,3%) i povećane vrijednosti transaminaza (AST 3./4. stupnja: 1,7%, ALT 3./4. stupnja: 12,1%) koje su bile zabilježene s većom učestalošću nego kod odraslih bolesnika. Potrebno je pratiti razine bilirubina i jetrene transaminaze tijekom liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Zastoj u rastu u pedijatrijskoj populaciji

U ispitivanju provedenom u pedijatrijskoj populaciji s KML-om, s medijanom izloženosti od 51,9 mjeseci u novodijagnosticiranih bolesnika i 59,9 mjeseci u bolesnika rezistentnih na imatinib/dasatinib ili bolesnika intolerantnih na imatinib s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi, uspoređivanje rasta (veće od barem dvije glavne percentilne linije od početne vrijednosti) uočeno je u osam bolesnika: u pet (8,6%) bilo je više od dvije glavne percentilne linije od početne vrijednosti i u tri (5,2%) bilo je više od tri glavne percentilne linije od početne vrijednosti. Događaji povezani sa zastojem u rastu prijavljeni su u 3 bolesnika (5,2%). Preporučuje se pažljivo praćenje rasta u pedijatrijskih bolesnika koji se liječe nilotinibom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su izolirani slučajevi namjernog predoziranja nilotinibom u kojima je bio progutan nepoznati broj tvrdih kapsula nilotiniba u kombinaciji s alkoholom i drugim lijekovima. Događaji su uključivali neutropeniju, povraćanje i pospanost. Nisu bile prijavljene promjene EKG-a ili hepatotoksičnost. Ishod navedenih slučajeva bio je oporavak.

U slučaju predoziranja, bolesnika treba pratiti i pružiti mu odgovarajuće suportivno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze, ATK oznaka: L01EA03.

Mehanizam djelovanja

Nilotinib je snažan inhibitor aktivnosti ABL tirozin kinaze BCR-ABL onkoproteina i u staničnim

linijama i u primarnim Philadelphia-kromosom pozitivnim leukemijskim stanicama. Nilotinib se s visokim afinitetom veže na ATP-vezno mjesto i snažno inhibira BCR-ABL divljeg tipa te zadržava djelovanje protiv 32/33 imatinib-rezistentnih mutiranih oblika BCR-ABL. Posljedično ovoj biokemijskoj aktivnosti, nilotinib selektivno inhibira proliferaciju i inducira apoptozu u staničnim linijama i u primarnim Philadelphia-kromosom pozitivnim leukemijskim stanicama bolesnika s KML-om. U mišjim modelima KML-a, nilotinib primijenjen peroralno kao samostalni agens smanjuje tumorsku masu i produžuje vrijeme preživljavanja.

Farmakodinamički učinci

Nilotinib ima mali ili nikakav učinak na većinu ispitivanih protein kinaza, uključujući Src, osim na PDGF, Kit i Ephrin receptor kinaze, koje inhibira u koncentracijama unutar raspona koji se postiže nakon peroralne primjene terapijskih doza preporučenih za liječenje KML-a (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4 Profil učinka nilotiniba na kinaze (IC₅₀ nM za fosforilaciju)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinička djelotvornost

Klinička ispitivanja u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi

Otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje faze III je provedeno kako bi se odredila djelotvornost nilotiniba u odnosu na imatinib u 846 odraslih bolesnika s citogenetski potvrđenim novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi s pozitivnim Philadelphia kromosomom. Bolesnicima je dijagnoza bila postavljena unutar šest mjeseci i nisu prethodno bili liječeni, uz izuzetak hidroksiureje i/ili anagrelida. Bolesnici su bili randomizirani u odnosu 1:1:1 za primjenu ili nilotiniba u dozi od 300 mg dva puta na dan (n=282), nilotiniba u dozi od 400 mg dva puta na dan (n=281) ili imatiniba u dozi od 400 mg jedanput na dan (n=283). Randomizacija je bila stratificirana po pokazatelju rizika prema Sokalu u vrijeme postavljanja dijagnoze.

Karakteristike na početku su bile dobro uravnotežene između tri skupine liječenja. Medijan dobi bio je 47 godina u obje skupine koje su primale nilotinib i 46 godina u skupini koja je primala imatinib, uz 12,8%, 10,0% i 12,4% bolesnika koji su imali ≥ 65 godina u skupini koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta na dan, 400 mg nilotiniba dva puta na dan, odnosno 400 mg imatiniba jedanput na dan. Bilo je nešto više muškaraca nego žena (56,0% u skupini koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta na dan, 62,3% u skupini koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta na dan i 55,8% u skupini koja je primala 400 mg imatiniba jedanput na dan). Više od 60% bolesnika su bili bijele rase, 25% svih bolesnika su bili azijskog porijekla.

Vrijeme analize primarnih podataka bilo je kada je svih 846 bolesnika završilo 12 mjeseci liječenja (ili su ga ranije prekinuli). Naknadne analize uključuju podatke kada su bolesnici završili 24, 36, 48, 60 i 72 mjeseci liječenja (ili su ga ranije prekinuli). Medijan vremena liječenja bio je otprilike 70 mjeseci u terapijskoj skupini s nilotinibom i 64 mjeseci u skupini s imatinibom. Medijan jačine stvarne doze bio je 593 mg/dan za 300 mg nilotiniba dva puta na dan, 772 mg/dan za 400 mg nilotiniba dva puta na dan i 400 mg/dan za 400 mg imatiniba jedanput na dan. Ovo ispitivanje je u tijeku.

Primarni ishod djelotvornosti bio je veliki molekularni odgovor (MMR – *engl. major molecular response*) u 12. mjesecu. MMR je bio određen kao $\leq 0,1\%$ Bcr-Abl/Abl% po međunarodnoj ljestvici izmjeren pomoću RQ-PCR, što odgovara ≥ 3 log sniženju Bcr-Abl transkripcije od standardizirane početne vrijednosti. Stopa MMR-a u 12. mjesecu je bila statistički značajno viša za 300 mg nilotiniba dva puta na dan u usporedbi s 400 mg imatiniba jedanput na dan (44,3% u odnosu na 22,3%, $p<0,0001$). Stopa MMR-a u 12. mjesecu je također bila statistički značajno viša za 400 mg nilotiniba dva puta na dan u usporedbi s 400 mg imatiniba jedanput na dan (42,7% u odnosu na 22,3%, $p<0,0001$).

Stope MMR-a u 3., 6., 9. i 12. mjesecu su bile 8,9%, 33,0%, 43,3% i 44,3% za 300 mg nilotiniba dva puta na dan, 5,0%, 29,5%, 38,1% i 42,7% za 400 mg nilotiniba dva puta na dan i 0,7%, 12,0%, 18,0% i 22,3% za 400 mg imatiniba jedanput na dan.

Stopa MMR-a u 12., 24., 36., 48., 60. i 72. mjesecu prikazana je u tablici 5.

Tablica 5 Stopa velikog molekularnog odgovora (MMR)

	Nilotinib 300 mg dva puta na dan n=282 (%)	Nilotinib 400 mg dva puta na dan n=281 (%)	Imatinib 400 mg jedanput na dan n=283 (%)
MMR u 12. mjesecu			
Odgovor (95% CI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR u 24. mjesecu			
Odgovor (95% CI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR u 36. mjesecu²			
Odgovor (95% CI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR u 48. mjesecu³			
Odgovor (95% CI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR u 60. mjesecu⁴			
Odgovor (95% CI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR u 72. mjesecu⁵			
Odgovor (95% CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ P-vrijednost na temelju Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testa za stopu odgovora (u odnosu na imatinib 400 mg) <0,0001

² Samo oni bolesnici koji su imali MMR u određenoj vremenskoj točki su uključeni kao osobe s odgovorom za tu vremensku točku. Kod ukupno 199 (35,2%) bolesnika nije bilo moguće ocijeniti MMR u 36. mjesecu (87 u skupini koja je primala nilotinib 300 mg dva puta na dan i 112 u skupini koja je primala imatinib) zbog nedostajućih/neocjenjivih PCR nalaza (n=17), atipičnih transkripcija na početku (n=7) ili prekida sudjelovanja prije isteka 36-mjesečne vremenske točke (n=175).

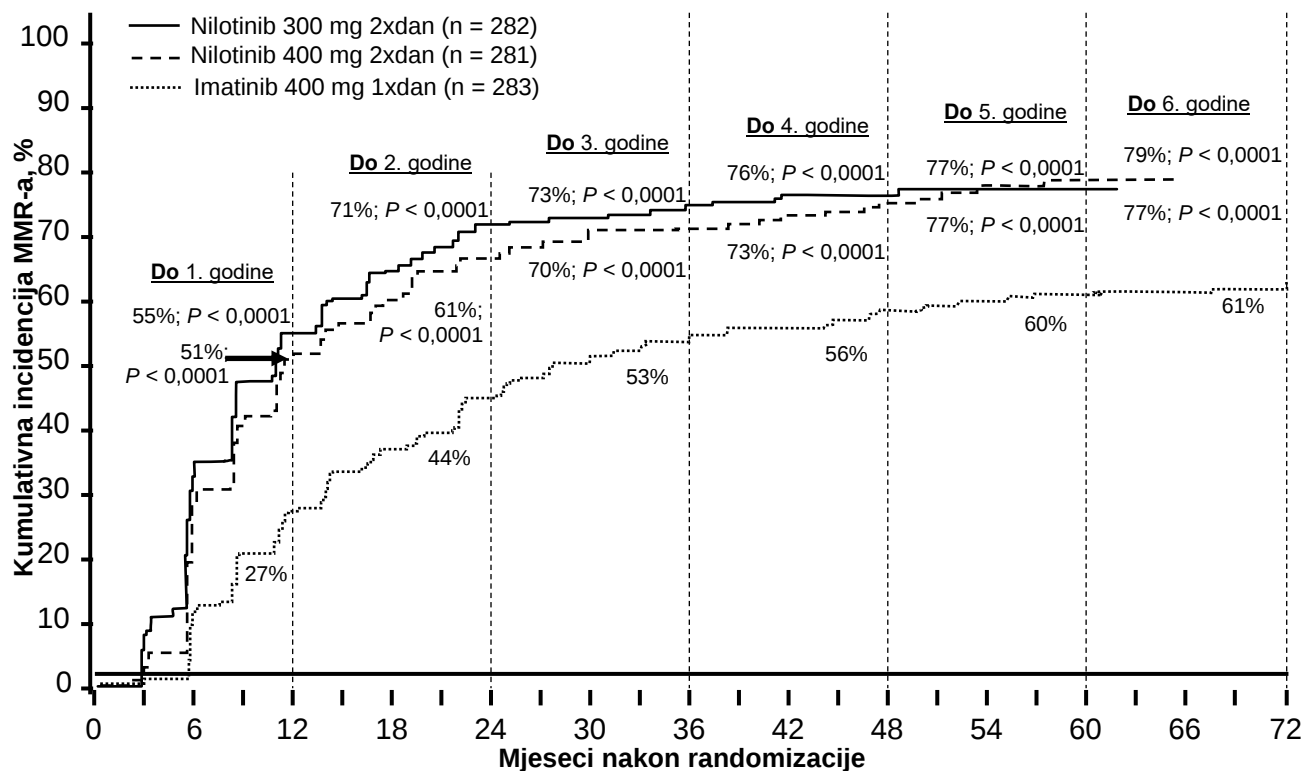
³ Samo oni bolesnici koji su imali MMR u određenoj vremenskoj točki uključeni su kao osobe s odgovorom za tu vremensku točku. Kod ukupno 305 (36,1%) bolesnika nije bilo moguće ocijeniti MMR u 48. mjesecu (98 u skupini koja je primala 300 mg dva puta na dan, 88 u skupini koja je primala 400 mg dva puta na dan i 119 u skupini koja je primala imatinib) zbog nedostajućih/neocjenjivih PCR nalaza (n=18), atipičnih transkripcija na početku (n=8) ili prekida sudjelovanja prije vremenske točke u 48. mjesecu (n=279).

⁴ Samo oni bolesnici koji su imali MMR u određenoj vremenskoj točki uključeni su kao osobe s odgovorom za tu vremensku točku. Kod ukupno 322 (38,1%) bolesnika nije bilo moguće ocijeniti MMR u 60. mjesecu (99 u skupini koja je primala nilotinib 300 mg dva puta na dan, 93 u skupini koja je primala nilotinib 400 mg dva puta na dan i 130 u skupini koja je primala imatinib) zbog nedostajućih/neocjenjivih PCR nalaza (n=9), atipičnih transkripcija na početku (n=8) ili prekida sudjelovanja prije vremenske točke u 60. mjesecu (n=305).

⁵ Samo oni bolesnici koji su imali MMR u određenoj vremenskoj točki uključeni su kao osobe s odgovorom za tu vremensku točku. Kod ukupno 395 (46,7%) bolesnika nije bilo moguće ocijeniti MMR u 72. mjesecu (130 u skupini koja je primala nilotinib 300 mg dva puta na dan, 110 u skupini koja je primala nilotinib 400 mg dva puta na dan i 155 u skupini koja je primala imatinib) zbog nedostajućih/neocjenjivih PCR nalaza (n=25), atipičnih transkripcija na početku (n=8) ili prekida sudjelovanja prije vremenske točke u 72. mjesecu (n=362).

Stope MMR-a prema različitim vremenskim točkama (uključujući bolesnike koji su postigli MMR u vrijeme ili prije spomenutih vremenskih točaka kao osobe s odgovorom) prikazane su u kumulativnoj incidenciji MMR-a (vidjeti Sliku 1).

Slika 1 Kumulativna incidencija MMR-a



Za sve rizične skupine prema Sokalu, stope MMR-a u svim su vremenskim točkama ostale dosljedno više u dvjema skupinama koje su primale nilotinib nego u skupini koja je primala imatinib.

U retrospektivnoj analizi 91% (234/258) bolesnika koji su primali nilotinib 300 mg dva puta na dan postiglo je razine BCR-ABL $\leq 10\%$ nakon 3 mjeseca liječenja, u usporedbi sa 67% (176/264) bolesnika koji su primali imatinib 400 mg jedanput na dan. Bolesnici s razinama BCR-ABL $\leq 10\%$ nakon 3 mjeseca liječenja imaju veće ukupno preživljavanje u 72. mjesecu u usporedbi s onima koji nisu postigli tu razinu molekularnog odgovora (94,5% u odnosu na 77,1% [$p=0,0005$]).

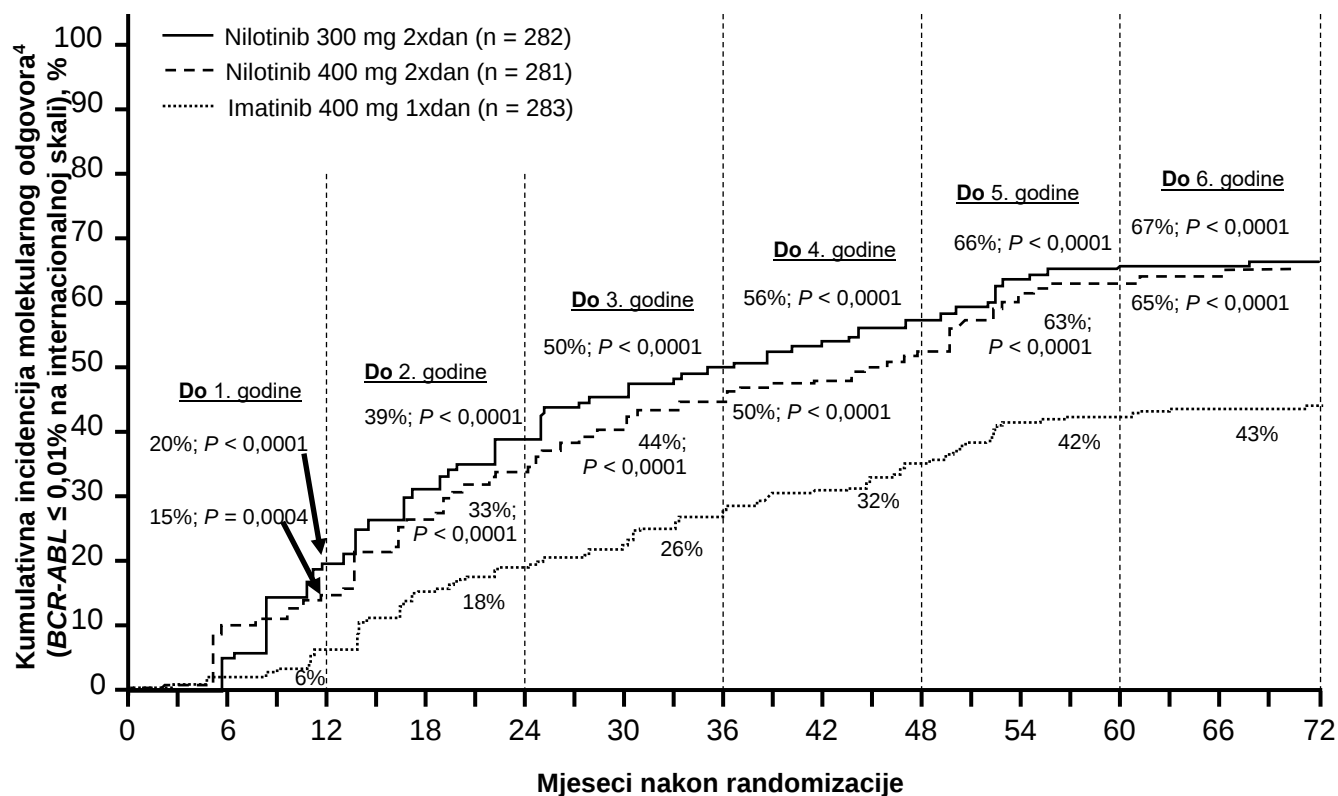
Na temelju Kaplan-Meierove analize vremena do prvog MMR-a vjerojatnost postizanja MMR-a u različitim vremenskim točkama bila je viša za nilotinib kako u dozi od 300 mg tako i u dozi od 400 mg dva puta na dan u usporedbi s imatinibom u dozi od 400 mg jedanput na dan (HR=2,17 i stratificirani log-rang $p<0,0001$ između 300 mg nilotiniba dva puta na dan i 400 mg imatiniba jedanput na dan, HR=1,88 i stratificirani log-rang $p<0,0001$ između 400 mg nilotiniba dva puta na dan i 400 mg imatiniba jedanput na dan).

Udio bolesnika čiji je molekularni odgovor bio $\leq 0,01\%$ i $\leq 0,0032\%$ prema međunarodnoj ljestvici u različitim vremenskim točkama prikazan je u tablici 6, dok je udio bolesnika čiji je molekularni odgovor bio $\leq 0,01\%$ i $\leq 0,0032\%$ prema međunarodnoj ljestvici u različitim vremenskim točkama prikazan na slikama 2 i 3. Molekularni odgovori od $\leq 0,01\%$ i $\leq 0,0032\%$ prema međunarodnoj ljestvici odgovaraju ≥ 4 log sniženju odnosno $\geq 4,5$ log sniženju BCR-ABL transkripcija u odnosu na standardiziranu početnu vrijednost.

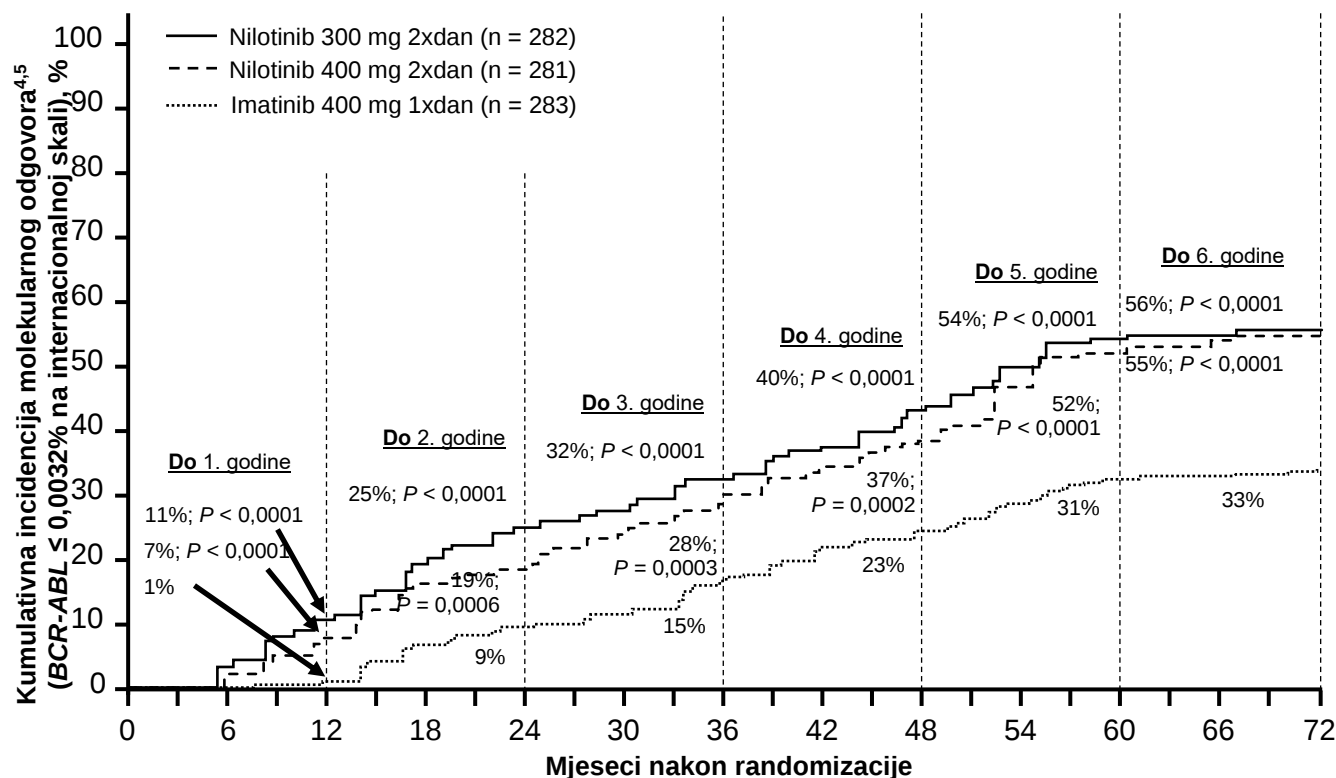
Tablica 6 Udjeli bolesnika s molekularnim odgovorom $\leq 0,01\%$ (4 log sniženje) i $\leq 0,0032\%$ (4,5 log sniženje)

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

Slika 2 Kumulativna incidencija molekularnog odgovora $\leq 0,01\%$ (4 log sniženje)



Slika 3 Kumulativna incidencija molekularnog odgovora $\leq 0,0032\%$ (4,5 log sniženje)



Na temelju Kaplan-Meierovih procjena trajanja prvog MMR-a, udjeli bolesnika koji su održavali odgovor tijekom 72 mjeseca među bolesnicima koji su postigli MMR bili su 92,5% (95% CI: 88,6-96,4%) u skupini koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta na dan, 92,2% (95% CI: 88,5-95,9%) u skupini koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta na dan te 88,0% (95% CI: 83,0-93,1%) u skupini koja je primala 400 mg imatiniba jedanput na dan.

Potpuni citogenetski odgovor (CCyR – *engl. complete cytogenetic response*) je određen kao 0% Ph+ metafaza u koštanoj srži na temelju najmanje 20 procijenjenih metafaza. Najbolja stopa CCyR-a za 12 mjeseci (uključujući bolesnike koji su postigli CCyR u ili prije vremenske točke od 12 mjeseci kao oni s odgovorom) je bila statistički viša i za 300 mg i 400 mg nilotiniba dva puta na dan u usporedbi s 400 mg imatiniba jedanput na dan, vidjeti tablicu 7.

Stopa CCyR-a za 24 mjeseca (uključujući bolesnike koji su postigli CCyR u ili prije vremenske točke od 24 mjeseca kao oni s odgovorom) bila je statistički viša za skupine koje su primale 300 mg i 400 mg nilotiniba dva puta na dan u usporedbi sa skupinom koja je primala 400 mg imatinib jedanput na dan.

Tablica 7 Najbolja stopa CCyR-a

	Nilotinib 300 mg dva puta na dan n=282 (%)	Nilotinib 400 mg dva puta na dan n=281 (%)	Imatinib 400 mg jedanput na dan n=283 (%)
Do 12. mjeseca			
Odgovor (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Bez odgovora	19,9	22,1	35,0
p-vrijednost CMH* testa za stopu odgovora (u odnosu na 400 mg imatiniba jedanput na dan)	< 0,0001	0,0005	
Do 24. mjeseca			
Odgovor (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Bez odgovora	13,1	15,3	23,0
p-vrijednost CMH* testa za stopu odgovora (u odnosu na 400 mg imatiniba jedanput na dan)	0,0018	0,0160	

Na temelju Kaplan-Meierovih procjena, udjeli bolesnika koji su održavali odgovor tijekom 72 mjeseca među bolesnicima koji su postigli CCyR bili su 99,1% (95% CI: 97,9-100%) u skupini koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta na dan, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) u skupini koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta na dan te 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) u skupini koja je primala 400 mg imatiniba jedanput na dan.

Progresija do ubrzane faze ili blastične krize pri terapiji definira se kao vrijeme od datuma randomizacije do prve dokumentirane progresije bolesti do ubrzane faze ili blastične krize ili smrti povezane s KML-om. Progresija u ubranu fazu ili blastičnu krizu pri liječenju je zapažena u ukupno 17 bolesnika: u 2 bolesnika koja su primala 300 mg nilotiniba dva puta na dan, u 3 bolesnika koji su primali 400 mg nilotiniba dva puta na dan i u 12 bolesnika koji su primali 400 mg imatiniba jedanput na dan. Procijenjene stope bolesnika bez progresije do ubrzane faze ili blastične krize u 72. mjesecu bile su 99,3%, 98,7% odnosno 95,2% (HR=0,1599 i stratificirani log-rang p=0,0059 između 300 mg nilotiniba dva puta na dan i imatiniba jedanput na dan, HR=0,2457 i stratificirani log-rang p=0,0185 između 400 mg nilotiniba dva puta na dan i imatiniba jedanput na dan). Nije bilo zabilježenih novih događaja progresije do ubrzane faze/blastične krize tijekom liječenja od vremena analize provedene nakon 2 godine.

Uključujući klonalnu evoluciju kao kriterij progresije, ukupno je 25 bolesnika imalo progresiju do ubrzane faze ili blastične krize pri terapiji do zaključnog dana (3 u skupini koja je primala nilotinib 300 mg dva puta na dan, 5 u skupini koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta na dan te 17 u skupini koja je primala 400 mg imatiniba jedanput na dan). Procijenjene stope bolesnika bez progresije do ubrzane faze ili blastične krize uključujući klonalnu evoluciju u 72. mjesecu bile su 98,7%, 97,9% odnosno 93,2% (HR=0,1626 i stratificirani log-rang p=0,0009 između 300 mg nilotiniba dva puta na dan i imatiniba jedanput na dan, HR=0,2848 i stratificirani log-rang p=0,0085 između 400 mg nilotiniba dva puta na dan i imatiniba jedanput na dan).

Ukupno je 55 bolesnika umrlo tijekom liječenja ili tijekom praćenja nakon prekida liječenja (21 u skupini na nilotinibu 300 mg dva puta na dan, 11 u skupini na nilotinibu 400 mg dva puta na dan i 23 u skupini na imatinibu 400 mg jedanput na dan). Dvadeset i šest (26) od ovih 55 smrtnih slučajeva bilo je povezano s KML-om (6 u skupini na nilotinibu 300 mg dva puta na dan, 4 u skupini na nilotinibu 400 mg dva puta na dan i 16 u skupini na imatinibu 400 mg jedanput na dan). Procijenjene stope bolesnika koji su bili živi u 72. mjesecu bile su 91,6%, 95,8% odnosno 91,4% (HR=0,8934 i stratificirani log-rang p=0,7085 između 300 mg nilotiniba dva puta na dan i imatiniba, HR=0,4632 i stratificirani log-rang p=0,0314 između 400 mg nilotiniba dva puta na dan i imatiniba). Ako se kao

događaji razmatraju samo smrtni slučajevi povezani s KML-om, procijenjene stope ukupnog preživljavanja u 72. mjesecu bile su 97,7%, 98,5% odnosno 93,9% (HR=0,3694 i stratificirani log-rang p=0,0302 između 300 mg nilotiniba dva puta na dan i imatiniba, HR=0,2433 i stratificirani log-rang p=0,0061 između 400 mg nilotiniba dva puta na dan i imatiniba).

Klinička ispitivanja u bolesnika s KML-om u kroničnoj i ubrzanoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib

Otvoreno, nekontrolirano multicentrično ispitivanje faze II provedeno je s ciljem utvrđivanja djelotvornosti nilotiniba u odraslih bolesnika s KML-om s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib, uz odvojene terapijske krakove za kroničnu i ubranu fazu. Djelotvornost će se određivati na 321 uključenom bolesniku u kroničnoj fazi i 137 uključenih bolesnika u ubrzanoj fazi. Medijan trajanja liječenja bio je 561 dan za bolesnike u kroničnoj fazi i 264 dana za bolesnike u ubrzanoj fazi (vidjeti tablicu 8). Nilotinib se primjenjivao kontinuirano (dva puta na dan, 2 sata nakon obroka i bez uzimanja hrane najmanje jedan sat nakon primjene), osim ako nije utvrđen neodgovarajući odgovor na liječenje ili ako je došlo do progresije bolesti. Doza je iznosila 400 mg dva puta na dan i povećanje doze do 600 mg dva puta na dan je bilo dozvoljeno.

Tablica 8 Trajanje izloženosti nilotinibu

	Kronična faza n=321	Ubrzana faza n=137
Medijan trajanja liječenja u danima (25.-75. percentila)	561 (192-852)	264 (115-595)

Rezistencija na imatinib uključivala je neuspjeh u postizanju potpunog hematološkog odgovora (do 3. mjeseca), citogenetskog odgovora (do 6. mjeseca) ili velikog citogenetskog odgovora (do 12. mjeseca), ili progresiju bolesti nakon prethodnog citogenetskog ili hematološkog odgovora. Intolerancija na imatinib obuhvaćala je bolesnike koji su prestali uzimati imatinib zbog toksičnosti te koji nisu postigli veliki citogenetski odgovor u vrijeme ulaska u ispitivanje.

Ukupno gledajući, u 73% bolesnika bila je prisutna rezistencija na imatinib, a u 27% bolesnika intolerancija na imatinib. Većina bolesnika dulje je bolovala od KML-a, uz opsežno prethodno liječenje antineoplastcima, uključujući imatinib, hidroksiureju, interferon, dok je u nekih bolesnika učinjena transplantacija koštane srži ali neuspješno (tablica 9). Medijan najveće prethodne doze imatiniba bio je 600 mg/dan. Najveća prethodna doza imatiniba bila je ≥ 600 mg/dan u 74% svih bolesnika, a 40% bolesnika primao je doze imatiniba ≥ 800 mg/dan.

Tablica 9 Karakteristike KML-a u anamnezi

	Kronična faza (n=321)	Ubrzana faza (n=137)*
Medijan vremena od dijagnoze u mjesecima (raspon)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Rezistencija	226 (70%)	109 (80%)
Nepodnošljivost bez MCyR-a	95 (30%)	27 (20%)
Medijan vremena od liječenja imatinibom u danima (25.-75. percentila)	975 (519-1488)	857 (424-1497)
Prethodno hidroksiureja	83%	91%
Prethodno interferon	58%	50%
Prethodna transplantacija koštane srži	7%	8%
* Nedostaje podatak o statusu jednog bolesnika s rezistencijom/intolerancijom na imatinib.		

Primarni ishod u bolesnika u kroničnoj fazi bio je veliki citogenetski odgovor (MCyR), definiran kao

eliminacija (CCyR, kompletni citogenetski odgovor) ili značajno smanjenje na <35% Ph+ metafaza (djelomični citogenetski odgovor) Ph+ hematopoetskih stanica. Kompletni hematološki odgovor (CHR – engl. *complete hematological response*) u bolesnika u kroničnoj fazi procjenjivao se kao sekundarni ishod. Primarni ishod u bolesnika u ubrzanoj fazi bio je cjelokupni potvrđeni hematološki odgovor (HR – engl. *hematological response*), definiran bilo kao kompletan hematološki odgovor, nemogućnost dokazivanja leukemije ili kao povratak u kroničnu fazu.

Kronična faza

Stopa MCyR-a u 321 bolesnika u kroničnoj fazi bila je 51%. Većina bolesnika u kojih je postignut odgovor dosegli su svoj MCyR brzo unutar 3 mjeseca (medijan 2,8 mjeseca) nakon početka liječenja nilotinibom i to se zadržalo. Medijan vremena za postizanje CCyR-a je nešto više od 3 mjeseca (medijan 3,4 mjeseca). Od bolesnika koji su postigli MCyR, njih 77% (95% CI: 70% - 84%) su zadržali odgovor u 24. mjesecu. Medijan trajanja MCyR-a nije dostignut. Od bolesnika koji su postigli CCyR, njih 85% (95% CI: 78% - 93%) su zadržali odgovor u 24. mjesecu. Medijan trajanja MCyR-a nije dostignut. Bolesnici s CHR-om na početku su brže postigli MCyR (1,9 u odnosu na 2,8 mjeseci). Od bolesnika u kroničnoj fazi bez CHR-a na početku, njih 70% je postiglo CHR, medijan vremena do CHR-a je bilo mjesec dana, a medijan trajanja CHR-a 32,8 mjeseci. Procijenjena stopa 24-mjesečnog sveukupnog preživljavanja bila je 87% u bolesnika s KML-a u kroničnoj fazi.

Ubrzana faza

Ukupna potvrđena stopa HR-a u 137 bolesnika u ubrzanoj fazi bila je 50%. Većina bolesnika postigla je HR brzo nakon liječenja nilotinibom (medijan 1,0 mjesec) i to se zadržalo (medijan trajanja potvrđenog HR-a je bio 24,2 mjeseci). Od bolesnika koji su postigli HR, njih 53% (95% CI: 39% - 67%) su zadržali odgovor u 24. mjesecu. Stopa MCyR-a je bila 30% uz medijan vremena do odgovora od 2,8 mjeseci. Od bolesnika koji su postigli MCyR, njih 63% (95% CI: 45% - 80%) su zadržali odgovor u 24. mjesecu. Medijan trajanja MCyR-a je bio 32,7 mjeseci. Procijenjena stopa 24-mjesečnog sveukupnog preživljavanja bila je 70% u bolesnika s KML-om u ubrzanoj fazi.

Stope odgovora u oba kraka liječenja prikazane su u tablici 10.

Tablica 10 Odgovor kod KML-a

(Stopa najboljeg odgovora)	Kronična faza			Ubrzana faza		
	Nepodnošljivost (n=95)	Rezistencija (n=226)	Ukupno (n=321)	Nepodnošljivost (n=27)	Rezistencija (n=109)	Ukupno* (n=137)
Hematološki odgovor (%)						
Ukupno (95%CI)	-	-	-	48	51	50 (42-59)
Kompletan	87	65	70 ¹	(29-68)	(42-61)	30
NEL	(74-94)	(56-72)	(63-76)	37	28	9
Povratak u kroničnu fazu	-	-	-	7	10	11
	-	-		4	13	
Citogenetski odgovor (%)						
Veliki (95%CI)	57	49	51 (46-57)	33	29	30 (22-38)
Kompletan	(46-67)	(42-56)	37	(17-54)	(21-39)	20
Djelomičan	41	35	15	22	19	10
	16	14		11	10	

NEL = nema dokaza za leukemiju/odgovor koštane srži

¹ 114 bolesnika u kroničnoj fazi je imalo CHR na početku, pa nisu mogli ući u procjenu kompletnog hematološkog odgovora

* Nedostaje podatak o statusu jednog bolesnika s rezistencijom/intolerancijom na imatinib.

Podaci o djelotvornosti u bolesnika s KML-om u blastičnoj krizi još nisu dostupni. Odvojeni kraci

liječenja također su bili uključeni u fazu II ispitivanja kako bi se ispitao nilotinib u skupini bolesnika u kroničnoj i ubrzanoj fazi koji su ranije bili liječeni mnogobrojnim lijekovima, uključujući inhibitore tirozin kinaze uz dodatak imatinibu. Od ovih bolesnika, u njih 30/36 (83%) razvila se rezistencija na liječenje, ali ga podnose. U 22 bolesnika u kroničnoj fazi u kojih je procijenjena djelotvornost, nilotinib je rezultirao stopom MCyR-a od 32%, te stopom CHR-a od 50%. U 11 bolesnika u ubrzanoj fazi u kojih je procijenjena djelotvornost, ukupna HR stopa dobivena liječenjem iznosi 36%.

Nakon neuspjeha liječenja imatinibom, zabilježene su 24 različite Bcr-Abl mutacije u 42% bolesnika s KML-om u kroničnoj i u 54% bolesnika s KML-om u ubrzanoj fazi u kojih se ispitivala mutacija. Nilotinib je pokazao djelotvornost u bolesnika koji su razvili različite Bcr-Abl mutacije povezane s rezistencijom na imatinib, osim T315I.

Prekid liječenja kod odraslih bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi koji su bili liječeni nilotinibom kao prvom linijom terapije i koji su postigli održani duboki molekularni odgovor

U otvorenom ispitivanju s jednom skupinom, 215 odraslih bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi liječenih nilotinibom u prvoj liniji tijekom ≥ 2 godine koji su postigli MR4,5 izmjeren pomoću MolecularMD MRD $\times$ BCR-ABL testa bilo je uključeno u nastavak liječenja nilotinibom tijekom dodatnih 52 tjedna (faza konsolidacije nilotiniba). 190 od 215 bolesnika (88,4%) ušlo je u fazu remisije bez liječenja (TFR) nakon što su postigli održani duboki molekularni odgovor tijekom faze konsolidacije, definiran prema sljedećim kriterijima:

- 4 zadnje tromjesečne ocjene (napravljene svakih 12 tjedana) bile su najmanje MR4.0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), i održale su se tijekom jedne godine
- zadnja je ocjena bila MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- najviše dvije ocjene bile su između MR4.0 i MR4,5 ($0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$).

Mjera primarnog ishoda bila je postotak bolesnika s MMR-om u 48. tjednu nakon početka TFR faze (pri čemu se svaki bolesnik kojem je bilo potrebno ponovno započinjanje liječenja smatrao bolesnikom bez odgovora).

Tablica 11 Remisija bez liječenja nakon liječenja nilotinibom u prvoj liniji

Bolesnici koji su ušli u TFR fazu	190	
tjedni nakon početka TFR faze	48 tjedana	264 tjedna
bolesnici koji su zadržali MMR ili bolji odgovor	98 (51,6%, [95% CI: 44,2; 58,9])	79 ^[2] (41,6%, 95% CI: 34,5; 48,9)
Bolesnici koji su prekinuli TFR fazu	93 ^[1]	109
zbog gubitka MMR-a	88 (46,3%)	94 (49,5%)
zbog drugih razloga	5	15
Bolesnici koji su ponovno započeli liječenje nakon gubitka MMR-a	86	91
te koji su ponovno postigli MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
te koji su ponovno postigli MR4,5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

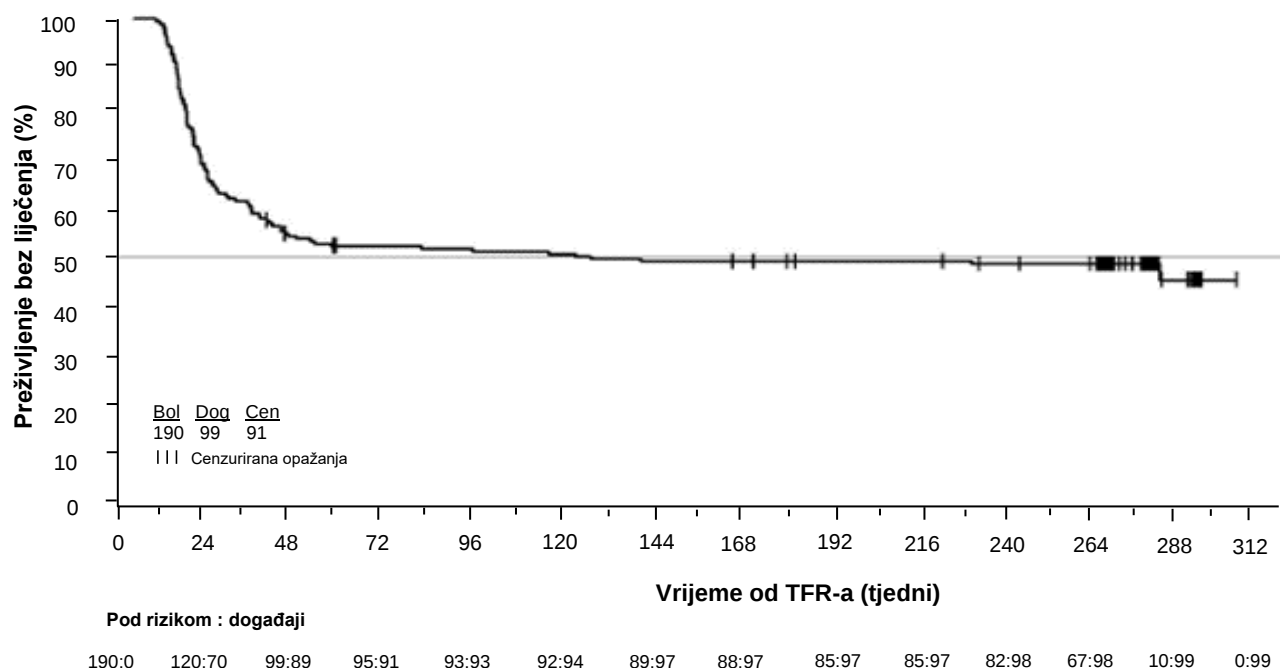
[1] Jedan bolesnik nije izgubio MMR do 48. tjedna, ali je prekinuo TFR fazu.

[2] Za 2 bolesnika, PCR analiza nije bila dostupna do 264. tjedna, pa njihov odgovor nije bio obuhvaćen u analizi s isključnim datumom do 264. tjedna.

Vrijeme do kojeg je 50% svih ponovno liječenih bolesnika ponovno postiglo MMR, odnosno MR4,5 bilo je 7, odnosno 12,9 tjedana. Kumulativna stopa MMR-a koji je ponovno postignut u 24. tjednu nakon ponovnog uvođenja liječenja bila je 97,8% (89/91 bolesnika), a stopa MR4,5 koji je ponovno postignut u 48. tjednu bila je 91,2% (83/91 bolesnika).

Kaplan-Meierova procjena medijana preživljenja bez liječenja (engl. *treatment-free survival*, TFS) bila je 120,1 tjedan (95% CI: 36,9; nije procjenjivo [NP]) (Slika 4); 91 od 190 bolesnika (47,9%) nije imalo TFS događaj.

Slika 4 Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez liječenja nakon početka TFR-a (potpuni skup podataka za analizu)



Prekid liječenja kod odraslih bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi koji su postigli održani duboki molekularni odgovor na terapiji nilotinibom nakon prethodne terapije imatinibom

U otvorenom ispitivanju s jednom skupinom, 163 odraslih bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi koji su uzimali inhibitore tirozin kinaze (TKI) ≥ 3 godine (imatinib kao početna terapija TKI-jem tijekom više od 4 tjedna bez dokumentiranog MR4,5 na imatinibu u vrijeme prijelaza na nilotinib, zatim prijelaz na nilotinib na najmanje dvije godine), i koji su postigli MR4,5 na terapiji nilotinibom izmjeren pomoću MolecularMD MRD $\times$ BCR-ABL testa bilo je uključeno da nastavi liječenje nilotinibom tijekom dodatnih 52 tjedna (faza konsolidacije nilotiniba). 126 od 163 bolesnika (77,3%) ušlo je u TFR fazu nakon što su postigli održani duboki molekularni odgovor tijekom faze konsolidacije, definiran prema sljedećem kriteriju:

- 4 zadnje tromjesečne procjene (napravljene svakih 12 tjedana) pokazale su da nema potvrđenog gubitka MR4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\% \text{ IS}$) tijekom jedne godine.

Mjera primarnog ishoda bila je udio bolesnika bez potvrđenog gubitka MR4,0 ili gubitka MMR-a unutar 48 tjedana nakon prekida liječenja.

Tablica 12 Remisija bez liječenja nakon liječenja nilotinibom nakon prethodne terapije imatinibom

Bolesnici koji su ušli u TFR fazu	126	
tjedni nakon početka TFR faze	48 tjedana	264 tjedna
bolesnici koji su zadržali MMR, bez potvrđenog gubitka MR4,0, te bez ponovnog uvođenja nilotiniba	73 (57,9%, [95% CI: 48,8; 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% CI: 34,1; 52,0])
Bolesnici koji su prekinuli TFR fazu	53	74 ^[1]
zbog potvrđenog gubitka MR4,0 ili gubitka MMR-a	53 (42,1%)	61 (82,4%)
zbog drugih razloga	0	13
Bolesnici koji su ponovno započeli liječenje nakon gubitka MMR-a ili potvrđenog gubitka MR4,0	51	59
te koji su ponovno postigli MR4,0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
te koji su ponovno postigli MR4,5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

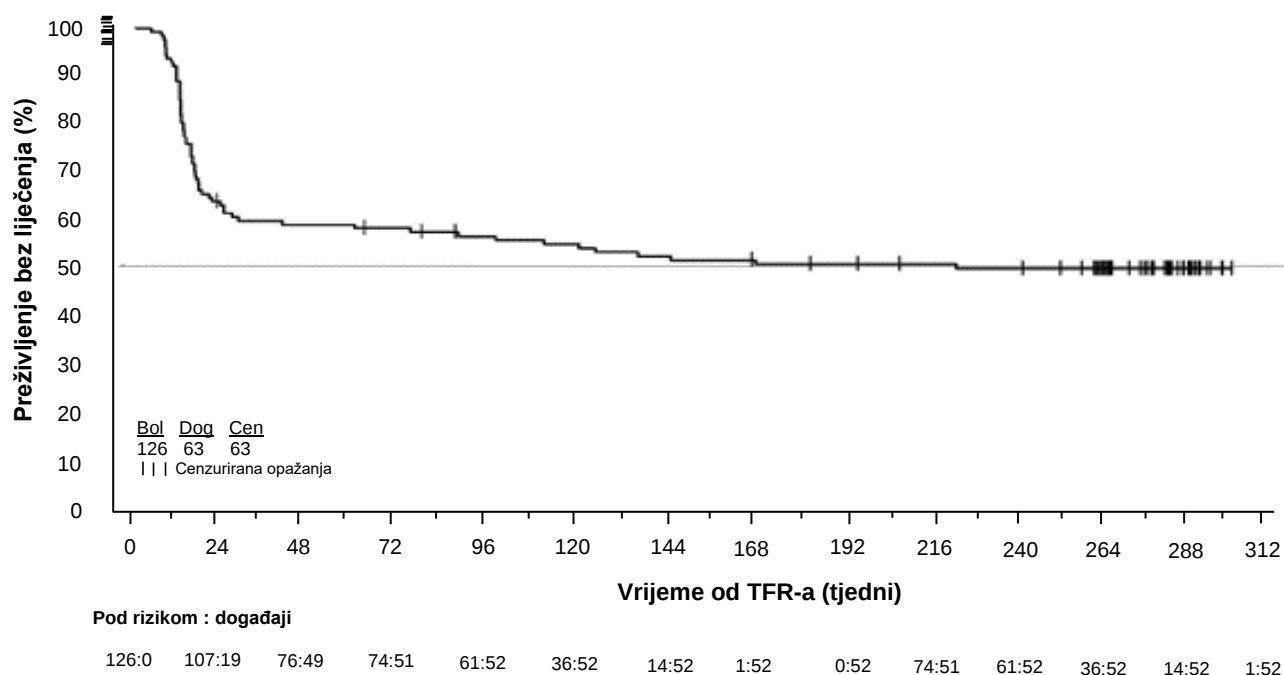
[1] dva bolesnika su imala MMR (PCR analiza) u 264. tjednu, ali su kasnije prekinuli te nisu imali dodatne PCR analize.

Kaplan-Meierova procjena medijana vremena na nilotinibu do ponovnog postizanja MR4,0, odnosno MR4,5, bila je 11,1 tjedan (95% CI: 8,1; 12,1), odnosno 13,1 tjedan (95% CI: 12,0; 15,9).

Kumulativna stopa MR4, odnosno MR4,5, koji su ponovno postignuti do 48. tjedna nakon ponovnog uvođenja liječenja bila je 94,9% (56/59 bolesnika), odnosno 91,5% (54/59 bolesnika).

Kaplan-Meierova procjena medijana TFS-a je 224 tjedna (95% CI: 39,9, NP) (Slika 5); 63 od 126 bolesnika (50,0%) nije imalo TFS događaj.

Slika 5 Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez liječenja nakon početka TFR-a (potpuni skup podataka za analizu)



Pedijatrijska populacija

U glavnom pedijatrijskom ispitivanju provedenom s nilotinibom, ukupno je 58 bolesnika u dobi od 2 do <18 godina (25 bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om u kroničnoj fazi i 33 bolesnika s

Ph+ KML-om u kroničnoj fazi s rezistencijom na imatinib/dasatinib ili intolerancijom na imatinib) primalo terapiju nilotinibom u dozi od 230 mg/m² dva puta na dan, zaokruženo na najbliži višekratnik doze od 50 mg (do najveće pojedinačne doze od 400 mg). Ključni podaci iz ispitivanja sažeti su u tablici 13.

Tablica 13 Sažetak podataka za glavno pedijatrijsko ispitivanje provedeno s nilotinibom

	Novodijagnosticirani Ph+ KML u kroničnoj fazi (n=25)	Ph+ KML u kroničnoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom (n=33)
Medijan vremena liječenja u mjesecima, (raspon)	51,9 (1,4 - 61,2)	60,5 (0,7 - 63,5)
Medijan (raspon) intenziteta primijenjenih doza (mg/m ² /dan)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Relativni intenzitet doze (%) u usporedbi s planiranom dozom od 230 mg/m ² dva puta na dan Medijan (raspon) Broj bolesnika s > 90%	82,0 (32-102) 12 (48,0%)	95,0 (43-107) 19 (57,6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% IS) nakon 12 ciklusa, (95% CI)	60%, (38,7; 78,9)	48,5%, (30,8; 66,5)
MMR do 12. ciklusa, (95% CI)	64,0%, (42,5; 82,0)	57,6%, (39,2; 74,5)
MMR do 66. ciklusa, (95% CI)	76,0%, (54,9; 90,6)	60,6%, (42,1; 77,1)
Medijan vremena do MMR-a u mjesecima (95% CI)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Broj bolesnika (%) koji su postigli MR4,0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% IS) do 66. ciklusa	14 (56,0%)	9 (27,3%)
Broj bolesnika (%) koji su postigli MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% IS) do 66. ciklusa	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Potvrđeni gubitak MMR-a među bolesnicima koji su postigli MMR	3 od 19	Nijedan od 20
Pojava mutacije za vrijeme liječenja	Nijedan	Nijedan
Progresija bolesti za vrijeme liječenja	1 bolesnik privremeno je odgovarao tehničkoj definiciji napredovanja do ubrzane faze/blastične krize *	U 1 bolesnika je došlo do napredovanja do ubrzane faze/blastične krize nakon 10,1 mjeseci liječenja
Ukupno preživljenje Broj događaja Smrtni slučaj za vrijeme liječenja Smrtni slučaj za vrijeme praćenja preživljenja	0 3 (12%) Nije procjenjivo	0 1 (3%) Nije procjenjivo

* jedan bolesnik privremeno je odgovarao tehničkoj definiciji napredovanja do ubrzane faze/blastične krize (zbog povećanja broja bazofila), jedan mjesec nakon početka liječenja nilotinibom (s privremenim prekidom liječenja od 13 dana tijekom prvog ciklusa). Bolesnik je ostao u ispitivanju, vratio se u kroničnu fazu te bio u CHR i CcyR do 6. ciklusa liječenja nilotinibom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nilotinib postiže vršnu koncentraciju 3 sata nakon peroralne primjene. Apsorpcija nilotiniba nakon peroralne primjene je približno 30%. Apsolutna bioraspoloživost nilotiniba nije utvrđena. U usporedbi s oralnom otopinom za piće (pH od 1,2 do 1,3) relativna bioraspoloživost kapsule nilotiniba otprilike je 50%. U zdravih dobrovoljaca, C_{max} povećan je za 112%, a površina ispod krivulje serumske koncentracije u ovisnosti o vremenu (AUC) za 82%, uspoređujući uzimanje nilotiniba natašte i sa hranom. Primjena nilotiniba 30 minuta nakon hrane povećava njegovu bioraspoloživost za 29%, a 2 sata nakon hrane za 15% (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Apsorpcija nilotiniba (relativna bioraspoloživost) mogla je biti snižena za otprilike 48% u bolesnika s potpunom gastrektomijom i 22% u bolesnika s djelomičnom gastrektomijom.

Distribucija

Omjer nilotiniba u krvi i plazmi je 0,71. Vezanje za proteine plazme je približno 98% temeljeno na podacima iz *in vitro* istraživanja.

Biotransformacija

Glavni metabolički putevi u zdravih ispitanika su oksidacija i hidroksilacija. Nilotinib je glavna komponenta koja cirkulira u serumu. Niti jedan od metabolita ne utječe značajno na farmakološku aktivnost nilotiniba. Nilotinib se prvenstveno metabolizira putem CYP3A4, uz mogući manji utjecaj CYP2C8.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze radiooznačenog nilotiniba u zdravih ispitanika, više od 90% doze eliminiralo se unutar 7 dana, prvenstveno stolicom (94% doze). Na nepromijenjeni dio lijeka otpada 69% doze.

Prividno poluvrijeme eliminacije procijenjeno je na približno 17 sati prema farmakokinetici višestrukih doza pri doziranju jednom dnevno. Razlike u farmakokinetici nilotiniba među bolesnicima bile su umjereno do visoko izražene.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost nilotinibu u stanju dinamičke ravnoteže ovisna je o dozi, dok su povećanja sistemske izloženosti u dozama višim od 400 mg primijenjenim jedanput na dan manje proporcionalna dozi. Dnevna sistemska izloženost nilotinibu uz dozu od 400 mg dva puta na dan u stanju dinamičke ravnoteže bila je 35% viša nego uz dozu od 800 mg jedanput na dan. Sistemska izloženost (AUC) nilotinibu u stanju dinamičke ravnoteže pri razini doze od 400 mg dva puta na dan bila je približno 13,4% viša nego pri razini doze od 300 mg dva puta na dan. Prosječne najniže i vršne koncentracije nilotiniba nakon 12 mjeseci bile su približno 15,7% više nakon 400 mg dva puta na dan u usporedbi s 14,8% nakon 300 mg dva puta na dan. Nije bilo značajnog povećanja izloženosti nilotinibu kod povećanja doze od 400 mg dva puta na dan na 600 mg dva puta na dan.

Stanje dinamičke ravnoteže je u biti postignuto do 8. dana. Povećanje serumske izloženosti nilotinibu između prve doze i stanja dinamičke ravnoteže bilo je otprilike 2 puta za doziranje jedanput na dan i 3,8 puta za doziranje dva puta na dan.

Ispitivanja bioraspoloživosti/bioekvivalencije

Pokazalo se da je primjena jednokratne doze od 400 mg nilotiniba koristeći 2 tvrde kapsule od 200 mg kod kojih je sadržaj svake tvrde kapsule pomiješan u jednoj čajnoj žličici kaše od jabuke bioekvivalentna primjeni jednokratne doze od 2 neotvorene tvrde kapsule od 200 mg.

Pedijatrijska populacija

Nakon primjene nilotiniba u pedijatrijskih bolesnika u dozi od 230 mg/m² dva puta na dan, zaokruženo na najbliži višekratnik doze od 50 mg (do najveće pojedinačne doze od 400 mg), otkriveno je da su izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i klirens nilotiniba slični (unutar dvostruke vrijednosti) onima u odraslih bolesnika liječenih s 400 mg dva puta na dan. Farmakokinetička izloženost nilotinibu nakon jednokratne ili višestrukih doza činila se usporedivom između pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine do <10 godina i od ≥ 10 godina do <18 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod nilotiniba su provedena ispitivanja farmakološke sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti, fototoksičnosti i karcinogenosti (na štakorima i miševima).

Ispitivanja farmakološke sigurnosti primjene

Nilotinib nema učinaka na CNS ni na respiratorne funkcije. *In vitro* ispitivanja sigurnosti srčanih parametara pokazala su preklinički signal za produženje QT intervala, temeljeno na blokiranju hERG protoka i produženju trajanja akcijskog potencijala u izoliranim zečjim srcima pod djelovanjem nilotiniba. Nisu zabilježeni učinci na mjerenja EKG-a u pasa ili majmuna liječenih do 39 tjedana ili u posebnom telemetrijskom ispitivanju u pasa.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u pasa u trajanju do 4 tjedna i u cinomolgus majmuna do 9 mjeseci pokazala su da je jetra primarni ciljni organ toksičnosti nilotiniba. Promjene su uključivale povećanje aktivnosti alanin aminotransferaze i alkalne fosfataze i patohistološke nalaze (uglavnom hiperplazija/hipertrofija sinusoidalnih stanica ili Kupfferovih stanica, hiperplazija žučnog voda i periportalna fibroza). Općenito su promjene biokemijskih parametara bile potpuno reverzibilne nakon razdoblja oporavka od 4 tjedna, dok su histološke promjene bile djelomično reverzibilne. Izloženosti uz najniže razine doza pri kojima su zabilježeni učinci na jetru bile su niže nego izloženost u ljudi u dozi od 800 mg/dan. Zapažene su samo manje jetrene promjene u miševa i štakora liječenih do 26 tjedana. Uglavnom reverzibilno povećanje razine kolesterola zapaženo je u štakora, pasa i majmuna.

Ispitivanja genotoksičnosti

Ispitivanja genotoksičnosti u bakterijskim *in vitro* sistemima te u sisavaca u *in vitro* i *in vivo* sistemima sa ili bez metaboličke aktivacije nisu pokazala mutageni potencijal nilotiniba.

Ispitivanja kancerogenosti

U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti kod štakora glavni ciljni organ za ne-neoplasične lezije bila je maternica (dilatacija, vaskularna ektazija, hiperplazija endotelnih stanica, upala i/ili epitelna hiperplazija). Nije bilo dokaza karcinogenosti uslijed primjene nilotiniba u dozi od 5, 15 i 40 mg/kg/dan. Izloženost (u smislu AUC-a) pri najvišoj dozi predstavljala je otprilike 2× do 3× dnevnu izloženost kod ljudi u stanju dinamičke ravnoteže (na temelju AUC-a) nilotinibu pri dozi od 800 mg/dan.

U 26-tjednom ispitivanju karcinogenosti na Tg.rasH2 miševima, u kojem je nilotinib primjenjivan u dozi od 30, 100 i 300 mg/kg/dan, otkriveni su kožni papilomi/karcinomi pri 300 mg/kg, što predstavlja otprilike 30 do 40 puta (temeljeno na AUC-u) veću izloženost od one u ljudi pri najvišoj odobrenoj dozi od 800 mg/dan (primijenjenoj kao 400 mg dvaput dnevno). Razina bez uočenih učinaka za neoplastične lezije na koži bila je 100 mg/kg/dan, što predstavlja otprilike 10 do 20 puta veću izloženost od one u ljudi pri najvišoj odobrenoj dozi od 800 mg/dan (primijenjenoj kao 400 mg dvaput

dnevno). Glavni ciljni organi za ne-neoplastične lezije bili su koža (epidermalna hiperplazija), rastući zubi (degeneracija/atrofija cakline gornjih sjekutića i upala zubnog mesa/odontogenog epitela sjekutića) i timus (povećana incidencija i/ili težina smanjenja broja limfocita).

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti i plodnosti

Nilotinib ne inducira teratogenezu, ali je embrio- i fetotoksičan u dozama koje su također izazvale toksičnost u majke. Povećani postimplantacijski gubici opaženi su u ispitivanjima plodnosti u oba spola, kao i u embriotoksičnom ispitivanjima, u kojima su bile liječene ženke. Smrt embrija i učinci na fetus u štakora (uglavnom smanjenje težine fetusa, preuranjeno spajanje kostiju lica (sraštena maksila i zigomatična kost), promjene organa i kostura) te povećana resorpcija fetusa i promjene kostura u zečeva prikazane su u embriotoksičnim ispitivanjima. U pre- i postnatalnim ispitivanjima u štakora, izloženost majke nilotinibu uzrokovala je sniženje tjelesne težine mladunčadi povezane s promjenama u parametrima fizičkog razvoja, kao i smanjeno parenje i plodnost potomaka. Izloženost nilotinibu u ženki uz doze pri kojima se ne zamjećuje štetno djelovanje (*No-Observed-Adverse-Effect-Level*) u pravilu je niže ili jednako izloženosti u ljudi uz dozu od 800 mg/dan.

Nije zamijećeno djelovanje na broj/pokretljivost sperme ili na plodnost u muških i ženskih štakora čak s najvišim ispitivanim dozama, koje su približno 5 puta veće od preporučene doze za primjenu u ljudi.

Ispitivanja u mladim životinjama

U razvojnem ispitivanju u mladim štakora, nilotinib se mladim štakorima davao putem prisilne peroralne primjene od prvog tjedna nakon okota do mlađe odrasle dobi (70 dana nakon okota) u dozama od 2, 6 i 20 mg/kg/dan. Uz standardne parametre ispitivanja, napravljene su procjene razvojnih oznaka, učinaka na središnji živčani sustav, parenje i plodnost. Na temelju sniženja tjelesne težine u oba spola i odgođenog odvajanja prepucija u mužjaka (što može biti povezano sa sniženjem tjelesne težine), doza od 6 mg/kg/dan se smatrala dozom bez opaženog učinka (*No-Observed-Effect-Level*) u mladim štakora. Mladi štakori nisu imali pojačanu osjetljivost na nilotinib u odnosu na odrasle. Osim toga, profil toksičnosti je bio usporediv s onim opaženim u odraslih štakora.

Ispitivanja fototoksičnosti

Nilotinib apsorbira svjetlo u UV-B i UV-A rasponu, distribuira se u kožu te pokazuje fototoksični potencijal *in vitro*, bez zabilježenog učinka *in vivo*. Radi toga je rizik od fotosenzibilnosti uzrokovane nilotinibom vrlo nizak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

laktoza hidrat

krospovidon

polisorbat 80

magnezijev aluminometasilikat

koloidni bezvodni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Nilotinib Accord 50 mg i 150 mg tvrde kapsule

Ovojnica kapsule

želatina

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)

Nilotinib Accord 200 mg tvrde kapsule

Ovojnica kapsule

želatina

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

Nilotinib Accord 50 mg i 150 mg tvrde kapsule

Tinta za označavanje

šelak

željezov oksid, crni (E172)

propilenglikol

kalijev hidroksid

Nilotinib Accord 200 mg tvrde kapsule

Tinta za označavanje

šelak

propilenglikol

natrijev hidroksid

titanijev dioksid (E171)

povidon

Allura red AC

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Nilotinib Accord je dostupan u sljedećim veličinama pakiranja:

Nilotinib Accord 50 mg tvrde kapsule

PVC/PVDC/Al blisteri ili PVC/PVDC/Al perforirani blisteri s jediničnim dozama.

- jedinična pakiranja koja sadrže 40 tvrdih kapsula (5 blistera, svaki sadrži 8 tvrdih kapsula) ili perforirani blisteri s jediničnim dozama s 40×1 tvrdom kapsulom (5 blistera, svaki sadrži 8 tvrdih kapsula).
- višestruka pakiranja koja sadrže 120 (3 pakiranja po 40) tvrdih kapsula ili 120×1 (3 pakiranja po 40×1) tvrdu kapsulu.

Nilotinib Accord 150 mg i 200 mg tvrde kapsule

PVC/PVDC/Al blisteri ili PVC/PVDC/Al perforirani blisteri s jediničnim dozama.

- jedinična pakiranja koja sadrže 28 tvrdih kapsula (4 blistera, svaki sadrži 7 tvrdih kapsula ili 2 blistera, svaki sadrži 14 tvrdih kapsula ili 7 dnevnih blistera, svaki sadrži 4 tvrde kapsule) ili 40 tvrdih kapsula (5 blistera, svaki sadrži 8 tvrdih kapsula) ili perforirani blisteri s jediničnim dozama s 28×1 tvrdom kapsulom (4 blistera, svaki sadrži 7 tvrdih kapsula ili 2 blistera, svaki sadrži 14 tvrdih kapsula ili 7 dnevnih blistera, svaki sadrži 4 tvrde kapsule) ili 40×1 tvrdu kapsulu (5 blistera, svaki sadrži 8 tvrdih kapsula).
- višestruka pakiranja koja sadrže 112 (4 pakiranja po 28) tvrdih kapsula, 120 (3 pakiranja po 40) tvrdih kapsula ili 392 (14 pakiranja po 28) tvrde kapsule ili perforirani blisteri s jediničnim dozama s 112×1 (4 pakiranja po 28×1) tvrdom kapsulom, 120×1 (3 pakiranja po 40×1) tvrdom kapsulom ili 392×1 (14 pakiranja po 28×1) tvrdom kapsulom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kapsula od 50 mg, tvrda

EU/1/24/1845/001 40 kapsula
EU/1/24/1845/002 40×1 kapsula (jedinična doza)
EU/1/24/1845/003 120 (3 x 40) kapsula (višestruko pakiranje)
EU/1/24/1845/004 120 (3 x 40 x 1) kapsula (jedinična doza) (višestruko pakiranje)

Kapsula od 150 mg, tvrda

EU/1/24/1845/005 28 kapsula
EU/1/24/1845/006 28×1 kapsula (jedinična doza)
EU/1/24/1845/007 40 kapsula
EU/1/24/1845/008 40×1 kapsula (jedinična doza)
EU/1/24/1845/009 112 (4 x 28) kapsula (višestruko pakiranje)
EU/1/24/1845/010 120 (3 x 40) kapsula (višestruko pakiranje)
EU/1/24/1845/011 392 (14 x 28) kapsule (višestruko pakiranje)
EU/1/24/1845/012 112 (4 x 28 x 1) kapsula (jedinična doza) (višestruko pakiranje)
EU/1/24/1845/013 120 (3 x 40 x 1) kapsula (jedinična doza) (višestruko pakiranje)
EU/1/24/1845/014 392 (14 x 28 x 1) kapsule (jedinična doza) (višestruko pakiranje)

Kapsula 200 mg, tvrda

EU/1/24/1845/015 28 kapsula
EU/1/24/1845/016 28×1 kapsula (jedinična doza)
EU/1/24/1845/017 40 kapsula
EU/1/24/1845/018 40×1 kapsula (jedinična doza)

EU/1/24/1845/019 112 (4 x 28) kapsula (višestruko pakiranje)
EU/1/24/1845/020 120 (3 x 40) kapsula (višestruko pakiranje)
EU/1/24/1845/021 392 (14 x 28) kapsule (višestruko pakiranje)
EU/1/24/1845/022 112 (4 x 28 x 1) kapsula (jedinичna doza) (višestruko pakiranje)
EU/1/24/1845/023 120 (3 x 40 x 1) kapsula (jedinичna doza) (višestruko pakiranje)
EU/1/24/1845/024 392 (14 x 28 x 1) kapsule (jedinичna doza) (višestruko pakiranje)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, Austrija

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Nilotinib Accord 50 mg tvrde kapsule
nilotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg nilotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

40 tvrdih kapsula
40 × 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Nilotinib Accord 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (VIŠESTRUKO PAKIRANJE SA 120 TVRDIH KAPSULA - S PLAVIM OKVIROM)****1. NAZIV LIJEKA**

Nilotinib Accord 50 mg tvrde kapsule
nilotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg nilotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

Višestruko pakiranje: 120 (3 pakiranja po 40) tvrdih kapsula
120 × 1 (3 pakiranja po 40 × 1) tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Nilotinib Accord 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Nilotinib Accord 50 mg tvrde kapsule
nilotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg nilotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

40 tvrdih kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

40 × 1 tvrda kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Nilotinib Accord 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Nilotinib Accord 50 mg kapsule
nilotinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Nilotinib Accord 150 mg tvrde kapsule
nilotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg nilotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

28 tvrdih kapsula
40 tvrdih kapsula
28 × 1 tvrda kapsula
40 × 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Nilotinib Accord 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Nilotinib Accord 150 mg tvrde kapsule
nilotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg nilotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

Višestruko pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) tvrdih kapsula
120 (3 pakiranja po 40) tvrdih kapsula
392 (14 pakiranja po 28) tvrde kapsule
112 × 1 (4 pakiranja po 28 × 1) tvrda kapsula
120 × 1 (3 pakiranja po 40 × 1) tvrda kapsula
392 × 1 (14 pakiranja po 28 × 1) tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Nilotinib Accord 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Nilotinib Accord 150 mg tvrde kapsule
nilotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg nilotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Tvrde kapsule**

28 tvrdih kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.
40 tvrdih kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.
28 × 1 tvrda kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.
40 × 1 tvrda kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Nilotinib Accord 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Nilotinib Accord 150 mg kapsule
nilotinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Nilotinib Accord 200 mg tvrde kapsule
nilotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg nilotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i bojilo *Allura red AC* – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

28 tvrdih kapsula
40 tvrdih kapsula
28 × 1 tvrda kapsula
40 × 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Nilotinib Accord 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Nilotinib Accord 200 mg tvrde kapsule
nilotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg nilotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i bojilo *Allura red AC* – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

Višestruko pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) tvrdih kapsula
120 (3 pakiranja po 40) tvrdih kapsula
392 (14 pakiranja po 28) tvrde kapsule
112 × 1 (4 pakiranja po 28 × 1) tvrda kapsula
120 × 1 (3 pakiranja po 40 × 1) tvrda kapsula
392 × 1 (14 pakiranja po 28 × 1) tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Nilotinib Accord 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Nilotinib Accord 200 mg tvrde kapsule
nilotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg nilotiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i bojilo *allura red AC* – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

28 tvrdih kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.
40 tvrdih kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.
28 × 1 tvrda kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.
40 × 1 tvrda kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Nilotinib Accord 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Nilotinib Accord 200 mg kapsule
nilotinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Nilotinib Accord 50 mg tvrde kapsule
Nilotinib Accord 150 mg tvrde kapsule
Nilotinib Accord 200 mg tvrde kapsule
nilotinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Nilotinib Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nilotinib Accord
3. Kako uzimati Nilotinib Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nilotinib Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Nilotinib Accord i za što se koristi

Što je Nilotinib Accord

Nilotinib Accord je lijek koji sadrži djelatnu tvar zvanu nilotinib.

Za što se Nilotinib Accord koristi

Nilotinib Accord se koristi za liječenje jedne vrste leukemije koja se zove kronična mijeloična leukemija s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph-pozitivni KML). KML je rak krvi kod kojeg tijelo stvara previše abnormalnih bijelih krvnih stanica.

Nilotinib Accord se primjenjuje u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om ili u bolesnika s KML-om u kojih je prethodno liječenje, uključujući imatinib, bezuspješno. Također se primjenjuje u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s ozbiljnim nuspojavama na prethodno liječenje koje nisu mogli nastaviti primati.

Kako Nilotinib Accord djeluje

U bolesnika s KML-om, promjene u DNA (genetski materijal) pokreću signal koji kaže tijelu da proizvodi veliki broj abnormalnih bijelih krvnih stanica. Nilotinib Accord blokira taj signal te tako sprječava proizvodnju leukemijskih stanica.

Praćenje tijekom liječenja lijekom Nilotinib Accord

Tijekom liječenja redovito će se obavljati kontrole, koje uključuju krvne pretrage. Tim pretragama će se pratiti:

- broj krvnih stanica (bijele krvne stanice, crvene krvne stanice i krvne pločice) u tijelu, kako bi se vidjelo kako podnosite Nilotinib Accord.
- funkcija gušterače i jetre u tijelu da se vidi kako se Nilotinib Accord podnosi.
- elektroliti u tijelu (kalij, magnezij). Oni su važni za funkciju srca.
- razina šećera i masnoća u krvi.

Provjeravat će se i srčana frekvencija pomoću uređaja koji mjeri električnu aktivnost srca (pretraga koje se zove „EKG“).

Liječnik će redovito ocjenjivati Vaše liječenje i odlučiti trebate li nastaviti uzimati Nilotinib Accord. Ako Vam kaže da prestanete uzimati ovaj lijek, liječnik će nastaviti pratiti Vaš KML i može Vam reći da ponovo počnete uzimati Nilotinib Accord ako Vaše stanje bude ukazivalo da je to potrebno.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Nilotinib Accord djeluje ili zašto je propisan Vama ili Vašem djetetu, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nilotinib Accord

Pažljivo slijedite upute liječnika. One se mogu razlikovati od općenitih uputa koje su navedene u ovoj uputi.

Nemojte uzimati Nilotinib Accord

- ako ste alergični na nilotinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako mislite da biste mogli biti alergični, obavijestite svog liječnika **prije uzimanja lijeka Nilotinib Accord**.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Nilotinib Accord:

- ako ste ranije imali srčanožilne događaje, kao što su srčani udar, bol u prsnoj koži (angina), problemi s dotokom krvi u mozak (moždani udar) ili problemi s dotokom krvi u nogu (klaudikacija), ili ako imate rizične čimbenike za srčanožilne bolesti kao što su visoki krvni tlak (hipertenzija), šećerna bolest ili problemi s razinom masnoća u krvi (poremećaji lipida).
- ako patite od **srčanog poremećaja**, kao što je poremećaj provođenja električnih impulsa pod nazivom „produženje QT intervala“.
- ako se **liječite lijekovima** koji snižavaju razinu kolesterola u krvi (statini) ili utječu na srčani ritam (antiaritmici) ili jetru (pogledajte **Drugi lijekovi i Nilotinib Accord**).
- ako patite od pomanjkanja kalija ili magnezija.
- ako bolujete od poremećaja jetre ili gušterače.
- ako imate simptome kao što su česta pojava modrica, osjećaj umora ili nedostatak zraka ili imate ponovljene infekcije.
- ako ste bili podvrgnuti operativnom zahvatu koji je uključivao odstranjivanje cijelog želuca (totalna gastrektomija).
- ako ste ikada imali ili možda sada imate infekciju virusom hepatitisa B. To je potrebno jer Nilotinib Accord može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B što u nekim slučajevima može rezultirati smrtnim ishodom. Prije početka liječenja liječnik će pažljivo pregledati bolesnike radi utvrđivanja eventualnih znakova te infekcije.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas ili Vaše dijete, obavijestite svog liječnika.

Tijekom liječenja lijekom Nilotinib Accord

- ako se onesvijestite (izgubite svijest) ili imate nepravilne otkucaje srca dok uzimate ovaj lijek, **odmah obavijestite svog liječnika**, jer to može biti znak ozbiljne srčane bolesti. Produženje QT intervala ili nepravilni otkucaji srca mogu dovesti do iznenadne smrti. Slučajevi iznenadne srčane smrti rijetko su bili prijavljeni u bolesnika koji su uzimali Nilotinib Accord.
- ako osjećate iznenadno lupanje srca, tešku slabost ili paralizu mišića, napadaje ili iznenadne promjene u razmišljanju ili stupnju koncentracije, **odmah obavijestite o tome svojega liječnika** jer bi to mogao biti znak ubrzanog raspadanja tumorskih stanica koje se naziva sindrom lize tumora. U bolesnika liječenih lijekom Nilotinib Accord prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma lize tumora.
- ako se kod Vas razvije bol ili nelagoda u prsnoj koži, utrnulost ili slabost, problemi s hodom ili govorom, bol, promjena boje ili osjećaj hladnoće u udovima, **odmah obavijestite o tome svog liječnika**, jer bi to mogao biti znak srčanožilnog događaja. Ozbiljni srčanožilni događaji, uključujući probleme s dotokom krvi u nogu (okluzivna bolest periferne arterije), ishemijsku bolest srca i probleme s dotokom krvi u mozak (ishemijska cerebrovaskularna bolest), zabilježeni su u bolesnika koji su uzimali Nilotinib Accord. Vaš liječnik treba ocijeniti razinu

masnoća (lipida) i šećera u Vašoj krvi prije nego što započnete liječenje lijekom Nilotinib Accord i tijekom liječenja.

- ako dođe do oticanja stopala ili šaka, generaliziranog oticanja ili brzog porasta tjelesne težine obavijestite svog liječnika, jer bi to mogli biti znakovi teškog oblika zadržavanja tekućine. U bolesnika liječenih lijekom Nilotinib Accord zabilježeni su manje česti slučajevi teškog oblika zadržavanja tekućine.

Ako ste roditelj djeteta koje se liječi lijekom Nilotinib Accord, obavijestite liječnika ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vaše dijete.

Djeca i adolescenti

Nilotinib Accord je lijek za djecu i adolescente s KML-om. Nema iskustva s primjenom ovoga lijeka u djece mlađe od 2 godine. Nema iskustva s primjenom lijeka Nilotinib Accord u novodijagnosticirane djece mlađe od 10 godina, a iskustvo je ograničeno u bolesnika mlađih od 6 godina kojima više ne pomaže prethodna terapija za KML.

Kod neke djece i adolescenata koji uzimaju Nilotinib Accord rast može biti sporiji od normalnog. Liječnik će pratiti rast prilikom redovitih pregleda.

Drugi lijekovi i Nilotinib Accord

Nilotinib Accord može ući u interakciju s drugim lijekovima.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To se prvenstveno odnosi na:

- antiaritmike – koriste se za liječenje nepravilnog srčanog ritma;
- klorokin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin - lijekovi koji mogu imati neželjeni utjecaj na električnu aktivnost srca;
- ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin – koriste se za liječenje infekcija;
- ritonavir – lijek iz skupine „antiproteaza“ koji se koristi u liječenju HIV-a;
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – koriste se za liječenje epilepsije;
- rifampicin – koristi se za liječenje tuberkuloze;
- gospina trava – biljni pripravak koji se koristi za liječenje depresije i drugih stanja (također poznat kao *Hypericum perforatum*);
- midazolam – koristi se za smanjenje tjeskobe prije operacije;
- alfentanil i fentanil – koriste se za liječenje boli i kao sedativ prije ili tijekom operacije ili medicinskih postupaka;
- ciklosporin, sirolimus i takrolimus – lijekovi koji potiskuju sposobnost tijela za „samoobranu“ i borbu protiv infekcija te se obično koriste za sprječavanje odbacivanja presađenih organa kao što su jetra, srce i bubrezi;
- dihidroergotamin i ergotamin – koriste se za liječenje demencije;
- lovastatin, simvastatin – koriste se za liječenje visokih razina masnoća u krvi;
- varfarin – koristi se za liječenje poremećaja zgrušavanja krvi (kao što su krvni ugrušci ili tromboza);
- astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil ili ergot alkaloidi (ergotamin, dihidroergotamin).

Ove lijekove treba izbjegavati tijekom Vašeg liječenja lijekom Nilotinib Accord. Ako uzimate neki od navedenih lijekova, liječnik Vam može propisati neki drugi lijek.

Ako uzimate statin (vrsta lijeka za snižavanje razine kolesterola u krvi), obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Ako se koristi s određenim statinima, Nilotinib Accord može povećati rizik od problema s mišićima povezanim sa statinima, što u rijetkim prilikama može dovesti do ozbiljnog oštećenja mišića (rabdomiolize) što rezultira oštećenjem bubrega.

Osim toga, obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika prije nego što uzmete Nilotinib Accord ako uzimate bilo koje antacide, odnosno lijekove protiv žgaravice. Ove je lijekove potrebno uzimati odvojeno od lijeka Nilotinib Accord:

- blokatori H₂ receptora, koji smanjuju stvaranje kiseline u želucu. Blokatore H₂ receptora potrebno je uzimati približno 10 sati prije i približno 2 sata nakon uzimanja lijeka Nilotinib Accord;
- antacidi kao što su oni koji sadrže aluminij hidroksid, magnezij hidroksid i simetikon, koji neutraliziraju visoku kiselost želuca. Takve je antacide potrebno uzimati približno 2 sata prije ili približno 2 sata nakon uzimanja lijeka Nilotinib Accord.

Također trebate obavijestiti svog liječnika **ako već uzimate Nilotinib Accord** i ako Vam je tijekom liječenja lijekom Nilotinib Accord propisan novi lijek koji niste prije uzimali.

Nilotinib Accord s hranom i pićem

Ne uzimajte Nilotinib Accord s hranom. Hrana može ubrzati apsorpciju lijeka Nilotinib Accord i tako povećati količinu lijeka Nilotinib Accord u krvi, moguće i do štetne razine. Nemojte piti sok od grejpa ili jesti grejp. To može povećati količinu lijeka Nilotinib Accord u krvi, moguće do razine koja Vam može naškoditi.

Trudnoća i dojenje

- **Nilotinib Accord se ne preporučuje tijekom trudnoće**, osim ako je neophodno potrebno. Ako ste trudni ili mislite da ste možda trudni, obavijestite svog liječnika koji će s Vama procijeniti možete li uzimati ovaj lijek tijekom Vaše trudnoće.
- **Ženama koje mogu zatrudnjeti** savjetuje se korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i do dva tjedna nakon završetka liječenja.
- **Dojenje se ne preporučuje** tijekom liječenja lijekom Nilotinib Accord i tijekom dva tjedna nakon posljednje doze. Obavijestite svog liječnika ako dojite.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

U slučaju da ste nakon uzimanja ovog lijeka imali nuspojave (kao što su omaglica ili poremećaj vida) koje mogu utjecati na sposobnost sigurnog upravljanja vozilima ili strojevima ili korištenja nekog alata, trebate se suzdržati od tih aktivnosti dok taj utjecaj ne nestane.

Nilotinib Accord sadrži laktozu (u obliku hidrata)

Ovaj lijek sadrži laktozu (poznatu kao mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Nilotinib Accord sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

Nilotinib Accord sadrži kalij

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine kalija.

Nilotinib Accord sadrži bojilo *allura red AC*

Ovaj lijek sadrži bojilo *allura red AC*, koje može izazvati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Nilotinib Accord

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Nilotinib Accord uzeti

Primjena u odraslih

- **Bolesnici s novodijagnosticiranim KML-om:** Preporučena doza je 600 mg na dan. Ta doza se postiže uzimanjem dvije tvrde kapsule od 150 mg dva puta na dan.
- **Bolesnici kojima više ne pomaže prethodna terapija za KML:** Preporučena doza je 800 mg na dan. Ta doza se postiže uzimanjem dvije tvrde kapsule od 200 mg dva puta na dan.

Primjena u djece i adolescenata

- Doza koja se daje Vašem djetetu ovisit će o djetetovoj tjelesnoj težini i visini. Liječnik će izračunati točnu dozu i reći Vam koje i koliko kapsula lijeka Nilotinib Accord trebate dati svom djetetu. Ukupna dnevna doza koju dajete djetetu ne smije premašiti 800 mg.

Vaš liječnik može propisati nižu dozu ovisno o tome kako reagirate na liječenje.

Starije osobe (65 godina i starije)

Nilotinib Accord mogu uzimati osobe u dobi od 65 godina i više u istoj dozi kao ostale odrasle osobe.

Kada uzeti Nilotinib Accord

Uzmite tvrde kapsule:

- dva puta na dan (otprilike svakih 12 sati);
- najmanje 2 sata nakon bilo koje hrane;
- onda pričekajte 1 sat prije sljedećeg obroka.

Ako imate pitanja o tome kada uzeti ovaj lijek, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Uzimanje lijeka Nilotinib Accord svaki dan u isto vrijeme će Vam pomoći da zapamtite kada trebate uzeti tvrde kapsule.

Kako uzimati Nilotinib Accord

- Progutajte cijele tvrde kapsule s vodom.
- Ne uzimajte hranu zajedno s tvrdim kapsulama.
- Ne otvarajte tvrde kapsule, osim ako ih ne možete progutati. U tom slučaju, možete istresti sadržaj svake tvrde kapsule u **jednu** čajnu žličicu kaše od jabuke i odmah ju uzeti. Nemojte uzeti više od jedne čajne žličice kaše od jabuke za svaku tvrdu kapsulu i nemojte uzeti niti jednu drugu hranu osim kaše od jabuke.

Koliko dugo uzimati Nilotinib Accord

Nastavite uzimati Nilotinib Accord svaki dan toliko dugo koliko Vam je rekao Vaš liječnik. Ovo je dugotrajno liječenje. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje da bi utvrdio ima li liječenje željeni učinak.

Vaš liječnik može razmotriti prekid liječenja lijekom Nilotinib Accord na temelju specifičnih kriterija. Ako imate pitanja o tome koliko dugo ćete uzimati Nilotinib Accord, obratite se svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka Nilotinib Accord nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Nilotinib Accord nego što ste trebali, ili ako je netko drugi slučajno uzeo Vaše tvrde kapsule, odmah kontaktirajte liječnika ili bolnicu za savjet. Pokažite im pakiranje tvrdih kapsula i ovu uputu o lijeku. Možda će biti potrebno liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti Nilotinib Accord

Ako ste propustili uzeti dozu, uzmite sljedeću dozu kako je propisano. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tvrdu kapsulu.

Ako prestanete uzimati Nilotinib Accord

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek, osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Prestanak uzimanja lijeka Nilotinib Accord bez preporuke liječnika izlaže Vas riziku pogoršanja bolesti, što može imati po život opasne posljedice. Ako razmišljate o tome da prestanete uzimati Nilotinib Accord, svakako se posavjetujte o tome sa svojim liječnikom, medicinskom sestrom i/ili ljekarnikom.

Ako Vaš liječnik preporuči da prekinete liječenje lijekom Nilotinib Accord

Vaš će liječnik redovito ocjenjivati Vaše liječenje specifičnim dijagnostičkim testom i odlučiti trebate li nastaviti uzimati ovaj lijek. Ako Vam kaže da prestanete uzimati Nilotinib Accord, liječnik će nastaviti pažljivo pratiti Vaš KML prije, za vrijeme i nakon što prestanete uzimati Nilotinib Accord i može Vam reći da ponovo počnete uzimati Nilotinib Accord ako Vaše stanje bude ukazivalo da je to potrebno.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave su obično blage do umjerene i u pravilu nestaju nakon nekoliko dana do nekoliko tjedana liječenja.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.

- znakovi mišićno-koštane boli: bol u zglobovima i mišićima
- znakovi srčanih poremećaja: bol ili nelagoda u prsnoj koži, visok ili nizak krvni tlak, nepravilan srčani ritam (brz ili spor), palpitacije (osjećaj brzog lupanja srca), nesvjestica, plava boja usana, jezika ili kože
- znakovi začepljenja arterija: bol, nelagoda, slabost ili grčenje mišića noge, što može biti uzrokovano smanjenim protokom krvi, ulkusi na nogama ili rukama koji sporo cijele ili uopće ne cijele i značajne promjene u boji (modro ili blijedo) ili temperaturi (hladnoća) zahvaćenih nogu, ruku, prstiju nogu ili ruku
- znakovi usporenog rada štitne žlijezde: porast tjelesne težine, umor, gubitak kose, slabost mišića, osjećaj hladnoće
- znakovi ubrzanog rada štitne žlijezde: brzi otkucaji srca, izbočene oči, gubitak tjelesne težine, oticanje na prednjoj strani vrata
- znakovi poremećaja rada bubrega ili mokraćnog sustava: žeđ, suha koža, razdražljivost, tamna mokraća, smanjeno izlučivanje mokraće, otežano i bolno mokrenje, pojačan nagon na mokrenje, krv u mokraći, neuobičajena boja mokraće
- znakovi povećane razine šećera u krvi: neutaživa žeđ, povećano mokrenje, povećani apetit uz gubitak tjelesne težine, umor
- znakovi vrtoglavice: omaglica ili osjećaj vrtnje
- znakovi upale gušterače: jaka bol u gornjem (srednjem ili lijevom) dijelu trbuha
- znakovi poremećaja kože: bolna crvena uzdignuća na koži, bolna koža, crvenilo kože, ljuštenje ili mjehurići
- znakovi zadržavanja vode: nagli porast tjelesne težine, oticanje ruku, zglobova, stopala ili lica
- znakovi migrene: teška glavobolja često praćena mučninom, povraćanjem te osjetljivošću na svjetlo
- znakovi poremećaja krvi: vrućica, laka pojava modrica ili neobjašnjeno krvarenje, teške ili česte infekcije, neobjašnjiva slabost
- znakovi zgrušavanja krvi u veni: oticanje i bol u jednom dijelu tijela
- znakovi poremećaja živčanog sustava: slabost ili oduzetost udova ili lica, otežan govor, teška glavobolja, stanje gdje se vide, osjećaju ili čuju stvari kojih nema, promjene u vidu, gubitak svijesti, smetenost, dezorijentacija, drhtanje, osjećaj trnaca, bol ili utrnulost prstiju ruku i nogu
- znakovi poremećaja rada pluća: otežano ili bolno disanje, kašalj, piskanje pri disanju sa ili bez vrućice, oticanje stopala ili nogu
- znakovi poremećaja rada probavnog sustava: bol u trbuhu, mučnina, povraćanje krvi, crna ili krvava stolica, zatvor, žgaravica, vraćanje kiseline iz želuca u jednjak, nadutost trbuha
- znakovi poremećaja rada jetre: žuta boja kože i očiju, mučnina, gubitak apetita, tamna boja mokraće
- znakovi infekcije jetre: ponovna pojava (ponovna aktivacija) infekcije virusom hepatitisa B
- znakovi poremećaja oka: poremećaji vida uključujući zamagljen vid, dvoslika, ili doživljaj bljeskanja svjetla, smanjenje oštine ili gubitak vida, krv u oku, povećana osjetljivost očiju na svjetlo, bol u oku, crvenilo, svrbež ili iritacija, suho oko, oticanje ili svrbež očnih kapaka

- znakovi neravnoteže elektrolita: mučnina, nedostatak zraka, nepravilni otkucaji srca, mutna mokraća, umor i/ili osjećaj nelagode u zglobovima povezan s odstupanjima u nalazima krvnih pretraga (kao što su visoke razine kalija, mokraćne kiseline i fosfora, te niska razina kalcija)

Obratite se odmah svom liječniku ukoliko primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava.

Neke nuspojave su vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi)

- proljev
- glavobolja
- nedostatak energije
- bol u mišićima
- svrbež, osip
- mučnina
- zatvor
- povraćanje
- gubitak kose
- bol u udovima, bol u kostima i bol u kralježnici nakon prekida liječenja lijekom Nilotinib Accord
- usporen rast kod djece i adolescenata
- infekcija gornjeg dišnog sustava uključujući grlobolju i curenje ili začepljenost nosa, kihanje
- snižena razina krvnih stanica (crvenih krvnih stanica, trombocita) ili hemoglobina
- povišena razina lipaze u krvi (funkcija gušterače)
- povišena razina bilirubina u krvi (funkcija jetre)
- povišena razina alanin aminotransferaze u krvi (jetreni enzimi)

Neke nuspojave su česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi)

- upala pluća
- bol u trbuhu, nelagoda u želucu nakon obroka, vjetrovi, nadutost ili nadimanje u trbuhu
- bol u kostima, grčevi u mišićima
- bol (uključujući bol u vratu)
- suha koža, akne, smanjena osjetljivost kože
- pad ili porast tjelesne težine
- nesanica, depresija, tjeskoba
- noćno znojenje, pojačano znojenje
- opće loše stanje
- krvarenje iz nosa
- znakovi gihta: bolni i otečeni zglobovi
- nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije
- simptomi nalik gripi
- grlobolja
- bronhitis
- bol u uhu, zvukovi (npr. zvonjava, zujanje) u ušima koji nemaju vanjskog izvora (također se naziva tinitus)
- hemoroidi
- obilne menstruacije
- svrbež kod folikula dlaka
- gljivična infekcija u ustima ili rodnici
- znakovi konjunktivitisa: iscjedak iz oka uz svrbež, crvenilo i oticanje
- iritacija oka, crvene oči
- znakovi povišenog krvnog tlaka: visok krvni tlak, glavobolja, omaglica
- navale crvenila
- znakovi okluzivne bolesti perifernih arterija: bol, nelagoda, slabost ili grčevi u mišićima nogu koji mogu biti uslijed smanjenog protoka krvi, ulkusi na nogama ili rukama koji sporo cijele ili uopće ne cijele i značajne promjene u boji (modro ili blijedo) ili temperaturi (hladnoća) nogu i ruku (mogući znakovi začepljene arterije zahvaćene noge, ruke, prstiju nogu ili ruku)
- nedostatak zraka (također se naziva dispneja)
- ranice u ustima s upalom desni (također se naziva stomatitis)

- visoka razina amilaze u krvi (funkcija gušterače)
- visoka razina kreatinina u krvi (funkcija bubrega)
- visoka razina alkalne fosfataze ili kreatin fosfokinaze u krvi
- visoka razina aspartat aminotransferaze u krvi (jetreni enzimi)
- visoka razina gama glutamiltransferaze u krvi (jetreni enzimi)
- znakovi leukopenije ili neutropenije: niska razina bijelih krvnih stanica
- povišenje broja trombocita ili bijelih krvnih stanica
- niska razina magnezija, kalija, natrija, kalcija ili fosfora u krvi
- povišena razina kalija, kalcija ili fosfora u krvi
- visoka razina masnoća u krvi (uključujući kolesterol)
- visoka razina mokraćne kiseline u krvi

Neke nuspojave su manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi)

- alergija (preosjetljivost na Nilotinib Accord)
- suha usta
- bol u dojka
- bol ili nelagoda na jednoj strani tijela
- pojačan apetit
- povećanje dojk u muškaraca
- infekcija s virusom herpesa
- ukočenost mišića i zglobova, naticanje zglobova
- osjećaj promjene tjelesne temperature (uključujući osjećaj vrućine i osjećaj hladnoće)
- poremećen osjet okusa
- često mokrenje
- znakovi upale želučane sluznice: bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, proljev, nadutost trbuha
- gubitak pamćenja
- kožne ciste, stanjenje ili zadebljanje kože, zadebljanje vanjskog sloja kože, promjena boje kože
- znakovi psorijaze: zadebljala područja crvene/srebrne kože
- pojačana osjetljivost kože na svjetlo
- poteškoće sa sluhom
- upala zglobova
- urinarna inkontinencija
- upala crijeva (također se naziva enterokolitis)
- analne lokalizirane gnojne nakupine
- oticanje bradavica
- simptomi sindroma nemirnih nogu (neodoljiva potreba za pomicanjem dijela tijela, obično nogu, praćeno osjećajem nelagode)
- znakovi sepse: vrućica, bol u prsima, povišena/povećana brzina srčanih otkucaja, nedostatak zraka ili brzo disanje
- kožne infekcije (potkožne lokalizirane gnojne nakupine)
- kožne bradavice
- povećanje specifičnih tipova bijelih krvnih stanica (zvani eozinofili)
- znakovi limfopenije: snižena razina bijelih krvnih stanica
- visoka razina paratiroidnog hormona u krvi (hormona koji regulira razinu kalcija i fosfora)
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi (enzim)
- znakovi niske razine šećera u krvi: mučnina, znojenje, slabost, omaglica, drhtanje, glavobolja
- dehidracija
- poremećena razina masnoća u krvi
- nevoljno tresenje (također se naziva tremor)
- poteškoće s koncentracijom
- neugodan i nenormalan osjećaj pri dodiru (također se naziva disestezija)
- umor
- osjećaj urtnulosti ili trnaca u prstima ruku i nogu (također se naziva periferna neuropatija)
- paraliza bilo kojeg mišića lica
- crvena mrlja u bjeloočnici uzrokovana puknutim krvnim žilama (također se naziva konjunktivalno krvarenje)
- krv u očima (također se naziva očno krvarenje)

- iritacija oka
- znakovi srčanog udara (također se naziva infarkt miokarda): iznenadna i probijajuća bol u prsnoj koži, umor, nepravilni otkucaji srca
- znakovi šuma na srcu: umor, nelagodnost u prsnoj koži, ošamućenost, bol u prsnoj koži, osjećaj lupanja srca
- gljivična infekcija stopala
- znakovi zatajenja srca: nedostatak zraka, poteškoće s disanjem u ležećem položaju, oticanje stopala ili nogu
- bol iza prsne kosti (također se naziva perikarditis)
- znakovi hipertenzivne krize: jaka glavobolja, omaglica, mučnina
- bol u nogama i slabost uzrokovane hodaњem (također se nazivaju intermitentna klaudikacija)
- znakovi suženja arterija udova: mogući povišeni krvni tlak, bolni grčevi u jednom ili oba kuka, bedrima ili mišićima potkoljenice nakon određenih aktivnosti kao što su hodaњe ili penjaњe uz stepenice, utrnulost ili slabost nogu
- stvaranje modrica (kada se niste ozlijedili)
- masne naslage u arterijama koje mogu uzrokovati začepljenje (također se naziva arterioskleroza)
- znakovi niskog krvnog tlaka (također se naziva hipotenzija): ošamućenost, omaglica ili nesvjestica
- znakovi plućnog edema: nedostatak zraka
- znakovi pleuralnog izljeva: nakupljanje tekućine između slojeva tkiva koji oblažu pluća i prsnu šupljinu (što, ako je ozbiljno, može smanjiti sposobnost srca da pumpa krv), bol u prsnoj koži, kašalj, štucanje, brzo disanje
- znakovi intersticijske plućne bolesti: kašalj, poteškoće s disanjem, bolno disanje
- znakovi pleuralne boli: bol u prsnoj koži
- znakovi pleuritisa: kašalj, bolno disanje
- promukao glas
- znakovi plućne hipertenzije: povišeni krvni tlak u arterijama pluća
- piskanje pri disaњu
- osjetljivi zubi
- znakovi upale (također se naziva gingivitis): krvarenje desni, osjetljive ili povećane desni
- visoka razina ureje u krvi (funkcija bubrega)
- promjena proteina u krvi (niska razina globulina ili prisutnost paraproteina)
- visoka razina nekonjugiranog bilirubina u krvi
- visoka razina troponina u krvi

Neke nuspojave su rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi)

- crvenilo i/ili oticanje i moguće ljuštenje na dlanovima i tabanima (tzv. sindrom šaka i stopala)
- bradavice u ustima
- osjećaj otvrdnuća ili ukočenosti u grudima
- upala štitne žlijezde (također se naziva tireoiditis)
- poremećeno ili depresivno raspoloženje
- znakovi sekundarnog hiperparatireoidizma: bol u kostima i zglobovima, prekomjerno mokrenje, bol u trbuhu, slabost, umor
- znakovi sužavanja arterija u mozgu: djelomični ili potpuni gubitak vida oba oka, dvoslika, vrtoglavica (osjećaj vrtnje), utrnulost ili trnci, gubitak koordinacije, omaglica ili smetenost
- oticanje mozga (moguća glavobolja i/ili promjene mentalnog stanja)
- znakovi upale očnog živca: zamagljen vid, gubitak vida
- znakovi srčane disfunkcije (smanjena frakcija izbacivanja): umor, nelagodnost u prsnoj koži, ošamućenost, bol, osjećaj lupanja srca
- niska ili visoka razina inzulina u krvi (hormon koji regulira razinu šećera u krvi)
- niska razina C-peptida inzulina (funkcija gušterače)
- iznenadna smrt

Sljedeće ostale nuspojave prijavljene su s nepoznatom učestalošću (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- znakovi srčane disfunkcije (ventrikularna disfunkcija): nedostatak zraka, napor pri mirovanju, nepravilni otkucaji srca, nelagoda u prsnoj koži, ošamućenost, bol, osjećaj lupanja srca, prekomjerno mokrenje, oticanje u stopalima, zglobovima i trbuhu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Nilotinib Accord

- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je kutija oštećena ili su vidljivi znakovi otvaranja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nilotinib Accord sadrži

- Djelatna tvar je nilotinib.
- Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg, 150 mg ili 200 mg nilotiniba.
Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: laktoza hidrat, krospovidon, polisorbat 80, magnezijev aluminometasilikat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat
Ovojnica kapsule (za 50 mg i 150 mg): želatina, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172)
Ovojnica kapsule (za 200 mg): želatina, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172)
Tinta za označavanje (za 50 mg i 150 mg): šelak, crni željezov oksid (E172), propilenglikol, kalijev hidroksid
Tinta za označavanje (za 200 mg): šelak, propilenglikol, natrijev hidroksid, titanijev dioksid (E171), povidon, *Allura red AC* (E129).

Pogledajte dio 2 „Nilotinib Accord sadrži laktozu, kalij i bojilo *allura red AC*“.

Kako Nilotinib Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Nilotinib Accord 50 mg isporučuje se u obliku tvrdih kapsula. Tvrda želatinska kapsula (veličine „4“ (približne duljine od 14 mm)) s crvenom neprozirnom kapicom i svijetložutim neprozirnim tijelom, s oznakom „SML“ utisnutom crnom tintom na kapici i brojem „39“ utisnutim na tijelu, sadrži gotovo bijeli do sivi granulirani prašak.

Nilotinib Accord 150 mg isporučuje se u obliku tvrdih kapsula. Tvrda želatinska kapsula (veličine „1“ (približne duljine od 19 mm)) s crvenom neprozirnom kapicom i crvenim neprozirnim tijelom, s oznakom „SML“ utisnutom crnom tintom na kapici i brojem „26“ utisnutim na tijelu, sadrži gotovo bijeli do sivi granulirani prašak.

Nilotinib Accord 200 mg isporučuje se u obliku tvrdih kapsula. Tvrdi želatinski kapsula (veličine „0“ (približne duljine od 21 mm)) sa svijetložutom neprozirnom kapicom i svijetložutim neprozirnim tijelom, s oznakom „SML“ utisnutom crvenom tintom na kapici i brojem „27“ utisnutim na tijelu, sadrži gotovo bijeli do sivi granulirani prašak.

Nilotinib Accord 50 mg tvrde kapsule dostupne su u pakiranjima koja sadrže 40 tvrdih kapsula i u višestrukim pakiranjima od 120 tvrdih kapsula (sastoje se od 3 kutije, svaka sadrži 40 tvrdih kapsula) ili perforiranim blisterima s jediničnim dozama s 40×1 tvrdom kapsulom i u višestrukim pakiranjima sa 120×1 tvrdom kapsulom (sastoje se od 3 kutije, svaka sadrži 40×1 tvrdu kapsulu).

Nilotinib Accord 150 mg i 200 mg tvrde kapsule dostupne su u pakiranjima koja sadrže 28 ili 40 tvrdih kapsula i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 112 tvrdih kapsula (sastoje se od 4 kutije, svaka sadrži 28 tvrdih kapsula), 120 tvrdih kapsula (sastoje se od 3 kutije, svaka sadrži 40 tvrdih kapsula) ili 392 tvrde kapsule (sastoje se od 14 kutija, svaka sadrži 28 tvrdih kapsula) ili perforiranim blisterima s jediničnim dozama s 28×1 ili 40×1 tvrdom kapsulom i u višestrukim pakiranjima sa 112×1 tvrdom kapsulom (sastoje se od 4 kutije, svaka sadrži 28×1 tvrdu kapsulu), 120×1 tvrdom kapsulom (sastoje se od 3 kutije, svaka sadrži 40×1 tvrdu kapsulu) ili 392×1 tvrdom kapsulom (sastoje se od 14 kutija, svaka sadrži 28×1 tvrdu kapsulu).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten, Austrija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.