

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nilotinib Accord 50 mg kemény kapszula
Nilotinib Accord 150 mg kemény kapszula
Nilotinib Accord 200 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Nilotinib Accord 50 mg kemény kapszula

50 mg nilotinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

Körülbelül 40 mg laktózt tartalmaz kemény kapszulánként (monohidrát formájában).

Nilotinib Accord 150 mg kemény kapszula

150 mg nilotinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

Körülbelül 120 mg laktózt tartalmaz kemény kapszulánként (monohidrát formájában).

Nilotinib Accord 200 mg kemény kapszula

200 mg nilotinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

Körülbelül 160 mg laktózt (monohidrát formájában) és alluravörös AC-t tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

Nilotinib Accord 50 mg kemény kapszula

4-es méretű (körülbelül 14 mm hosszú), vörös színű, átlátszatlan kapszulasapkából és világossárga színű, átlátszatlan kapszulatestből álló, a kapszulasapkán fekete színű „SML” jelzéssel és a kapszulatesten „39” jelzéssel ellátott, törtfehértől szürkéig terjedő színű szemcsés port tartalmazó, kemény zselatin kapszula.

Nilotinib Accord 150 mg kemény kapszula

1-es méretű (körülbelül 19 mm hosszú), vörös színű, átlátszatlan kapszulasapkából és vörös színű, átlátszatlan kapszulatestből álló, a kapszulasapkán fekete színű „SML” jelzéssel és a kapszulatesten „26” jelzéssel ellátott, törtfehértől szürkéig terjedő színű szemcsés port tartalmazó, kemény zselatin kapszula.

Nilotinib Accord 200 mg kemény kapszula

0-s méretű (körülbelül 21 mm hosszú), világossárga színű, átlátszatlan kapszulasapkából és világossárga színű, átlátszatlan kapszulatestből álló, a kapszulasapkán vörös színű „SML” jelzéssel és a kapszulatesten „27” jelzéssel ellátott, törtfehértől szürkéig terjedő színű szemcsés port tartalmazó, kemény zselatin kapszula.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Nilotinib Accord az alábbiak kezelésére javallott:

- felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél újonnan diagnosztizált, Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus myeloid leukaemia (CML) krónikus fázisában;
- felnőtt betegeknél a Philadelphia kromoszóma-pozitív CML krónikus és akcelerált fázisában, olyan esetekben, amelyek a korábbi kezelésre rezisztenciát vagy intoleranciát mutattak, beleértve az imatinibet. Blasztos krízisben lévő CML-es betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre hatásossági adatok;
- gyermekgyógyászati betegeknél a Philadelphia kromoszóma-pozitív CML krónikus fázisában, olyan esetekben, amelyek a korábbi kezelésre rezisztenciát vagy intoleranciát mutattak, beleértve az imatinibet is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát egy, a CML-es betegek diagnózisában és kezelésében tapasztalt orvosnak kell elindítania.

Adagolás

A kezelést addig kell folytatni, ameddig az klinikailag előnyös, illetve amíg elfogadhatatlan toxicitás nem lép fel.

Ha egy dózis bevitelére nem került sor, a betegnek nem szabad pótlólagos dózist bevennie, csupán a szokásos, előírt, következő dózist vegye be.

Philadelphia kromoszóma-pozitív CML-ben szenvedő, felnőtt betegek

Az ajánlott dózis:

- az újonnan diagnosztizált, a CML krónikus fázisában lévő betegeknél naponta kétszer 300 mg,
- a CML krónikus vagy akcelerált fázisában lévő olyan betegeknél, akik korábbi kezelésre rezisztenciát vagy intoleranciát mutattak, naponta kétszer 400 mg.

Philadelphia kromoszóma-pozitív CML-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek

A gyermekgyógyászati betegeknél történő adagolás egyéni, és a testfelszínen alapul (mg/m^2). A nilotinib ajánlott dózisa naponta kétszer $230 \text{ mg}/\text{m}^2$, a legközelebbi 50 mg-os dózisszintre kerekítve (a 400 mg-os legnagyobb napi egyszeri dózissal) (lásd 1. táblázat). A nilotinib különböző hatáserősségei kombinálhatók a kívánt dózis elérése céljából.

A 2 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél nem állnak rendelkezésre terápiás tapasztalatok. Nincsenek adatok a 10 évesnél fiatalabb, újonnan diagnosztizált gyermekgyógyászati betegeknél, és korlátozott adatok állnak rendelkezésre a 6 évesnél fiatalabb imatinib-rezisztens, illetve imatinibre intoleráns gyermekgyógyászati betegeknél.

1. táblázat A napi kétszeri nilotinib 230 mg/m² gyermekgyógyászati adagolási sémája

Testfelszín	Dózis mg-ban (naponta kétszer)
0,32 m ² -ig	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

Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus fázisú CML-es felnőtt betegek, akik első vonalbeli nilotinib-kezelésben részesültek, és akik tartós, mély molekuláris választ értek el (MR4,5)

A kezelés abbahagyása mérlegelhető azoknál a Philadelphia kromoszóma-pozitív (Ph+), krónikus fázisú CML-es, arra alkalmas felnőtt betegeknek, akiket legalább 3 évig naponta kétszer 300 mg nilotinibbel kezeltek, ha a mély molekuláris válaszreakció közvetlenül a kezelés abbahagyása előtt legalább 1 éve tartós. A nilotinib-kezelés abbahagyását a CML-es betegek kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A nilotinib-kezelés abbahagyására alkalmas betegeknek egy évig havonta, majd a második évben 6 hetente, és azt követően 12 hetente monitorozni kell a BCR-ABL transzkript-szintet, és a teljes (kvantitatív és a kvalitatív) vérképet. A BCR-ABL transzkript-szintet olyan kvantitatív diagnosztikai teszttel kell monitorozni, amely a nemzetközi skálán (International Scale; IS) legalább MR4,5-ös érzékenységi szintre lett validálva ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ IS).

Azoknál a betegeknek, akik a kezelésmentes fázis alatt a MR4 szintű molekuláris választ elveszítették ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$ IS), de az MMR-t nem ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$ IS), a BCR-ABL transzkript-szintet 2 hetente monitorozni kell addig, amíg a BCR-ABL-szint vissza nem tér a MR4 és MR4,5 közötti tartományba.

Azoknál a betegeknek, akiknél a BCR-ABL-szintje 4 egymást követő mérés alkalmával az MMR és az MR4 között marad, vissza lehet térni az eredeti monitorozási rendre.

Azoknál a betegeknek, akiknél megszűnik az MMR, a kezelést a remisszió megszűnésének felismerését követő 4 héten belül újra el kell kezdeni. A nilotinib-kezelést naponta kétszer 300 mg-mal, vagy ha a betegnél a kezelés abbahagyása előtt dóziscsökkentés történt, naponta egyszer 400 mg-os, csökkentett dózissal kell újratekdeni.

Azoknál a betegeknek, akiknél a nilotinib-kezelést újratekdték, a BCR-ABL transzkript-szintet az MMR visszatéréséig havonta, és azt követően 12 hetente monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus fázisú CML-es felnőtt betegek, akik tartós, mély molekuláris választ (MR 4,5) értek el a nilotinib hatására, megelőző imatinib-kezelés után

A kezelés abbahagyása mérlegelhető azoknál a Philadelphia kromoszóma-pozitív (Ph+), krónikus fázisú CML-es, arra alkalmas felnőtt betegeknek, akiket legalább 3 évig nilotinibbel kezeltek, ha a mély molekuláris válaszreakció közvetlenül a kezelés abbahagyása előtt legalább 1 éve tartós. A nilotinib-kezelés abbahagyását a CML-es betegek kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A nilotinib-kezelés abbahagyására alkalmas betegeknek egy évig havonta, majd a második évben 6 hetente, és azt követően 12 hetente monitorozni kell a BCR-ABL transzkript-szintet, és a teljes (kvantitatív és a kvalitatív) vérképet. A BCR-ABL transzkript-szintet olyan kvantitatív diagnosztikai

teszttel kell monitorozni, amely a nemzetközi skálán (International Scale; IS) legalább MR4,5-ös szenzitivitási szintre lett validálva ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\% \text{ IS}$).

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelésmentes fázis alatt az MR4 elvesztése igazolásra kerül ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$) (két egymást követő, legalább 4 hét különbséggel végzett mérés mutatja a MR4 megszűnését) vagy a major molekuláris válasz megszűnése ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\% \text{ IS}$) következik be, a kezelést a molekuláris remisszió megszűnésének felismerését követő 4 héten belül újra el kell kezdeni. A nilotinib-kezelést naponta kétszer 300 mg-os vagy kétszer 400 mg-os dózissal kell újratekdeni. Azoknál a betegeknél, akiknél a nilotinib-kezelést újratekdték, a BCR-ABL transzkript-szintet a korábbi major molekuláris válasz (MMR) vagy az MR4-szint helyreállásáig havonta, és azt követően 12 hetente monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Dózismódosítások vagy változtatások

A nilotinib adását esetleg átmenetileg fel kell függeszteni és/vagy a dózist csökkenteni kell olyan hematológiai toxicitások (neutropenia, thrombocytopenia) jelentkezésekor, amelyek nem állnak összefüggésben a leukaemia alapbetegséggel (lásd 2. táblázat).

2. táblázat Dózismódosítások neutropenia és thrombocytopenia esetében

Felnőttkori újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML, naponta kétszer 300 mg-os dózissal és imatinib-rezisztens vagy imatinibre intoleráns krónikus fázisú CML, naponta kétszer 400 mg dózissal	$\text{ANC}^* < 1,0 \times 10^9/\text{l}$, és/vagy a vérlemezkeszám $< 50 \times 10^9/\text{l}$	1. A nilotinib adását le kell állítani és a vérképet ellenőrizni kell. 2. A kezelést 2 héten belül újra kell indítani az előző dózissal, ha az $\text{ANC} > 1,0 \times 10^9/\text{l}$, és/vagy a vérlemezkeszám $> 50 \times 10^9/\text{l}$. 3. Ha a vérkép-eredmények alacsonyak maradnak, naponta egyszer 400 mg-ra való dóziscsökkentésre lehet szükség.
Felnőttkori imatinib-rezisztens vagy intoleráns akcelerált fázisú CML, naponta kétszer 400 mg dózissal	$\text{ANC}^* < 0,5 \times 10^9/\text{l}$, és/vagy a vérlemezkeszám $< 10 \times 10^9/\text{l}$	1. A nilotinib adását le kell állítani és a vérképet ellenőrizni kell. 2. A kezelést 2 héten belül újra kell indítani az előző dózissal, ha az $\text{ANC} > 1,0 \times 10^9/\text{l}$, és/vagy a vérlemezkeszám $> 20 \times 10^9/\text{l}$. 3. Ha a vérkép-eredmények alacsonyak maradnak, naponta egyszer 400 mg-ra való dóziscsökkentésre lehet szükség.
Gyermekekori, újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML, naponta kétszer 230 mg/m ² dózissal és imatinib-rezisztens vagy imatinibre intoleráns, krónikus fázisú CML, naponta kétszer 230 mg/m ² dózissal	$\text{ANC}^* < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ és/vagy a vérlemezkeszám $< 50 \times 10^9/\text{l}$	1. A nilotinib adását le kell állítani és a vérképet ellenőrizni kell. 2. A kezelést 2 héten belül újra kell indítani az előző dózissal, ha az $\text{ANC} > 1,5 \times 10^9/\text{l}$ és/vagy a vérlemezkeszám $> 75 \times 10^9/\text{l}$. 3. Ha a vérkép-eredmények alacsonyak maradnak, naponta egyszer 230 mg/m²-re való dóziscsökkentésre lehet szükség. 4. Ha dóziscsökkentés után következik be esemény, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását.

*ANC = abszolút neutrofilszám

Ha klinikailag jelentős közepsúlyos vagy súlyos nem hematológiai toxicitás alakul ki, az adagolást fel kell függeszteni, a beteg állapotát rendszeresen ellenőrizni kell és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Ha a korábbi dózis felnőttkori, újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben naponta kétszer 300 mg, illetve felnőttkori, imatinib-rezisztens vagy imatinibre intoleráns CML krónikus vagy akcelerált fázisában naponta kétszer 400 mg, illetve gyermekgyógyászati betegeknél naponta kétszer

230 mg/m² volt, a kezelést felnőtt betegeknél naponta egyszer 400 mg, míg gyermekgyógyászati betegeknél naponta egyszer 230 mg/m² dózissal lehet folytatni, ha majd a toxicitás rendeződik. Ha a korábbi dózis felnőtt betegeknél naponta egyszer 400 mg, gyermekgyógyászati betegeknél pedig naponta egyszer 230 mg/m² volt, a kezelést fel kell függeszteni. Ha klinikailag megfelelő, az újonnan diagnosztizált, a CML krónikus fázisában lévő felnőtt betegeknél a dózisonak a naponta kétszer 300 mg-os kezdő dózissal, vagy az imatinib-rezisztens vagy intoleráns, a CML krónikus vagy akcelerált fázisában lévő felnőtt betegeknél a dózisonak a naponta kétszer 400 mg-ra, illetve gyermekgyógyászati betegeknél naponta kétszer 230 mg/m²-re való újbóli növelését mérlegelni kell.

Szérum lipázszint-emelkedés: 3-4. fokú lipázszint-emelkedések esetében a dózist naponta egyszer 400 mg-ra kell csökkenteni vagy az adagolást abba kell hagyni. Gyermekgyógyászati betegeknél a kezelést meg kell szakítani mindaddig, amíg az esemény súlyossága 1. fokúra vagy az alá csökken. Ezt követően, ha a korábbi dózis naponta kétszer 230 mg/m² volt, a kezelés naponta egyszer 230 mg/m²-rel folytatható. Ha a korábbi dózis naponta egyszer 230 mg/m² volt, a kezelést abba kell hagyni. A szérum lipázszintet havonta vagy a klinikum által indokolt gyakorisággal ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

Bilirubin- és máj transzaminázszint-emelkedés: 3-4. fokú bilirubin- és hepaticus transzaminázszint-emelkedések esetében felnőtt betegeknél a dózist naponta egyszer 400 mg-ra kell csökkenteni vagy az adagolást abba kell hagyni. A gyermekgyógyászati betegeknél jelentkező 2. fokú vagy nagyobb mértékű bilirubinszint-emelkedés, illetve a 3. fokú vagy nagyobb mértékű hepaticus transzaminázszint-emelkedés esetén a kezeléseket fel kell függeszteni mindaddig, amíg az értékek 1. fokúra vagy az alá nem csökkennek. Ezt követően, ha a korábbi dózis naponta kétszer 230 mg/m² volt, a kezelés naponta egyszer 230 mg/m² dózissal folytatható. Ha a korábbi dózis naponta egyszer 230 mg/m² volt és az 1. fokúra vagy az alá történő javulás 28 napnál több időt vesz igénybe, a kezelést abba kell hagyni. A bilirubin- és máj transzaminázszintet havonta vagy a klinikum által indokolt gyakorisággal ellenőrizni kell.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az újonnan diagnosztizált, a CML krónikus fázisában lévő betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatban a betegek kb. 12%-a és az imatinib-rezisztens vagy intoleráns, a CML krónikus vagy akcelerált fázisában lévő betegekkel végzett II. fázisú vizsgálatban a betegek kb. 30%-a volt 65 éves vagy idősebb. A ≥ 65 éves betegek körében a 18-65 évesekhez képest nem figyeltek meg jelentős eltéréseket a biztonságosság és a hatékonyság vonatkozásában.

Vesekárosodás

Károsodott vesefunkciójú betegek körében nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Mivel a nilotinib és metabolitjai nem a vesén át választódnak ki, vesekárosodás esetén nem várható a teljestest-clearance csökkenése.

Májkárosodás

A májkárosodásnak mérsékelt hatása van a nilotinib farmakokinetikájára. Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem tartják szükségesnek a dózis módosítását. Azonban a májkárosodásban szenvedő betegeket óvatosan kell kezelni (lásd 4.4 pont).

Szívbetegségek

A klinikai vizsgálatokból a nem megfelelően kezelt vagy jelentős szívbetegségben (pl. nemrégien lezajlott szívinfarktus, pangásos szívelégtelenség, instabil angina vagy klinikailag jelentős bradycardia) szenvedő betegeket kizárták. Óvatosságra van szükség a lényeges szívbetegségekben szenvedő betegek esetében (lásd 4.4 pont).

Nilotinib-kezelés során a szérum összkoleszterinszintek emelkedését jelentették (lásd 4.4 pont). A lipid profilt meg kell határozni a nilotinib-kezelés megkezdése előtt, a terápia megkezdése után 3 és 6 hónappal, majd a krónikus kezelés során legalább évente ellenőrizni kell.

Nilotinib-kezelés mellett a vércukorszint emelkedését jelentették (lásd 4.4 pont). A vércukorszintet a nilotinib-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt monitorozni kell.

Gyermekek és serdülők

A nilotinib biztonságosságát és hatásosságát igazolták Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus CML krónikus fázisában lévő, 2–< 18 éves gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont). Nincs tapasztalat a 2 évesnél fiatalabb, illetve Philadelphia kromoszóma-pozitív CML akcelerált fázisában vagy blasztos krízisében lévő gyermekgyógyászati betegekkel. Nincsenek adatok a 10 évesnél fiatalabb, újonnan diagnosztizált gyermekgyógyászati betegekről, illetve korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a 6 évesnél fiatalabb, imatinib-rezisztens, illetve imatinibre intoleráns gyermekgyógyászati betegekről.

Az alkalmazás módja

A Nilotinib Accord-ot naponta kétszer kell szedni, kb. 12 órás időközönként, és nem szabad táplálékkal együtt bevenni. A kemény kapszulákat egészben, vízzel kell lenyelni. Nem szabad táplálékot fogyasztani a dózis bevétele előtti 2 órában és a dózis bevitelét követő legalább egy órában.

Azoknak a betegeknek az esetében, akik nem képesek a kemény kapszulát lenyelni, a kemény kapszulák tartalmát egy teáskanálnyi almaszószból el lehet keverni, és azt azonnal be kell venni. Egy teáskanálnyi almaszósznál többet, és az almaszószon kívül más alkalmazni tilos (lásd 4.4 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Myelosuppressio

A nilotinib-kezelés (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria 3. és 4. fokú) thrombocytopenia, neutropenia és anaemia kialakulásával jár. Ezek előfordulása gyakoribb az imatinib-rezisztens vagy intoleráns CML-es, és főként az akcelerált fázisú CML-es betegek körében. Az első két hónapban minden második héten, majd azt követően havonta vagy a klinikai igénynek megfelelő gyakorisággal teljes vérképvizsgálatot kell végezni. A myelosuppressio általában reverzibilis és rendszerint kézbe tartható volt a nilotinib-kezelés időleges felfüggesztésével vagy dóziscsökkentéssel (lásd 4.2 pont).

QT-intervallum-megnyúlás

Testfelszíni elvezetésű EKG-val a QT-intervallum méréssel kimutatták, hogy felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél a nilotinib koncentrációfüggő módon megnyújtja a kamrai repolarizációt.

Az újonnan diagnosztizált, a CML krónikus fázisában lévő, naponta kétszer 300 mg nilotinibet kapó betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatban az időátlagolt QTcF-intervallum kiindulási értékhez képest bekövetkező változásának átlagértéke steady-state állapotban 6 ms volt. Egyetlen betegnél sem volt a QTcF > 480 ms. Torsade de pointes epizódokat nem észleltek.

Az imatinibre rezisztens és intoleráns, krónikus, illetve akcelerált fázisú CML-es betegek körében naponta kétszer 400 mg nilotinibbel végzett II. fázisú vizsgálatban az időátlagolt QTcF-intervallum kiindulási értékhez képest bekövetkező változásának átlagértéke steady-state állapotban 5, illetve 8 ms volt a megadott sorrendben. QTcF-intervallum > 500 ms értékeket a betegek < 1%-a esetében figyeltek meg. A klinikai vizsgálatok során torsade de pointes epizódokat nem észleltek.

Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatban, amelyben az expozíció értékek a betegek körében megfigyeltékhez hasonlóak voltak, a QTcF-intervallum időátlagolt, placebohoz képest megfigyelt átlagértékének változása a kiindulási értékhez képest 7 ms (CI $\pm$ 4 ms) volt. Egyetlen személy esetében sem figyeltek meg > 450 ms QTcF-intervallum-értéket. Ezen felül nem találtak klinikailag jelentős arrhythmiát a vizsgálat során. Egyebek között nem figyeltek meg (átmeneti vagy tartós) torsade de pointes epizódokat.

A QT-intervallum jelentős megnyúlása következhet be, ha a nilotinibet nem megfelelő módon szedik erős CYP3A4-inhibitorokkal és/vagy olyan gyógyszerekkel és/vagy ételekkel, amelyek közismerten olyan képességgel rendelkeznek, hogy megnyújtják a QT-intervallumot (lásd 4.5 pont). Hypokalaemia és hypomagnesaemia jelenléte tovább fokozhatja ezt a hatást. A QT-intervallum megnyúlása halálos kimenetel kockázatának teheti ki a betegeket.

A nilotinib óvatosan alkalmazandó olyan betegek esetében, akiknél QT-intervallum-megnyúlás áll fenn vagy akiknél jelentős ennek kialakulásának kockázata, ilyenek például:

- a veszélyes hosszú QT-intervallum-megnyúlású betegek.
- a nem megfelelően kezelt vagy jelentős szívbetegségben, így nemrégiben lezajlott szívinfarktusból, pangásos szívelégtelenségben, instabil anginában vagy klinikailag jelentős bradycardiában szenvedő betegek.
- az antiarrhythmias gyógyszereket vagy a QT-intervallum megnyúlásához vezető egyéb szereket szedő betegek.

Ajánlatos a QTc-intervallumra gyakorolt hatást gondosan ellenőrizni, és javallt kiindulási EKG-t készíteni a nilotinib-kezelés megkezdése előtt, valamint amikor az klinikailag indokolt. A hypokalaemiát, illetve a hypomagnesaemiát a nilotinib alkalmazásának megkezdése előtt korrigálni, majd a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell.

Hirtelen halál

Olyan, imatinib-rezisztens vagy intoleráns, a CML krónikus vagy akcelerált fázisában lévő betegeknél, akiknek az anamnézisében szívbetegség vagy jelentős kardiális rizikófaktor szerepel, nem gyakran (0,1–1%) hirtelen halálról számoltak be. A malignus alaptermegség mellett gyakran kísérőbetegségek és egyidejű gyógyszerkészítmény is jelen volt. A ventricularis repolarizációs zavarok szintén szerepet játszhattak. Az újonnan diagnosztizált, a CML krónikus fázisában lévő betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatban nem számoltak be hirtelen halálról.

Folyadékretenció és oedema

A gyógyszerrel összefüggő folyadékretenció súlyos formáit, például pleuralis folyadékgyülemet, pulmonalis oedemát és pericardialis folyadékgyülemet nem gyakran figyeltek meg (0,1–1%) egy újonnan diagnosztizált CML-es betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatban. A forgalomba hozatal követő jelentésekben hasonló eseményeket figyeltek meg. A váratlan, gyors testtömeg-növekedést körültekintően ki kell vizsgálni. Ha a nilotinib-kezelés alatt a súlyos folyadékretenció tünetei jelentkeznek, az etiológiát értékelni, és a betegeket ennek megfelelően kezelni kell (lásd 4.2 pont, a nem hematológiai toxicitások kezelésére vonatkozó utasítások).

Cardiovascularis események

Egy újonnan diagnosztizált CML-ben szenvedő betegekkel végzett, randomizált, III. fázisú vizsgálatban cardiovascularis eseményekről számoltak be, és a forgalomba hozatal követő jelentésekben ilyeneket figyeltek meg. Ebben a 60,5 hónapos medián időtartamú kezeléssel végzett klinikai vizsgálatban a 3.-4. fokozatú cardiovascularis események közé tartozott a perifériás verőérszűkület (sorrendben 1,4% és 1,1% a naponta kétszer 300 mg és 400 mg nilotinib mellett), az ischaemiás szívbetegség (sorrendben 2,2% és 6,1% a naponta kétszer 300 mg és 400 mg nilotinib mellett) és az ischaemiás cerebrovascularis események (sorrendben 1,1% és 2,2% a naponta kétszer 300 mg és 400 mg nilotinib mellett). A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy azonnal kérjenek orvosi segítséget, ha cardiovascularis eseményekre utaló akut panaszokat vagy tüneteket észlelnek. A

nilotinib-kezelés alatt a betegek cardiovascularis státuszát értékelni, és a szív- és érrendszeri kockázati tényezőket monitorozni és aktívan kezelni kell, mindezt a standard ajánlások szerint.

A szív- és érrendszeri kockázati tényező kezelése érdekében megfelelő kezelést kell felírni (lásd 4.2 pont, a nem hematológiai toxicitások kezelésére vonatkozó utasítások).

Hepatitis B-reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja fordult elő krónikus vírushordozó betegeknél, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy a beteg halálához vezetett.

A nilotinib-kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV-fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B-kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegek esetében, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV-fertőzés. A nilotinib-kezelést igénylő HBV-hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV-fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

A Ph+, krónikus fázisú CML-es, tartós mély molekuláris választ elért felnőtt betegek speciális monitorozása

Alkalmasság a kezelés abbahagyására

Az alkalmas betegeknél, akiknél bizonyított az e13a2/b2a2 vagy e14a2/b3a2, típusos BCR-ABL transzkriptek expressziója, mérlegelni lehet a kezelés abbahagyását. Fontos, hogy a betegeknél típusos BCR-ABL transzkriptjeik legyenek, ami lehetővé teszi a BCR-ABL-ek mennyiségi meghatározását, a molekuláris válasz mélységének értékelését, valamint a nilotinib-kezelés abbahagyása után a molekuláris remisszió lehetséges megszűnésének meghatározását.

A kezelést abbahagyó betegek monitorozása

A kezelés abbahagyására alkalmas betegeknél a BCR-ABL transzkript-szint gyakori monitorozása szükséges erre alkalmas, legalább MR4,5 szenzitivitású ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\%$ IS), a molekuláris válaszreakció szintjét mérő, validált kvantitatív diagnosztikai vizsgálattal. A BCR-ABL transzkript-szinteket a kezelés abbahagyása előtt és az alatt is mérni kell (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A major molekuláris válasz megszűnése ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\%$ IS) CML-es betegeknél, akik első- vagy második vonalbeli nilotinibet kaptak, vagy a MR4 megerősített elvesztése ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\%$ IS) (két, egymást követő, legalább 4 hét különbséggel végzett mérés mutatja a MR4 megszűnését) CML-es betegeknél, akik második vonalbeli nilotinibet kaptak az indikációja a kezelés újrakezdésének a molekuláris remisszió megszűnésének felismerése utáni 4 héten belül. A kezelésmentes fázis során molekuláris relapszus történhet, és a hosszú távú kimenetel adatai még nem elérhetőek. Ezért, a remisszió esetleges elvesztésének kimutatása érdekében, feltétlenül szükséges a BCR-ABL-szint és a teljes (kvantitatív és kvalitatív) vérkép gyakori monitorozása (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél az MMR elérése három hónapos kezelés után is sikertelen volt, BCR-ABL kináz domain mutáció tesztet kell végezni.

Laboratóriumi vizsgálatok és ellenőrzés

Vérzsírok

Egy újonnan diagnosztizált CML-es betegeken végzett, III. fázisú vizsgálatban a naponta kétszer 400 mg nilotinibbel kezelt betegek 1,1%-ánál tapasztalták az összkoleszterinszint 3-4. fokozatú emelkedését. A naponta kétszer 300 mg-mal kezelt csoportban azonban nem tapasztalták a koleszterinszint 3-4. fokozatú emelkedését (lásd 4.8 pont). Javasolt a lipid profilok meghatározása a nilotinib-kezelés megkezdése előtt, illetve ellenőrzése 3 és 6 hónappal a kezelés megkezdése után, majd a tartós kezelés alatt legalább évente egyszer (lásd 4.2 pont). Amennyiben HMG-CoA-reduktáz

gátló (lipidszint-csökkentő szer) adása szükséges, kérjük, a kezelés megkezdése előtt olvassa el a 4.5 pontot, mivel bizonyos HMG-CoA redukáz gátlók szintén a CYP3A4 úton metabolizálódnak.

Vércukor

Egy újonnan diagnosztizált CML-es betegekkel végzett, III. fázisú vizsgálatban a naponta kétszer 400 mg, illetve 300 mg nilotinibbel kezelt betegek 6,9%, illetve 7,2%-ánál tapasztalták a vércukorszint 3-4. fokozatú emelkedését. Javasolt a vércukorszint meghatározása a nilotinib-kezelés megkezdése előtt, illetve ellenőrzése a kezelés alatt, amikor az klinikailag indokolt (lásd 4.2 pont). Amennyiben a vizsgálati eredmények indokolják a kezelést, a kezelőorvosoknak a szokásos helyi gyakorlatot és kezelési irányelveket kell követniük.

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

A nilotinib erős CYP3A4-gátlókkal (köztük a teljesség igénye nélkül a ketokonazzal, itraconazzal, vorikonazzal, klaritromicinnel, telitromicinnel, ritonavirrel) való egyidejű alkalmazását kerülni kell. Amennyiben az e hatóanyagok bármelyikével végzett kezelésre van szükség, a nilotinib-terápia megszakítása ajánlott, ha lehetséges (lásd 4.5 pont). Ha nincs lehetőség a kezelés átmeneti megszakítására, az illető személyeknél a QT-intervallum megnyúlásának szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.2, 4.5 és 5.2 pont).

A nilotinib erős CYP3A4-induktorokkal (pl. fenitoin, rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál és lyukaslevelű orbáncfű) történő egyidejű alkalmazása valószínűleg klinikailag jelentős mértékben csökkenti a nilotinib-expozíciót. Ezért a nilotinibet szedő betegek esetében kisebb CYP3A4-indukciós potenciállal rendelkező alternatív terápiás szereket kell egyidejű alkalmazás esetére választani (lásd 4.5 pont).

Táplálékkal kapcsolatos hatások

A nilotinib biohasznosulását a táplálék növeli. A nilotinibet tilos táplálékkal együtt bevenni (lásd 4.2 és 4.5 pont), hanem 2 órával az étkezést követően kell bevenni. Legalább egy órán át a dózis bevitelét követően nem fogyasztható élelmiszer. Kerülni kell a grépfrútlé és más olyan élelmiszerek fogyasztását, amelyekről ismert, hogy gátolják a CYP3A4 enzimet.

Azoknak a betegeknek az esetében, akik nem képesek a kemény kapszulát lenyelni, a kemény kapszulák tartalmát egy teáskanálnyi almaszószbán el lehet keverni, és azt azonnal be kell venni. Egy teáskanálnyi almaszósznál többet, és az almaszószon kívül mást alkalmazni tilos (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A májkárosodásnak mérsékelt hatása van a nilotinib farmakokinetikájára. Egyetlen dózis (200 mg) nilotinib adása az enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a normális májműködésű egyénekből álló kontroll-csoporthoz viszonyítva az AUC sorrendben 35%-os, 35%-os és 19%-os növekedését eredményezte. A nilotinib előzetesen várható, dinamikus egyensúlyi állapotban mért C_{max} értéke sorrendben 29%-kal, 18%-kal és 22%-kal növekedett. A klinikai vizsgálatokból kizárták a normáérték felső határát $> 2,5$ -szeres (vagy > 5 -szörös, ha betegséggel állt kapcsolatban) mértékben meghaladó glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) és/vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) és/vagy a normáérték felső határát $> 1,5$ -szeres mértékben meghaladó összbilirubinszintű betegeket. A nilotinib metabolizmusa főként a májban zajlik. Májkárosodott betegeknél ezért növekedhet a nilotinib-expozíció, és őket óvatosan kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Szérumlipáz-szint

Szérumlipáz szintemelkedést figyeltek meg. Óvatosság ajánlott olyan betegek esetében, akiknél a kórtörténetben pancreatitis szerepel. Hasi tünetekkel járó lipázszint-emelkedés esetén a nilotinib-kezelést abba kell hagyni, és a pancreatitis kizárása érdekében megfelelő diagnosztikus vizsgálatok elvégzését kell mérlegelni.

Teljes gastrectomia

A nilotinib biohasznosulása a teljes gastrectomián átesett betegeknél csökkenhet (lásd 5.2 pont). Ezeknek a betegeknél a szokottnál gyakoribb ellenőrzése mérlegelendő.

Tumorlízis-szindróma

A tumorlízis-szindróma (tumour lysis syndrome, TLS) lehetséges előfordulása miatt a nilotinib-kezelés megkezdése előtt javasolt a klinikailag jelentős mértékű dehidrációt korrigálni, illetve a magas húgysavszintet kezelni (lásd 4.8 pont).

Ismert hatású segédanyagok

Laktóz (monohidrát formájában) (50 mg-ra, 150 mg-ra és 200 mg-ra vonatkozóan)

A Nilotinib Accord kemény kapszulák laktózt tartalmaznak. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz–galaktóz-malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Kálium (50 mg-ra, 150 mg-ra és 200 mg-ra vonatkozóan)

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

Nátrium (200 mg-ra vonatkozóan)

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Alluravörös AC (200 mg-ra vonatkozóan)

A készítmény alluravörös AC-t tartalmaz, ami allergiás reakciókat válthat ki.

Gyermekek és serdülők

Laboratóriumi eltérésként a gyermekeknél a felnőttekhez képest nagyobb gyakorisággal figyelték meg a transzaminázok és az összbilirubinszint enyhe, illetve közepes mértékű, átmeneti megemelkedését, ami a hepatotoxicitás nagyobb kockázatára utal gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.8 pont). A májfunkciót (bilirubin- és transzamináz-szinteket) havonta, vagy a klinikai szükségletnek megfelelően kell ellenőrizni. A bilirubin- és a transzamináz-szintek emelkedését a nilotinib alkalmazásának átmeneti felfüggesztésével, dóziscsökkentéssel és/vagy a nilotinib alkalmazásának befejezésével kell kezelni (lásd 4.2 pont). Egy vizsgálatban, amelyet CML-es gyermekeknél és serdülőknél végeztek, a növekedés visszamaradását dokumentálták nilotinibbel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Ajánlott szorosan monitorozni a nilotinibbel kezelt gyermek- és serdülőkorú betegek növekedését.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A nilotinib haemopoetikus növekedési faktorokkal, így eritropoetinnel vagy granulocytakolónia-stimuláló faktorról (G-CSF) kombinációban adható, ha klinikailag indokolt. Együtt adható hidroxüreával vagy anagreliddel, ha klinikailag indokolt.

A nilotinib főként a májban metabolizálódik, az oxidatív metabolizmus főként a CYP3A4-gyel történik. A nilotinib a P-glikoprotein (P-gp) multi-drug efflux pumpa szubsztrátja is. Ezért a szisztémásan felszívódó nilotinib felszívódását és azt követő eliminációját a CYP3A4-t és/vagy P-gp-t befolyásoló anyagok módosíthatják.

Anyagok, amelyek növelhetik a nilotinib szérumszintjét

A nilotinib és az imatinib (P-gp- és CYP3A4-szubsztrát és -moderátor) együttes alkalmazása csekély gátló hatást gyakorolt a CYP3A4-re és/vagy a P-gp-re. Az imatinib AUC-je 18-39%-kal nőtt, míg a nilotinib AUC-je 18-40%-kal nőtt. Nem valószínű, hogy ezeknek a változásoknak klinikai jelentősége lenne.

A nilotinib expozíciója egészséges önkéntesekben háromszorosára nőtt, amikor az erős CYP3A4-gátló ketokonazzal egyidejűleg alkalmazták. Az erős CYP3A4-gátlókkal, köztük ketokonazzal, itraconazzal, vorikonazzal, ritonavirrel, klaritromicinnel és telitromicinnel való egyidejű alkalmazást ezért kerülni kell (lásd 4.4 pont). A nilotinib fokozott expozíciója várható továbbá közepes fokú CYP3A4-inhibitorok esetén is. Mérlegelni kell CYP3A4-gátló aktivitással nem, vagy csak minimális mértékben rendelkező, alternatív gyógyszerkészítmények egyidejű alkalmazását.

Anyagok, amelyek csökkenthetik a nilotinib szérumszintjét

Az erős CYP3A4-induktor rifampicin a nilotinib C_{max} -át 64%-kal, a nilotinib AUC-ját 80%-kal csökkenti. A rifampicint és a nilotinibet nem szabad egyidejűleg alkalmazni.

Egyéb CYP3A4-induktor gyógyszerek (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál és lyukaslevelű orbáncfű) egyidejű alkalmazása valószínűleg szintén klinikailag jelentős mértékben csökkenti a nilotinib-expozíciót. Olyan betegek esetében, akiknél CYP3A4-induktorok alkalmazása javallott, kisebb enzimindukciós potenciálú alternatív gyógyszereket kell választani.

A nilotinib oldhatósága pH-függő, oldhatósága magasabb pH-n kisebb. Öt napon át naponta egyszer 40 mg ezomeprazolt kapó egészséges alanyoknál a gyomor-pH jelentősen emelkedett, de a nilotinib felszívódása csak csekély mértékben csökkent (a C_{max} 27%-os csökkenése és az $AUC_{0-\infty}$ 34%-os csökkenése). A nilotinib szükség szerint alkalmazható egyidejűleg ezomeprazollal vagy más protonpumpa-inhibitorral.

Egy egészségeseken végzett vizsgálatban egyszeri 400 mg nilotinibet adtak 10 órával famotidin után, illetve 2 órával az előtt, és nem tapasztalták a nilotinib farmakokinetikájának jelentős változását. Ezért, amennyiben egy H₂ blokkoló egyidejű adása szükséges, az körülbelül 10 órával a nilotinib dózisa előtt, illetve 2 órával az után adható.

A fenti vizsgálatban egy antacida (alumínium-hidroxid/magnézium-hidroxid/szimetikon) 2 órával egy egyszeri 400 mg-os nilotinib-dózis előtt, illetve után való adása szintén nem befolyásolta a nilotinib farmakokinetikáját. Ezért, amennyiben szükséges, egy antacida körülbelül 2 órával a nilotinib dózisa előtt, illetve 2 órával az után adható.

Anyagok, amelyek szisztémás koncentrációját a nilotinib módosíthatja

In vitro a nilotinib a CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 és az UGT1A1 enzimek viszonylag erős inhibitora, a K_i érték a CYP2C9 esetében a legalacsonyabb ($K_i=0,13$ mikromol).

Egy egyszeri dózissal, gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat, melyet egészséges önkénteseken végeztek 25 mg warfarinnal, egy CYP2C9 szenzitív szubsztráttal és 800 mg nilotinibbel, semmilyen változást nem eredményezett a warfarin farmakokinetikai paramétereiben és a protrombin időben (PT) és az INR-ben (nemzetközi normalizált arány) mért farmakodinámiájában. Steady-state adatok nem állnak rendelkezésre. Ez a vizsgálat azt sugallja, hogy klinikai jelentőséggel bíró gyógyszer-gyógyszer interakció a nilotinib és a warfarin között 25 mg warfarin dózissal nagyon valószínűtlen. A steady-state adatok hiányában a warfarin farmakodinámiás markereinek (INR és PT) ellenőrzése javasolt a nilotinib-kezelés megkezdését követően (legalább az első 2 hét során).

A CML-ben szenvedő betegeknél a naponta kétszer 400 mg-os dózisban 12 napon át alkalmazott nilotinib sorrendben 2,6-szeresére és 2,0-szeresére növelte a szájon át alkalmazott midazolám (CYP3A4 szubsztrát) szisztémás expozícióját (AUC és C_{max}). A nilotinib a CYP3A4 közepesen erős

gátlója. Ennek eredményeként a nilotinibbel egyidejűleg alkalmazva megemelkedhet más olyan gyógyszerek szintje, amelyek elsősorban a CYP3A4 izoenzim útján metabolizálódnak (pl. bizonyos HMG-CoA reduktáz gátlók). A nilotinibbel való egyidejű alkalmazás esetén megfelelő monitorozás és dózismódosítás válhat szükségessé olyan gyógyszerek esetében, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai, és szűk a terápiás indexük (beleértve, de nem kizárólagosan: alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, szilrolimus és takrolimus).

A nilotinib olyan sztatinokkal kombinálva, amelyek elsősorban a CYP3A4 útján eliminálódnak, növelheti a sztatin indukálta myopathia, például a rhabdomyolysis bekövetkezésének kockázatát.

Antiarrhythmias gyógyszerek és más hatóanyagok, amelyek megnyújthatják a QT-intervallumot

A nilotinib óvatosan alkalmazandó olyan betegek esetében, akiknél QT-intervallum-megnyúlás áll fenn vagy alakulhat ki, köztük azon betegekkel, akik antiarrhythmias gyógyszereket, így amiodaront, dizopiramidot, prokainamidot, kinidint és szotalolt vagy egyéb, esetlegesen QT-intervallum-megnyúlást előidéző gyógyszereket szednek, mint amilyen a klorokvin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon és moxifloxacin (lásd 4.4 pont).

Ételinterakciók

A nilotinib felszívódása és biohasznosulása táplálékkal való egyidejű bevétel esetén fokozódik, ami nagyobb szérumszintet eredményez (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont). Kerülni kell a grépfrútlé és más olyan élelmiszerek fogyasztását, amelyekről ismert, hogy gátolják a CYP3A4 enzimet.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

Fogamzóképes korban lévő nőknek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a nilotinib-kezelés alatt, és a kezelést követően még legfeljebb két hétig.

Terhesség

A nilotinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, illetve korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukció toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A nilotinibet a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a nilotinibbel történő kezelést. Amennyiben sor kerül a terhesség alatti alkalmazására, a beteget tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt potenciális kockázatról.

Amennyiben a nilotinibvel kezelt nő terhességet tervez, fontolóra kell venni a kezelés felfüggesztését, a 4.2 és 4.4 pontokban leírt, a kezelés abbahagyására való alkalmasság kritériumai szerint. A kezelésmentes remisszió (treatment-free remission – TFR) alatti terhességről korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Amennyiben TFR-fázis alatt terhességet tervez, a beteget tájékoztatni kell a nilotinib-kezelés terhesség alatti újrakezdésének lehetőségéről (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nilotinib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok a nilotinib kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Mivel az újszülötteket/csecsemőket érintő kockázat nem zárható ki, a nilotinib-kezelés alatt és az utolsó dózist követő további 2 hétig a nők nem szoptathatnak.

Termékenység

Hím és nőtény patkányokon végzett állatkísérletek a termékenységre kifejtett hatást nem mutattak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nilotinib Accord nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban ajánlott, hogy a szédülést, kimerültséget, látáskárosodást vagy egyéb, a biztonságos gépjárművezetéshez és a gépek biztonságos kezeléséhez szükséges képességeket potenciálisan befolyásoló nemkívánatos hatásokat tapasztaló betegek tartózkodjanak ezen tevékenységektől mindaddig, amíg a nemkívánatos hatások fennállnak (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságossági profil 3422 olyan beteg összevont adatain alapszik, akiket 13 klinikai vizsgálatban kezeltek nilotinibbel az engedélyezett indikációkban: felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél újonnan diagnosztizált, Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus myeloid leukaemia (CML) krónikus fázisában (5 klinikai vizsgálat 2414 beteg részvételével), felnőtt betegeknél a Philadelphia kromoszóma-pozitív CML krónikus és akcelerált fázisában, olyan esetekben, amelyek a korábbi kezelésre rezisztenciát vagy intoleranciát mutattak, beleértve az imatinibet (6 klinikai vizsgálat 939 beteg részvételével), valamint gyermekgyógyászati betegeknél a Philadelphia kromoszóma-pozitív CML krónikus fázisában, olyan esetekben, amelyek a korábbi kezelésre rezisztenciát vagy intoleranciát mutattak, beleértve az imatinibet is (2 klinikai vizsgálat 69 beteg részvételével). Ezek az összevont adatok 9039,34 betegévi expozíciót tesznek ki. A nilotinib biztonságossági profilja konzisztens a különböző indikációkban.

A leggyakoribb ($\geq 15\%$ -os incidenciájú) mellékhatások a következők voltak az összevont biztonságossági adatokon belül: bőrkkiütés (26,4%), felső légúti fertőzés (beleértve a pharyngitist, nasopharyngitist, rhinitist is) (24,8%), fejfájás (21,9%), hyperbilirubinaemia (beleértve a vér bilirubinszintjének emelkedését is) (18,6%), arthralgia (15,8%), kimerültség (15,4%), hányinger (16,8%), pruritus (16,7%) és thrombocytopenia (16,4%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal követő bejelentésekből származó mellékhatások (3. táblázat) a MedDRA szervrendszeri és gyakorisági besorolásnak megfelelően olvashatók. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő egyezményt követi: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat Gyógyszermellékhatások

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori:	Felső légúti fertőzés (beleértve a pharyngitist, nasopharyngitist, rhinitist is)
Gyakori:	Folliculitis, bronchitis, candidiasis (beleértve az orális candidiasist is), pneumonia, gastroenteritis, húgyúti fertőzés
Nem gyakori:	Herpes vírus fertőzés, analis abscessus, candidiasis (Candida-fertőzés), furunculus, sepsis, subcutan abscessus, tinea pedis
Ritka:	Hepatitis B-reaktiváció
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Nem gyakori:	Papilloma cutis
Ritka:	Papilloma oris, paraproteinaemia

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anaemia, thrombocytopenia
Gyakori:	Leukopenia, leukocytosis, neutropenia, thrombocythaemia
Nem gyakori:	Eosinophilia, lázas neutropenia, lymphopenia, pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Túlérzékenység
Endokrin betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	A növekedés visszamaradása
Gyakori:	Hypothyreosis
Nem gyakori:	Hyperthyreosis
Ritka:	Secunder hyperparathyreosis, thyreoiditis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori:	Elektrolitszint zavar (beleértve a hypomagnesaemiát, hyperkalaemiát, hypokalaemiát, hyponatraemiát, hypocalcaemiát, hypercalcaemiát, hyperphosphataemiát is), diabetes mellitus, hyperglykaemia, hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia, hypertriglyceridaemia, csökkent étvágy, köszvény, hyperuricaemia, hyperphosphataemia (beleértve a vér csökkent foszforszintjét is)
Nem gyakori:	Dehidráció, megnövekedett étvágy, dyslipidaemia, hypoglykaemia
Ritka:	Étvágyzavar, tumorlízis-szindróma
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Depresszió, insomnia, szorongás
Nem gyakori:	Amnesia, zavart állapot, dezorientáltság
Ritka:	Dysphoria
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás
Gyakori:	Szédülés, hypaesthesia, paraesthesia, migrén
Nem gyakori:	Cerebrovascularis esemény, intracranialis/cerebralis haemorrhagia, ischaemiás stroke, transiens ischaemiás attack, agyi infarctus, tudatvesztés (beleértve az ájulást is), tremor, figyelemzavar, hyperaesthesia, dysaesthesia, letargia, perifériás neuropathia, nyugtalan láb szindróma, facialis paralysis
Ritka:	Basilaris artériás stenosis, agyi ödéma, látóideg-gyulladás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Conjunctivitis, szemszárazság, (beleértve a xerophthalmiát is), szemirritáció, hyperaemia (sclera, conjunctivalis, ocularis), homályos látás
Nem gyakori:	Látásromlás, conjunctivális vérzés, csökkent látásélesség, szemhéjödéma, blepharitis, photopsia, allergiás conjunctivitis, diplopia, szembevérzés, szemfájdalom, szemviszketés, szemduzzanat, a szemfelszín betegsége, periorbitalis ödéma, photophobia
Ritka:	Chorioretinopathia, papillaoedema
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Vertigo, fülfájdalom, tinnitus
Nem ismert:	Halláskárosodás (hypacusis)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Angina pectoris, arrhythmia (beleértve az atrioventricularis blokkot, a cardialis fluttert, a kamrai extrasystolekat, tachycardiát, pitvarfibrillatiót, bradycardiát is), palpitatio, QT-megnyúlás az EKG-n, koszorúér-betegség
Nem gyakori:	Myocardialis infarctus, szívrorej, pericardialis folyadékgyülem, szívelégtelenség, diastolés dysfunctio, balszárblokk, pericarditis
Ritka:	Cyanosis, csökkent ejekciós frakció
Nem ismert:	Ventricularis dysfunctio

Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypertonia, kipirulás, okkluzív perifériás verőérbetegség
Nem gyakori:	Hypertoniás krízis, claudicatio intermittens, perifériás artéria szűkülete, haematoma, arteriosclerosis, hypotonia, thrombosis
Ritka:	Haemorrhagiás shock
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Köhögés
Gyakori:	Dyspnoe, terhelésre jelentkező dyspnoe, epistaxis, oropharyngealis fájdalom
Nem gyakori:	Tüdőödéma, pleuralis folyadékgyülem, interstitialis tüdőbetegség, pleuralis fájdalom, pleuritis, torokirritáció, dysphonia, pulmonalis hypertonia, sípoló légzés
Ritka:	Pharyngolaryngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hányinger, felhasi fájdalom, székrekedés, hasmenés, hányás
Gyakori:	Pancreatitis, hasi diszkomfort, hasi disztenzió, flatulentia, abdominalis fájdalom, dyspepsia, gastritis, gastrooesophagealis reflux, aranyerek, stomatitis
Nem gyakori:	Gastrointestinalis vérzés, melaena, szájüregi fekélyek, nyelőcsőfájdalom, szájszárazság, a fogak érzékenysége (hyperaesthesia dentinalis), dysgeusia, enterocolitis, gyomorfekély, gingivitis, hiatus hernia, rectalis vérzés
Ritka:	Gastrointestinalis fekély perforatio, haematemesis, nyelőcsőfekély, oesophagitis ulcerosa, retroperitonealis vérzés, subileus
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon gyakori:	Hyperbilirubinaemia (beleértve a vér bilirubinszintjének emelkedését is)
Gyakori:	Kóros májfunkció
Nem gyakori:	Hepatotoxicitás, toxicus hepatitis, icterus, cholestasis, hepatomegalia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Kiütés, viszketés, alopecia
Gyakori:	Éjszakai izzadás, ekcéma, csalánkiütés, hyperhidrosis, véraláfutás, acne, dermatitis (beleértve az allergiás dermatitist, az exfoliatív dermatitist és a dermatitis acneiformist is), száraz bőr, erythema
Nem gyakori:	Exfoliatív bőrkütés, gyógyszer okozta eruptio, bőrfájdalom, ecchymosis, az arc feldagadása, bulla, dermalis cysták, erythema nodosum, hyperkeratosis, petechiák, fényérzékenység, psoriasis, bőrelszíneződés, bőrhámlás, hyperpigmentatio cutis, hypertrophia cutis, bőrfekély
Ritka:	Erythema multiforme, palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, faggyúmirigy hyperplasia, atrophia cutis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Myalgia, arthralgia, hátfájás, végtagfájdalom
Gyakori:	Mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalom, mozgásszervi eredetű fájdalom, nyakfájás, izomgyengeség, izomgörcsök, csontfájdalom
Nem gyakori:	Mozgásszervi eredetű merevség, ízületi duzzanat, arthritis, deréktáji fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Pollakisuria, dysuria
Nem gyakori:	Sürgető vizelet inger, nocturia, chromaturia, haematuria, veseelégtelenség, vizeletinkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	Erectilis dysfunctio, menorrhagia
Nem gyakori:	Emlőfájdalom, gynaecomastia, az emlőbimbó megdagadása
Ritka:	Induratio mammae

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Kimerültség, láz
Gyakori:	Mellkasi fájdalom (beleértve a nem szív eredetű mellkasi fájdalmat is), fájdalom, mellkasi diszkomfort, rossz közérzet, asthenia és peripheriás oedema, hidegrázás, influenzaszerű betegség
Nem gyakori:	Arcödéma, gravitációs oedema, a testhőmérséklet megváltozásának érzése (beleértve a forróság- és a hidegségérzést is), lokalizált oedema
Ritka:	Hirtelen halál
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett lipázszint
Gyakori:	Csökkent haemoglobinszint, emelkedett amilázszint, emelkedett glutamát-oxalacetát-transzaminázszint, emelkedett alkalikus foszfátázszint, emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint, emelkedett kreatinin-foszfokinázszint, testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés, emelkedett kreatininszint, emelkedett összkoleszterinszint
Nem gyakori:	Emelkedett laktát-dehidrogenázszint, emelkedett karbamidszint, emelkedett nem konjugált bilirubinszint a vérben, emelkedett parathormonszint, emelkedett triglyceridszint a vérben, csökkent globulinszint, emelkedett lipoprotein koleszterinszint (beleértve a kis sűrűségű és a nagy sűrűségű lipoproteint is), emelkedett troponinszint
Ritka:	Csökkent vércukorszint, csökkent inzulinszint a vérben, emelkedett inzulinszint a vérben, csökkent inzulin C-peptid-szint

Megjegyzés: Nem mindegyik gyógyszer mellékhatást figyelték meg gyermekgyógyászati vizsgálatokban.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Hirtelen halál

A nilotinibbel imatinib-rezisztens vagy intoleráns, krónikus fázisú vagy akut fázisú CML-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban és/vagy a méltányossági gyógyszerelési (compassionate use) programokban az olyan betegeknek, akiknek az anamnézisében szívbetegség vagy jelentős kardiális rizikófaktor szerepel, nem gyakran (0,1-1%) hirtelen halálról számoltak be (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B-reaktiváció

A BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban a hepatitis B reaktivációjáról számoltak be. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy halálos kimenetelhez vezetett (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A nilotinib biztonságosságát Philadelphia kromoszóma-pozitív CML krónikus fázisában lévő gyermek- és serdülőkorú betegeknek (2-től < 18 évesig; n = 58) egyetlen fő vizsgálatban értékelték, 60 hónapon át (lásd 5.1 pont). A gyermek- és serdülőkorú betegeknek megfigyelt mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága általában megfelelt a felnőtteknél észlelteknél, kivéve a hyperbilirubinaemiát/a vér bilirubinszintjének emelkedését (3/4. fokú: 10,3%) és a hepaticus transzaminázszint-emelkedést (GOT 3. vagy 4. fokú: 1,7%; GPT 3. vagy 4. fokú: 12,1%), amelyeket nagyobb gyakorisággal jelentettek, mint felnőtt betegeknek. A bilirubin- és a transzamináz-szinteket a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A növekedés visszamaradása gyermekeknél és serdülőknél

Egy CML-es pediátriai populációval végzett vizsgálatban, ahol az újonnan diagnosztizált betegek esetében a medián expozíciós idő 51,9 hónap volt, az imatinib/dazatinib rezisztens vagy az imatinibbel szemben intoleráns Ph+ CML-CP-s betegek esetében pedig 59,9 hónap, a növekedés

lassulását (a kiindulási állapothoz képest legalább két fő percentilis görbe keresztezését) figyelték meg nyolc betegnél: öten (8,6%) két fő percentilis görbét, hárman (5,2%) pedig három fő percentilis görbét kereszteztek a kiindulási állapothoz képest. A növekedés visszamaradásával összefüggő eseményekről 3 betegnél (5,2%) számoltak be. Ajánlott szorosan monitorozni a nilotinibbel kezelt gyermek- és serdülőkorú betegek növekedését (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Néhány egyedileg előforduló szándékos nilotinib-túladagolást írtak le, amikor nem ismert számú nilotinib kemény kapszulát vettek be alkohollal vagy más gyógyszerekkel kombinálva.

Következésményesen neutropenia, hányás és álmoság jelentkezett. EKG-eltéréseket vagy hepatotoxicitást nem írtak le.

A jelentett esetekben a betegek meggyógyultak.

Túladagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, BCR-ABL tirozinkináz-inhibitorok, ATC-kód: L01EA03.

Hatásmechanizmus

A nilotinib a BCR-ABL onkoprotein ABL tirozinkináz-aktivitásának hatékony gátlója mind sejtvonalakban, mind primer Philadelphia-kromoszóma-pozitív leukaemia-sejtekben. A hatóanyag nagy affinitással kötődik az ATP-kötőhelyhez oly módon, hogy hatékony gátlószere a vad típusú BCR-ABL-nek, és aktivitással rendelkezik a BCR-ABL 32/33 imatinib-rezisztens mutáns formái ellen. E biokémiai aktivitás következtében a nilotinib sejtvonalakban és CML-betegekből származó primer Philadelphia-kromoszóma-pozitív leukaemia-sejtekben szelektíven gátolja a sejtosztódást, és apoptózist indukál. Murin CML-modellekben a nilotinib-monoterápia orális alkalmazást követően csökkentette a tumortömeget, és meghosszabbította a túlélést.

Farmakodinámiás hatások

A nilotinibnek csekély hatása van vagy nincs hatása az egyéb vizsgált proteinkinázok többsége ellen, beleértve az Src-t és kivéve a PDGF-et, a KIT-et és az Ephrin receptorkinázokat, amelyeket a CML kezelésére ajánlott orális terápiás dózisok adását követően elért tartományon belüli koncentrációkban gátol (lásd 4. táblázat).

4. táblázat A nilotinib kinázprofilja (foszforiláció IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinikai hatásosság

Újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben végzett klinikai vizsgálatok

A nilotinib és az imatinib egymáshoz viszonyított hatásosságának meghatározása érdekében egy nyílt, multicentrumos, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek 846, citogenetikailag igazolt, újonnan diagnosztizált, Philadelphia-kromoszóma pozitív, krónikus fázisú CML-ben szenvedő felnőtt beteggel. A betegek a diagnózis felállításától számított 6 hónapon belül voltak, és korábban hidroxiurea és/vagy anagrelid kivételével kezelést nem kaptak.

A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták naponta kétszer 300 mg nilotinibre (n = 282), naponta kétszer 400 mg nilotinibre (n = 281) vagy naponta egyszer 400 mg imatinibre (n = 283). A randomizációt a diagnózis felállításának időpontjában a Sokal-féle rizikópontszám szerint stratifikálták.

A három terápiás kar jellemzői a vizsgálat megkezdésekor egyensúlyban voltak. A medián életkor mindkét nilotinib-karon 47 év, míg az imatinib-karon 46 év volt. A betegek életkora ≥ 65 év volt a naponta kétszer 300 mg nilotinib-karon lévők 12,8%-ánál, a naponta kétszer 400 mg nilotinib-karon lévők 10,0%-ánál és a naponta egyszer 400 mg imatinib-karon lévők 12,4%-ánál. Egy kicsit több volt a férfi-, mint a nőbeteg (a naponta kétszer 300 mg nilotinib-karon 56,0%, a naponta kétszer 400 mg nilotinib-karon 62,3% és a naponta egyszer 400 mg imatinib-karon 55,8%). Az összes beteg több mint 60%-a volt fehér, és az összes beteg 25%-a volt ázsiai.

Az adatok elsődleges analízisének időpontja akkor volt, amikor mind a 846 beteg befejezte a 12 hónapig tartó kezelést (vagy korábban megszakította azt). A későbbi analízisek azt mutatják, amikor a betegek befejezték a 24, 36, 48, 60 és 72 hónapig tartó kezelést (vagy azt korábban befejezték). A kezeléseket medián időtartama megközelítőleg 70 hónap volt a nilotinib terápiás csoportban, és 64 hónap volt az imatinib-csoportban. A tényleges dózisintenzitás mediánértéke 593 mg/nap volt a naponta kétszer 300 mg nilotinib, 772 mg/nap a naponta kétszer 400 mg nilotinib és 400 mg/nap a naponta egyszer 400 mg imatinib esetén. Ez a vizsgálat jelenleg is tart.

Az elsődleges hatásossági végpont a 12. hónapban észlelt, jelentős molekuláris válasz (major molecular response – MMR) volt. Az MMR definíciója a valós idejű kvantitatív polimeráz láncreakcióval (real-time quantitative polymerase chain reaction – RQ-PCR) mért nemzetközi skála (IS) szerinti $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL%, ami egy, a standardizált kiindulási BCR-ABL transzkripcióhoz viszonyított, ≥ 3 log csökkenésnek felel meg. A 12. hónapban az MMR-arány statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a naponta kétszer 300 mg nilotinib, mint a naponta egyszer 400 mg imatinib esetén (44,3% versus 22,3%, $p < 0,0001$). A 12. hónapban az MMR-arány szintén statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a naponta kétszer 400 mg nilotinib, mint a naponta egyszer 400 mg imatinib esetén (42,7% versus 22,3%, $p < 0,0001$).

Az MMR-arány a naponta kétszer 300 mg nilotinib esetén a 3. hónapban 8,9%, a 6. hónapban 33,0%, a 9. hónapban 43,3% és a 12. hónapban 44,3%, a naponta kétszer 400 mg nilotinib esetén a 3. hónapban 5,0%, a 6. hónapban 29,5%, a 9. hónapban 38,1% és a 12. hónapban 42,7%, míg a naponta egyszer 400 mg imatinib esetén a 3. hónapban 0,7%, a 6. hónapban 12,0%, a 9. hónapban 18,0% és a 12. hónapban 22,3% volt.

A 12., 24., 36., 48., 60. és 72. havi MMR-arányokat az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat MMR-arány

	Nilotinib naponta kétszer 300 mg n = 282 (%)	Nilotinib naponta kétszer 400 mg n = 281 (%)	Imatinib naponta egyszer 400 mg n = 283 (%)
MMR a 12. hónapban			
Válaszreakció (95%-os CI)	44,3 ¹ (38,4–50,3)	42,7 ¹ (36,8–48,7)	22,3 (17,6–27,6)
MMR a 24. hónapban			
Válaszreakció (95%-os CI)	61,7 ¹ (55,8–67,4)	59,1 ¹ (53,1–64,9)	37,5 (31,8–43,4)
MMR a 36. hónapban²			
Válaszreakció (95%-os CI)	58,5 ¹ (52,5–64,3)	57,3 ¹ (51,3–63,2)	38,5 (32,8–44,5)
MMR a 48. hónapban³			
Válaszreakció (95%-os CI)	59,9 ¹ (54,0–65,7)	55,2 (49,1–61,1)	43,8 (38,0–49,8)
MMR a 60. hónapban⁴			
Válaszreakció (95%-os CI)	62,8 (56,8–68,4)	61,2 (55,2–66,9)	49,1 (43,2–55,1)
MMR a 72. hónapban⁵			
Válaszreakció (95%-os CI)	52,5 (46,5–58,4)	57,7 (51,6–63,5)	41,7 (35,9–47,7)

¹ A válaszadási arány Cochran–Mantel–Haenszel-féle (CMH) próba p-értéke (vs. imatinib 400 mg) < 0,0001

² Csak azok a betegek, akik egy meghatározott időpontban MMR-t adtak, beleértve azokat is, akik ettől az időponttól kezdve a kezelésre reagálnak minősültek. A 36. hónapban hiányzó/értékelhetetlen PCR (n = 17), a vizsgálat megkezdésekor atípusos transzkripciók (n = 7) vagy a kezelésnek a 36. hónap előtti abbahagyása miatt (n = 175) az összes beteg közül 199-nél (35,2%) értékelhetetlen volt az MMR (87 a naponta kétszer 300 mg nilotinib- és 112 az imatinib-csoportban).

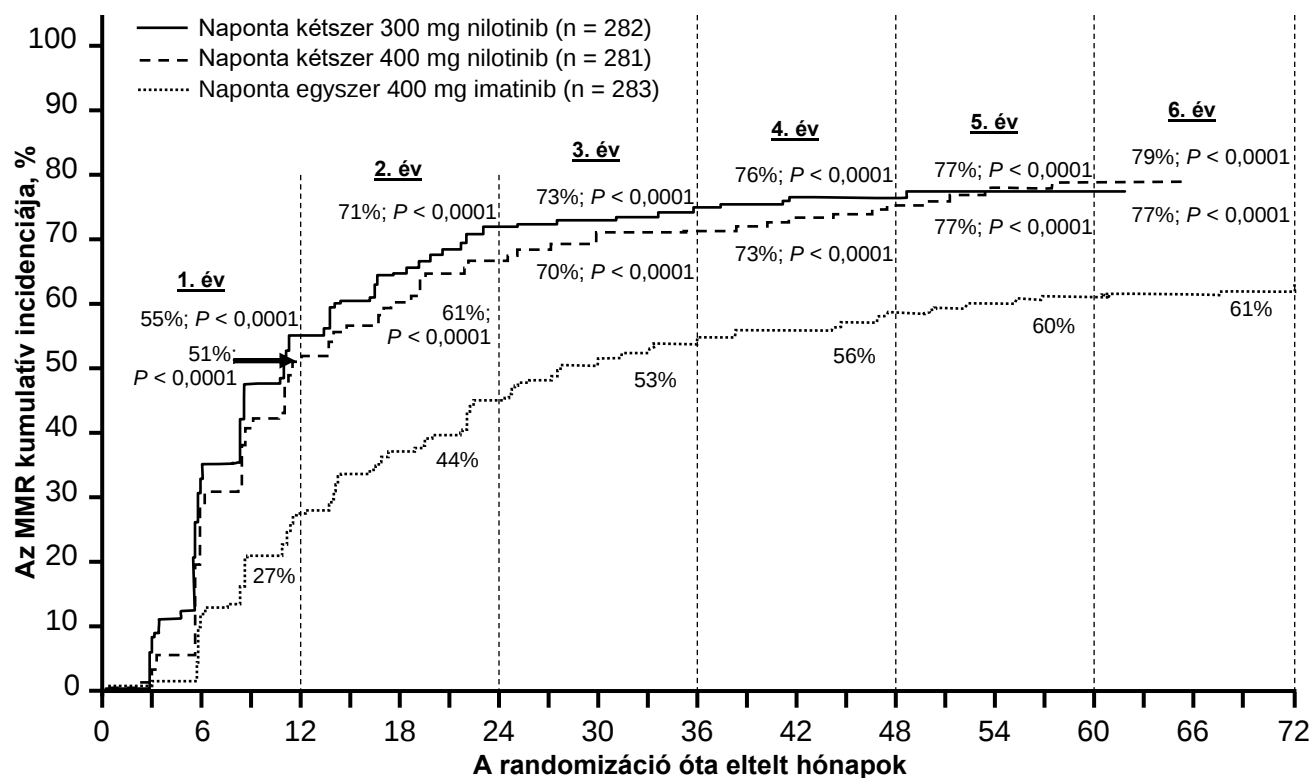
³ Csak azok a betegek, akik egy meghatározott időpontban MMR-t adtak, beleértve azokat is, akik ettől az időponttól kezdve a kezelésre reagálnak minősültek. A 48. hónapban hiányzó/értékelhetetlen PCR (n = 18), a vizsgálat megkezdésekor atípusos transzkripciók (n = 8) vagy a kezelésnek a 48. hónap előtti abbahagyása miatt (n = 279) az összes beteg közül 305-nél (36,1%) értékelhetetlen volt az MMR (98 a naponta kétszer 300 mg nilotinib-, 88 a naponta kétszer 400 mg nilotinib- és 119 az imatinib-csoportban).

⁴ Csak azok a betegek, akik egy meghatározott időpontban MMR-t adtak, beleértve azokat is, akik ettől az időponttól kezdve a kezelésre reagálnak minősültek. A 60. hónapban hiányzó/értékelhetetlen PCR (n = 9), a vizsgálat megkezdésekor atípusos transzkripciók (n = 8) vagy a kezelésnek a 60. hónap előtti abbahagyása miatt (n = 305) az összes beteg közül 322-nél (38,1%) értékelhetetlen volt az MMR (99 a naponta kétszer 300 mg nilotinib-, 93 a naponta kétszer 400 mg nilotinib- és 130 az imatinib-csoportban).

⁵ Csak azok a betegek, akik egy meghatározott időpontban MMR-t értek el, így ebben az időpontban a kezelésre reagálnak minősültek. A 72. hónapban hiányzó/értékelhetetlen PCR (n = 25), a vizsgálat megkezdésekor atípusos transzkripciók (n = 7) vagy a kezelésnek a 36. hónap előtti abbahagyása miatt (n = 362) az összes beteg közül 395-nél (46,7%) értékelhetetlen volt az MMR (130 a naponta kétszer 300 mg nilotinib- és 110 a naponta kétszer 400 mg nilotinib- és 155 az imatinib-csoportban).

A különböző időpontokban észlelt MMR-arányok (beleértve azokat a betegeket is, akik a meghatározott időpontokban vagy azokat megelőzően MMR-t értek el, és abban az időpontban a kezelésre reagálnak minősültek) az MMR kumulatív incidenciájában kerülnek bemutatásra (lásd 1. ábra).

1. ábra Az MMR kumulatív incidenciája



Az MMR-arányok az összes Sokal-féle rizikócsoportban minden időpontban következetesen magasabbak maradtak a két nilotinib-csoportban, mint az imatinib-csoportban.

Egy retrospektív analízisben a naponta kétszer 300 mg nilotinibet kapó betegek 91%-a (234/258) ért el a kezelés 3. hónapjára $\leq 10\%$ -os BCR-ABL-szintet, a naponta egyszer 400 mg imatinibet kapó betegek 67%-ához (176/264) viszonyítva. Azok a betegek, akiknél a kezelés 3. hónapjára a BCR-ABL-szint $\leq 10\%$ -os volt, magasabb teljes túlélést mutatnak a 72. hónapban, mint azok, akik nem érték el ezt a molekuláris válaszreakció szintet (sorrendben 94,5% vs. 77,1%, [p = 0,0005]).

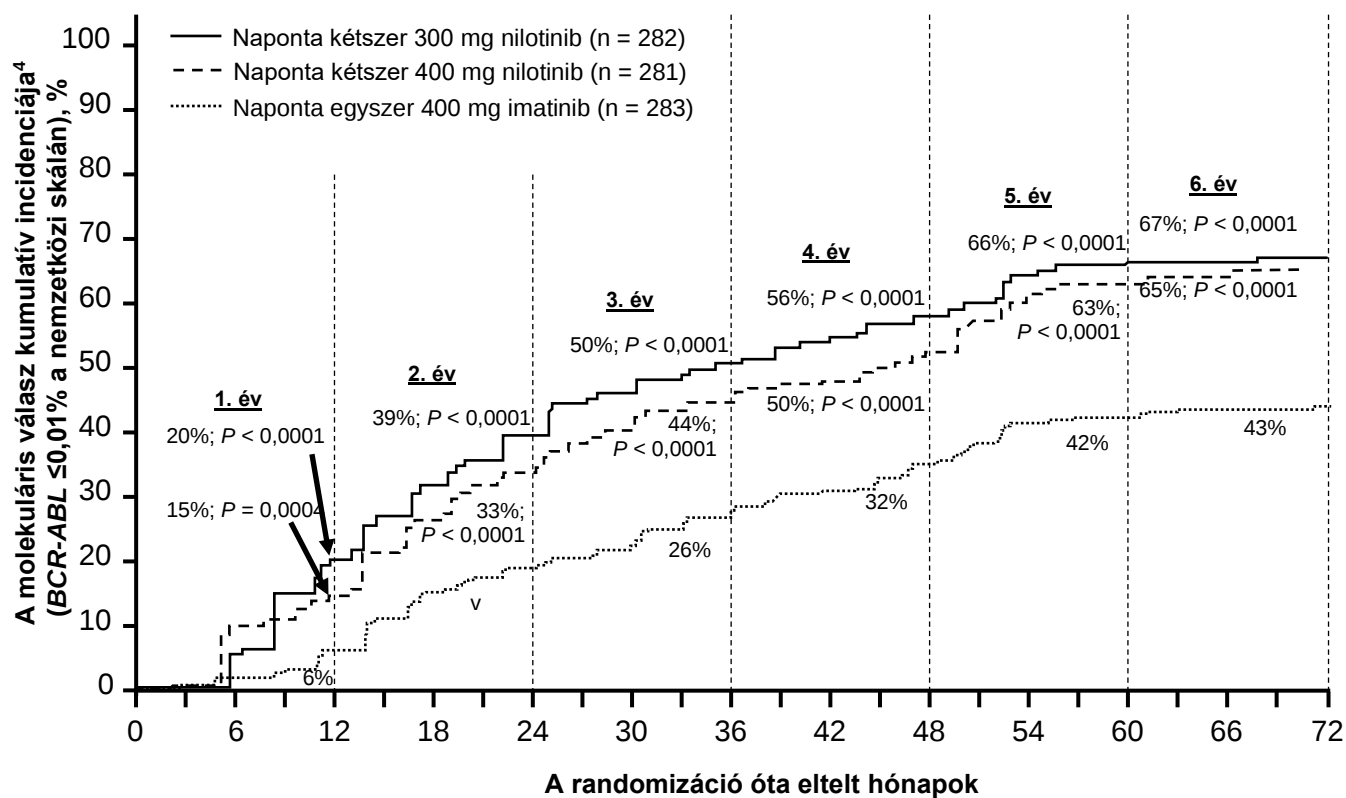
Az első MMR-ig eltelt idő Kaplan–Meier-féle elemzése alapján az MMR különböző időpontokban való elérésének valószínűsége egyaránt magasabb volt a naponta kétszer 300 mg és 400 mg nilotinib, mint a naponta egyszer 400 mg imatinib esetén (relatív hazard/HR = 2,17 és a stratifikált lograng-próba p < 0,0001 a naponta kétszer 300 mg nilotinib és a naponta egyszer 400 mg imatinib között, míg a HR = 1,88 és a stratifikált lograng-próba p < 0,0001 a naponta kétszer 400 mg nilotinib és a naponta egyszer 400 mg imatinib között).

Azoknak a betegeknek az aránya, akiknek a különböző időpontokban a nemzetközi skála szerinti $\leq 0,01\%$ -os és $\leq 0,0032\%$ -os molekuláris válaszreakciója volt, a 6. táblázatban kerül bemutatásra, és azoknak a betegeknek az eltérő időpontok szerint arányát, akiknek a különböző időpontokban a nemzetközi skála szerinti $\leq 0,01\%$ -os és $\leq 0,0032\%$ -os molekuláris válaszreakciója volt, a 2. és a 3. ábra szemlélteti. A nemzetközi skála szerinti $\leq 0,01\%$ -os és $\leq 0,0032\%$ -os molekuláris válaszreakciók sorrendben a BCR-ABL transzkripcióknak egy standardizált kiindulási értékhez viszonyított, ≥ 4 log csökkenésnek és $\geq 4,5$ log csökkenésnek felel meg.

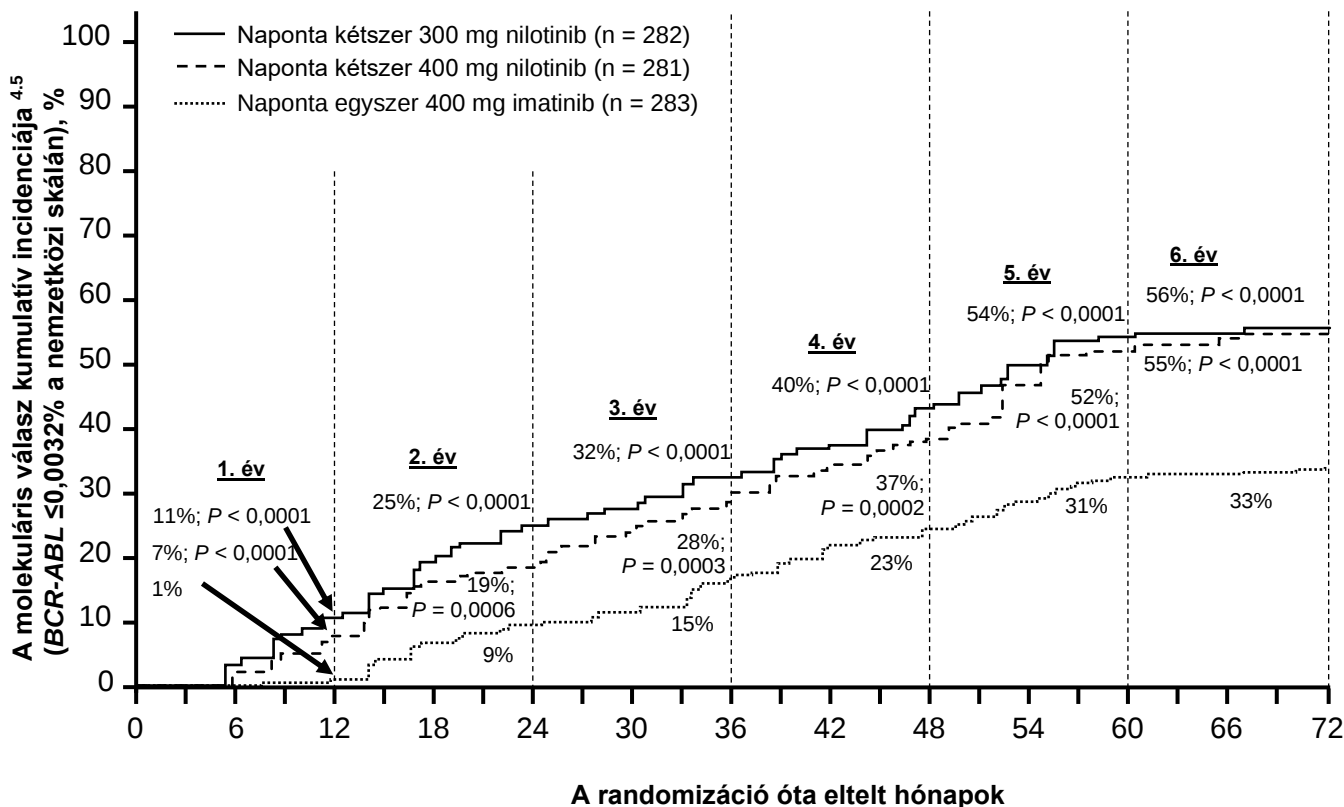
6. táblázat Azoknak a betegeknek az aránya, akik $\leq 0,01\%$ -os (4 log csökkenés) és $\leq 0,0032\%$ -os (4,5 log csökkenés) molekuláris válaszreakciót mutattak

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

2. ábra $\leq 0,01\%$ -os molekuláris válasz kumulatív incidenciája (4 log csökkenés)



3. ábra $\leq 0,0032\%$ -os molekuláris válasz kumulatív incidenciája (4,5 log csökkenés)



Az első MMR időtartamának Kaplan–Meier-féle becslése alapján a válaszreakciót 72 hónapig is fenntartó betegek aránya azok körében, akik elérték az MMR-t 92,5% (95%-os CI: 88,6–96,4%) volt a naponta kétszer 300 mg nilotinib-csoportban, 92,2% (95%-os CI: 88,5–95,9%) volt a naponta kétszer 400 mg nilotinib-csoportban, és 88,0% (95%-os CI: 83,0–93,1%) volt a naponta egyszer 400 mg imatinib-csoportban.

A teljes citogenetikai válasz (Complete cytogenetic response – CCyR) definíciója a minimum 20 metafázis értékelése alapján a csontvelőben észlelt 0% Ph⁺ metafázis volt. A 12. hónapra elért legjobb CCyR-arány (azokat, a kezelésre reagálóknak tekintett betegeket beleértve, akik CCyR érték el a 12. hónapban vagy korábban) statisztikailag egyaránt nagyobb volt a naponta kétszer adott 300 mg és 400 mg nilotinib, mint a naponta egyszer adott 400 mg imatinib esetén, lásd 7. táblázat.

A 24. hónapra a CCyR-arány (azokat, a kezelésre reagálóknak tekintett betegeket is beleértve, akik a CCyR-t a 24. hónapos vagy egy azt megelőző időpontra érték el) statisztikailag magasabb volt mind a naponta kétszer 300 mg, mind pedig a naponta kétszer 400 mg nilotinib-csoportban, mint a naponta egyszer 400 mg imatinib-csoportban.

7. táblázat A legjobb CCyR arány

	Nilotinib naponta kétszer 300 mg n = 282 (%)	Nilotinib naponta kétszer 400 mg n = 281 (%)	Imatinib naponta egyszer 400 mg n = 283 (%)
A 12. hónapra			
Válaszarány (95%-os CI)	80,1 (75,0–84,6)	77,9 (72,6–82,6)	65,0 (59,2–70,6)
Nincs válasz	19,9	22,1	35,0
A válaszarányra vonatkozó CMH teszt p-értéke (a naponta egyszer 400 mg imatinibhez képest)	< 0,0001	0,0005	
A 24. hónapra			
Válaszarány (95%-os CI)	86,9 (82,4–90,6)	84,7 (79,9–88,7)	77,0 (71,7–81,8)
Nincs válasz	13,1	15,3	23,0
A válaszarányra vonatkozó CMH teszt p-értéke (a naponta egyszer 400 mg imatinibhez képest)	0,0018	0,0160	

A Kaplan–Meier-féle becslés alapján a válaszreakciót 72 hónapig is fenntartó betegek aránya azok körében, akik elérték a CCyR-t 99,1% (95%-os CI: 97,9–100%) volt a naponta kétszer 300 mg nilotinib-csoportban, 98,7% (95%-os CI: 97,1–100%) volt a naponta kétszer 400 mg nilotinib-csoportban, és 97,0% (95%-os CI: 94,7–99,4%) volt a naponta egyszer 400 mg imatinib-csoportban.

A kezelés alatt akcelerált fázisba (AP) vagy blasztos krízisbe (BC) történő progresszió meghatározása a randomizáció dátumától a betegségnek az akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe vagy a CML-lel összefüggő halálig történő első, dokumentált progressziójáig eltelt idő. A kezelés alatt akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe történő progressziót összesen 17 betegnél észlelték: a naponta kétszer 300 mg nilotinibet kapó betegek közül 2-nél, a naponta kétszer 400 mg nilotinibet kapó betegek közül 3-nál, míg a naponta egyszer 400 mg imatinibet kapó betegek közül 12-nél. A 72. hónapban akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe történő progressziótól mentes betegek becsült aránya sorrendben 99,3%, 98,7% és 95,2% volt (HR = 0,1599 és a stratifikált lograng p = 0,0059 a naponta kétszer 300 mg nilotinib és a napi egyszeri imatinib között, HR = 0,2457 és a stratifikált lograng p = 0,0185 a naponta kétszer 400 mg nilotinib és a napi egyszeri imatinib között). AP/BC-be történő új progresszió esetéről a kezelést kapóknál a 2 éves analízis óta nem számoltak be.

A progresszió kritériumaként a klonális evolúciót is beleértve, a kezelés alatt az adatok lezárásának időpontjáig összesen 25 betegnél történt akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe történő progresszió (3 a naponta kétszer 300 mg nilotinib-csoportban, 5 a naponta kétszer 400 mg nilotinib-csoportban és 17 a naponta egyszer 400 mg imatinib-csoportban). A 72. hónapban akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe – a klonális evolúciót is beleértve – történő progressziótól mentes betegek becsült aránya sorrendben 98,7%, 97,9% és 93,2% volt (HR = 0,1626 és a stratifikált lograng p = 0,0009 a naponta kétszer 300 mg nilotinib és a napi egyszeri imatinib között, HR = 0,2848 és a stratifikált lograng p = 0,0085 a naponta kétszer 400 mg nilotinib és a napi egyszeri imatinib között).

A kezelés alatt vagy a kezelés befejezése utáni követés ideje alatt összesen 55 beteg halt meg (21 a naponta kétszer 300 mg nilotinib-csoportban, 11 a naponta kétszer 400 mg nilotinib-csoportban és 23 a naponta egyszer 400 mg imatinib-csoportban). Ebből az 55 halálesetből 26 volt összefüggésben a CML-lel (6 a naponta kétszer 300 mg nilotinib-csoportban, 4 a naponta kétszer 400 mg nilotinib-csoportban és 16 a naponta egyszer 400 mg imatinib-csoportban). A 72. hónapban élő betegek becsült aránya sorrendben 91,6%, 95,8% és 91,4% volt (HR = 0,8934 és stratifikált lograng p = 0,7085 a naponta kétszer 300 mg nilotinib és imatinib között, HR = 0,4632 és stratifikált lograng p = 0,0314 a naponta kétszer 400 mg nilotinib és imatinib között). Csak a CML-lel összefüggésben lévő haláleseteket tekintve eseménynek, a 72. hónapban a teljes túlélés becsült aránya sorrendben

97,7%, 98,5% és 93,9% volt (HR = 0,3694 és stratifikált lograng p = 0,0302 a naponta kétszer 300 mg nilotinib és imatinib között, HR = 0,2433 és stratifikált lograng p = 0,0061 a naponta kétszer 400 mg nilotinib és imatinib között).

Imatinib-rezisztens vagy intoleráns, a CML krónikus vagy akcelerált fázisában végzett klinikai vizsgálatok

Egy nyílt elrendezésű, nem kontrollos, multicentrumos II. fázisú vizsgálatot indítottak a nilotinib hatékonyságának tanulmányozására imatinibre rezisztens vagy intoleráns CML-es felnőtt betegek körében, külön kezelési ágakkal a krónikus és az akcelerált fázisban lévők számára. A hatékonyság vizsgálata 321 CP és 137 AP-beteg bevonásával történik. A kezelés medián időtartama 561 nap a CP-s, illetve 264 nap az AP-betegek esetén (lásd 8. táblázat). A nilotinibet folyamatosan alkalmazták (naponta kétszer, 2 órával valamelyik étkezés után és a bevételt követően legalább egy órán át táplálékfogyasztás nélkül), kivéve, ha bebizonyosodott a nem megfelelő terápiás válasz vagy a betegség progressziója. A dózis naponta kétszer 400 mg volt, és a dózis napi kétszer 600 mg-ra történő növelése megengedett volt.

8. táblázat A nilotinib-expozíció időtartama

	Krónikus fázis n = 321	Akcelerált fázis n = 137
A kezelés medián időtartama napokban (25.–75. percentilis)	561 (196–852)	264 (115–595)

Az imatinib-rezisztencia magában foglalja a teljes hematológiai válasz (a 3. hónap után), a citogenetikai válasz (a 6. hónap után), illetve a major citogenetikai válasz (a 12. hónap után), elérésének kudarcát, továbbá a betegség progresszióját korábbi citogenetikai vagy hematológiai választ követően. Az imatinib-intolerancia fogalma olyan betegeket foglal magában, akik toxicitás miatt megszakították az imatinib-kezelést, és a vizsgálatba való belépéskor nem mutattak major citogenetikai választ.

Összességében a betegek 73%-a volt imatinib-rezisztens és 27%-a intoleráns az imatinibbel szemben. A betegek többsége hosszú idő óta szenvedett CML-ben és egyéb daganatellenes szerekkel (köztük imatinibbel, hidroxüreával, interferonnal) már jelentős mértékű kezeléseket kapott, és egyeseknél még sikertelen szervátültetés is történt (9. táblázat). A legnagyobb korábbi imatinib dózis medián értéke 600 mg/nap volt. Az összes beteg 74%-ánál a legnagyobb korábbi imatinib dózis ≥ 600 mg/nap volt, míg 40%-uk kapott ≥ 800 mg/nap dózist.

9. táblázat CML kórtörténeti jellemzők

	Krónikus fázis (n = 321)	Akcelerált fázis (n = 137)*
A diagnózis óta eltelt idő medián értéke hónapokban (tartomány)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib Reszisztens Intoleráns MCyR-válasz nélkül	226 (70%) 95 (30%)	109 (80%) 27 (20%)
Az imatinib-kezelés medián időtartama napokban (25.–75. percentilis)	975 (519–1488)	857 (424–1497)
Előzetes hidroxürea-kezelés	83%	91%
Előzetes interferon-kezelés	58%	50%
Előzetes csontvelő-transzplantáció	7%	8%

* Egy betegnél hiányzik az imatinib-rezisztencia/intolerancia státuszra vonatkozó információ.

A CP-betegek primer végpontjaként a major citogenetikai válasz (MCyR) szolgált, definíciója szerint a Ph⁺ haemopoetikus sejtek eliminációja (CCyR, teljes citogenetikai válasz) vagy jelentős csökkenése < 35% Ph⁺ metafázisig (részleges citogenetikai válasz). A teljes hematológiai választ (CHR) CP-betegek esetében másodlagos végpontként definiálták. Az AP-betegek esetében a primer végpont az általános diagnosztizált hematológiai válasz (HR), definíciója szerint vagy teljes hematológiai válasz a leukaemiára utaló bizonyítékok hiányával, vagy a krónikus fázisba való visszatérés.

Krónikus fázis

Az MCyR-ráta a 321 CP-beteg esetében 51% volt. A válaszadók többsége az MCyR-t gyorsan, a nilotinib-kezelés kezdetét követő 3 hónapon (2,8 hónapos medián értéken) belül elérte, és ez tartós volt. A CCyR eléréséhez szükséges medián időtartam alig több, mint 3 hónap volt (medián: 3,4 hónap). A MCyR-t elérő betegek közül 77%-nál (95% CI: 70%–84%) maradt fent a terápiás válasz a 24. hónapban. A MCyR medián időtartamát nem érte el. A CCyR-t elérő betegek közül 85%-nál (95%-os CI: 78%–93%) maradt fent a terápiás válasz a 24. hónapban. A CCyR medián időtartamát nem érte el. A kiindulási időpontban CHR-s betegek az MCyR-t gyorsabban érték el (1,9 versus 2,8 hónap). A kiindulási CHR nélküli CP-betegek 70%-a ért el CHR-t, és a CHR-ig tartó medián idő 1 hónap volt, és a CHR időtartamának medián értéke 32,8 hónap volt. A CML-CP betegek becslült, 24 hónapos teljes túlélési aránya 87% volt.

Akcelerált fázis

Az általános diagnosztizált HR-ráta 137 AP-beteg esetében 50% volt. A terápiás választ adók legtöbbje a HR-t a nilotinib-kezelés megkezdését követően gyorsan (1,0 hónapos medián időtartam alatt) érte el, ami tartósan fennmaradt (a bizonyított HR medián időtartama 24,2 hónap volt). A HR-t elérő betegek közül 53%-nál (95%-os CI: 39%–67%) maradt fent a válasz a 24. hónapban. Az MCyR-ráta 30% volt, 2,8 hónapos medián időtartammal a terápiás válaszig. A MCyR-t elérő betegek közül 63%-nál (95%-os CI: 45%–80%) maradt fent a válasz a 24. hónapban. A MCyR medián időtartama 32,7 hónap volt. A CML-AP betegek becslült, 24 hónapos teljes túlélési aránya 70% volt.

A 10. táblázat mutatja a két kezelési ágban megfigyelt terápiás válaszok arányait.

10. táblázat Terápiás válasz CML-ben

(Legjobb terápiás válaszarány)	Krónikus fázis			Akcelerált fázis		
	Intoleráns (n = 95)	Rezisztens (n = 226)	Összes (n = 321)	Intoleráns (n = 27)	Rezisztens (n = 109)	Összes* (n = 137)
Hematológiai válasz (%)						
Általános (95%-os CI)	-	-	-	48 (29–68)	51(42–61)	50 (42–59)
Teljes	87 (74–94)	65 (56–72)	70 ¹ (63–76)	37	28	30
NEL	-	-	-	7	10	9
Visszatérés CP-ba	-	-	-	4	13	11
Citogenetikai válasz (%)						
Major (95%-os CI)	57 (46–67)	49 (42–56)	51 (46–57)	33 (17–54)	29 (21–39)	30 (22–38)
Teljes	41	35	37	22	19	20
Részleges	16	14	15	11	10	10

NEL=nincs bizonyíték leukaemiára/csontvelő-válaszra

¹ 114 CP-beteg esetében volt CHR a kiindulási időpontban, így nem voltak értékelhetők a teljes hematológiai válasz szempontjából.

* Egy betegnél hiányzik az imatinib-rezisztencia/intolerancia-státuszra vonatkozó információ.

BC-CML-es betegek vonatkozásán még nem állnak rendelkezésre hatásossági adatok. A különálló kezelési ágakat a II. fázisú vizsgálatba is bevonták, hogy tanulmányozzák a nilotinib hatását olyan CP- és AP-betegek esetében, akiknél korábban jelentős mértékű, többféle kezelést végeztek, köztük

valamely tirozinkináz-gátló hatóanyaggal az imatinib mellett. E 36 beteg közül 30 (83%) rezisztens volt a kezeléssel szemben, nem intoleráns. 22 CP-beteg esetében, akiknél a hatékonyságot értékelték, a nilotinib-kezelés 32%-os MCyR-rátát és 50%-os CHR-rátát indukált. 11 AP-beteg esetében, akiknél a hatékonyságot értékelték, a kezelés összességében 36%-os HR-rátát indukált.

Az imatinib-kezelés kudarcát követően 24 különféle BCR-ABL mutációt észleltek a mutációk előfordulására kivizsgált krónikus fázisú CML-es betegek 42%-ánál és az akcelerált fázisban lévők 54%-ánál. A nilotinib hatékonyságát az imatinib-rezisztenciával összefüggő különféle BCR-ABL mutációkkal jellemezhető betegek körében igazolták, kivéve a T315I-t.

A Ph+, krónikus fázisú CML-es, tartós, mély molekuláris válaszreakciót elért felnőtt betegek, akik első vonalbeli nilotinib-kezelésben részesültek, kezelésének abbahagyása

Egy nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban 215 krónikus fázisú, Ph+ CML-es felnőtt beteget kezeltek első vonalban legalább 2 évig nilotinibbel, akik a MolecularMD MRDx BCR-ABL tesztel mérve MR4,5-öt értek el, és akiket bevontak a nilotinib-kezelés további 52 héten át történő folytatására (nilotinib konszolidációs fázis). A 215 beteg közül 190 (88,4%) lépett be aTFR fázisba azt követően, hogy a konszolidációs fázis alatt tartós mély molekuláris választ ért el, amelyet az alábbi kritériumok definiálnak:

- a 4 utolsó negyedéves vizsgálat (12 hetenként végezve) legalább MR4,0 volt (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), és ez egy éven át fennmaradt;
- az utolsó mérés MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS);
- legfeljebb 2 mérés eredménye esik MR4,0 és MR4,5 közé ($0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$).

Az elsődleges végpont a kezelésmentes remisszió fázis elkezdése utáni 48. héten a major molekuláris választ adó betegek százalékaránya volt (non-reszpondernek tekintve minden olyan beteget, akinél a kezelés újrakezdésére volt szükség).

11. táblázat A kezelésmentes remisszió első vonalbeli nilotinib-kezelést követően

A TFR fázisba belépett betegek	190	
a TFR fázis elkezdése óta eltelt hetek	48 hét	264 hét
MMR-ben vagy kedvezőbb állapotban maradó betegek	98 (51,6%, [95%-os CI: 44,2; 58,9])	79 ^[2] (41,6%, 95%-os CI: 34,5; 48,9)
A TFR fázist befejező betegek	93 ^[1]	109
az MMR elvesztése miatt	88 (46,3%)	94 (49,5%)
egyéb ok miatt	5	15
Az MMR elvesztése után a kezelést újrakezdett betegek	86	91
akik visszanyerték az MMR-t	85 (98,8%)	90 (98,9%)
akik visszanyerték az MR4,5-öt	76 (88,4%)	84 (92,3%)

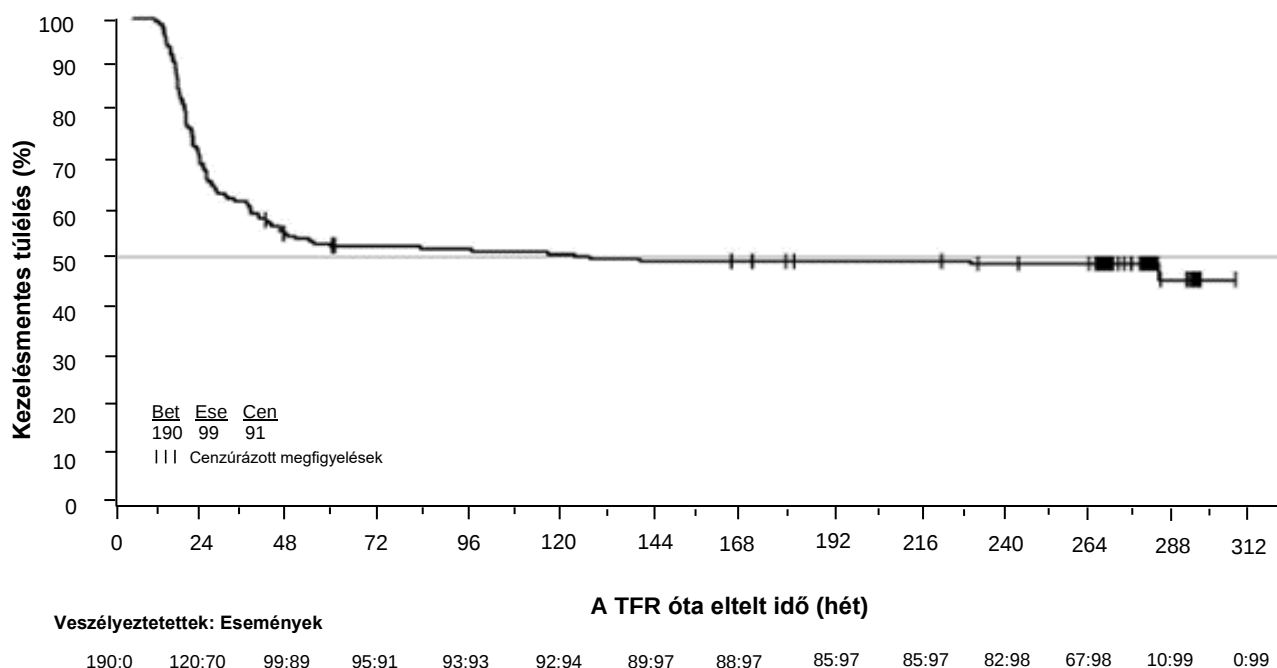
[1] Egy betegnél nem vették el az MMR a 48. hétre, azonban abbahagyta a kezelésmentes remisszió fázist.

[2] Kettő betegnél nem állt rendelkezésre PCR-vizsgálat a 264. héten, ezért az ő válaszukat nem vették figyelembe a 264. héten lezárt adatok elemzésében.

Az összes ismételt kezelést kapott beteg 50%-a 7 hét alatt nyerte vissza az MMR-t és 12,9 hét alatt nyerte vissza az MR4,5-öt. Az MMR visszanyerésének összesített aránya a kezelés újrakezdése utáni 24. hétre 97,8% volt (91-ből 89 beteg) és az MR4,5 visszanyerésének összesített aránya a 48. héten 91,2% volt (91-ből 83 beteg).

A Kaplan-Meier-féle becsült kezelésmentes túlélés mediánja (treatment-free survival – TFS) 120,1 hét volt (95%-os CI: 36,9, nem megbecsülhető [NE]) (4. ábra). A 190 beteg közül 91-nél (47,9%) nem volt kezelésmentes túlélés esemény.

4. ábra A kezelésmentes túlélés Kaplan–Meier-féle becslése a TFR elkezdése után (teljes analízis halmaz)



Krónikus fázisú CML-es, korábbi imatinib-kezelés után nilotinib-kezeléssel tartós, mély molekuláris válaszreakciót elért felnőtt betegek kezelésének abbahagyása

Egy nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatba 163, krónikus fázisú, Ph+ CML-es, legalább 3 évig tirozinkináz-inhibitorokat (TKI-ok) szedő (kezdeti TKI-kezelésként több mint 4 hétig imatinib, a nilotinibre történő átállításkor dokumentált MR4,5 nélkül az imatinib-kezelés mellett, majd legalább két évig nilotinibre történő átállítás), olyan felnőtt beteget vontak be, akik a MolecularMD MRDx BCR-ABL teszttel mérve MR4,5-öt értek el a nilotinib-kezelés alatt, hogy további 52 héten át folytassák a nilotinib-kezelést (nilotinib konszolidációs fázis). A 163 beteg közül 126 (77,3%) lépett be a kezelésmentes remisszió fázisba azt követően, hogy a konszolidációs fázis alatt tartós mély molekuláris választ ért el, amelyet az alábbi kritérium definiál:

- A 4 utolsó negyedéves vizsgálat (12 hetenként végezve) nem mutatta ki az MR4,5 bizonyított megszűnését ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\% \text{ IS}$) az egy év alatt.

Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél a kezelés abbahagyását követő 48 héten belül nem mutatták ki az MR4,0 bizonyított elvesztését vagy a MMR megszűnését.

12. táblázat A kezelésmentes remisszió korábbi imatinib-terápia után alkalmazott nilotinib-kezelést követően

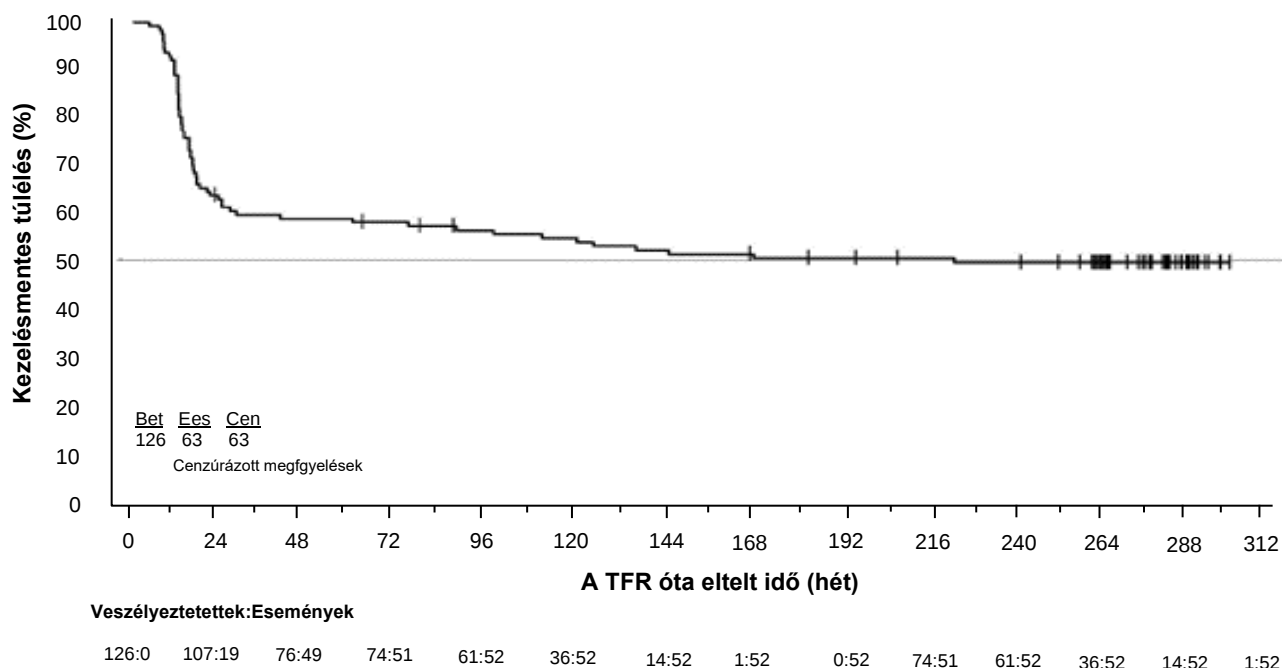
A TFR fázisba belépett betegek	126	
a TFR fázis elkezdése óta eltelt hetek	48 hét	264 hét
MMR-ben maradó betegek, akiknél nem igazolták az MR4,0 elvesztését és nem kezdték újra a nilotinibet	73 (57,9%, [95%-os CI: 48,8, 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95%-os CI: 34,1, 52,0])
A TFR fázist befejező betegek	53	74 ^[1]
az MR4,0 igazolt elvesztése vagy az MMR elvesztése miatt	53 (42,1%)	61 (82,4%)
egyéb ok miatt	0	13
Az MMR elvesztése vagy az MR4,0 igazolt elvesztése után a kezelést újrakezdett betegek	51	59
akik visszanyerték az MR4,0-t	48 (94,1%)	56 (94,9%)
akik visszanyerték az MR4,5-öt	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] kettő betegnél fennállt MMR (PCR-vizsgálattal) a 264. héten, később azonban abbahagyták a vizsgálatot és nem került sor náluk további PCR-vizsgálatokra.

A nilotinib hatására az MR4,0 ismételt eléréséhez szükséges, Kaplan–Meier-féle becsült medián időtartam 11,1 hét (95%-os CI: 8,1; 12,1), MR4,5 esetében 13,1 hét [95%-os CI: 12,0; 15,9) volt. Az MR4 visszanyerésének összesített aránya a kezelés újrakezdése utáni 48. hétre 94,9% (59-ből 56 beteg), az MR4,5 esetében 91,5% (59-ből 54 beteg) volt.

A medián kezelésmentes túlélés Kaplan–Meier-becslése 224 hét (95%-os CI: 39,9, NE) (5. ábra). A 126 beteg közül 63-nál (50,0%) nem volt kezelésmentes túlélés esemény.

5. ábra A kezelésmentes túlélés Kaplan–Meier-féle becslése a TFR elkezdése után (teljes analízis halmaz)



Gyermekek és serdülők

A nilotinibbel végzett fő gyermekgyógyászati vizsgálatban összesen 58, 2 és < 18 év közötti beteg

(25 újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú Ph+ CML-ben szenvedő beteg, 33 pedig imatinibre/dazatinibre rezisztens vagy imatinibet nem toleráló, krónikus fázisú Ph+ CML-ben szenvedő beteg) kapott nilotinib-kezelést naponta kétszer 230 mg/m² dózisban, a legközelebbi, 50 mg-mal osztható dózisa (legfeljebb 400 mg-ra, a maximális egyszeri dózisa) kerekítve. A vizsgálat legfontosabb adatait a 13. táblázat összesíti.

13. táblázat A nilotinibbel végzett fő gyermekgyógyászati vizsgálat összefoglaló adatai

	Újonnan diagnosztizált Ph+ CML-CP (n=25)	rezisztens vagy intoleráns Ph+ CML-CP (n=33)
A kezelés hónapokban mért időtartamának mediánja (tartomány)	51,9 (1,4–61,2)	60,5 (0,7–63,5)
A tényleges dózisintenzitás mediánja (tartomány) (mg/m ² /nap)	377,0 (149–468)	436,9 (196–493)
Relatív dózisintenzitás (%) a naponta kétszer 230 mg/m ² -es tervezett dózishoz képest Medián (tartomány) 90% feletti értékkel rendelkező betegek száma	82,0 (32–102) 12 (48,0%)	95,0 (43–107) 19 (57,6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% IS) 12 ciklus elteltével, (95%-os CI)	60%, (38,7–78,9)	48,5%, (30,8–66,5)
MMR a 12. ciklus végére, (95%-os CI)	64,0%, (42,5–82,0)	57,6%, (39,2–74,5)
MMR a 66. ciklus végére, (95%-os CI)	76,0%, (54,9–90,6)	60,6%, (42,1–77,1)
Az MMR-ig eltelt medián idő hónapokban (95%-os CI)	5,56 (5,52–10,84)	2,79 (0,03–5,75)
A 66. ciklus végére MR4,0-t (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% IS) elérő betegek száma (%)	14 (56,0%)	9 (27,3%)
A 66. ciklus végére MR4,5-öt (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% IS) elérő betegek száma (%)	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Az MMR igazolt elvesztése azon betegek körében, akik elérték az MMR-t	19-ből 3	20-ból senki
Fellépő mutáció a kezelés közben	Nincs	Nincs
Betegségprogresszió a kezelés közben	1 beteg átmenetileg megfelelt az AP/BC-be történő progresszió technikai definíciójának *	1 beteg AP/BC-be progrediált 10,1 hónap kezelés után
Teljes túlélés Események száma Halál a kezelés közben Halál a túlélés követése során	0 3 (12%) Nem megbecsülhető	0 1 (3%) Nem megbecsülhető

* 1 beteg átmenetileg megfelelt az AP/BC-be történő progresszió technikai definíciójának (ugyanis megemelkedett a bazofil sejtek száma) egy hónappal a nilotinib megkezdése után (az első ciklusban)

13 napra átmenetileg felfüggesztették a kezelését). A beteg nem lépett ki a vizsgálatból, visszatért a CP-be, majd 6 ciklusnyi nilotinib-kezelés után CHR-ben és CCyR-ben volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A nilotinib csúcskoncentrációi 3 órával az orális beadást követően alakulnak ki. A nilotinib felszívódása orális bevételt követően kb. 30%-os mértékű volt. A nilotinib abszolút biohasznosulását nem állapították meg. Szájon át beadott oldathoz viszonyítva (pH 1,2-1,3) a relatív biohasznosulás körülbelül 50%. Egészséges önkéntesek esetében a nilotinib C_{max} 112%-kal és a szérumszint-koncentráció – idő görbe alatti terület (AUC) 82%-kal nőtt az éhgyomorral történő bevételhez képest, ha a nilotinibet táplálékkal együtt alkalmazták. A nilotinib 30 perccel, illetve 2 órával a táplálkozást követő bevétel a nilotinib biohasznosulását sorrendben 29%-kal, illetve 15%-kal növelte (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

A nilotinib felszívódása (relatív biohasznosulása) a teljes gastrectomián átesett betegeknek kb. 48%-kal és a partialis gastrectomián átesett betegeknek kb. 22%-kal csökkenhet.

Eloszlás

A nilotinib vér-plazma aránya 0,71. A plazmafehérje kötődés *in vitro* kísérletek alapján kb. 98%.

Biotranszformáció

A fő, azonosított anyagcsereutak közé egészséges önkéntesek esetén az oxidáció és a hidroxiláció tartozik. A nilotinib a fő keringő összetevő a szérumban. A metabolitok egyike sem járult hozzá jelentős mértékben a nilotinib farmakológiai hatásához. A nilotinibet elsősorban a CYP3A4 metabolizálja, a CYP2C8 esetleges csekély hozzájárulásával.

Elimináció

Az izotóppal jelzett nilotinib egyszeri dózisának adását követően egészséges önkénteseknél a dózis több mint 90%-a ürült ki 7 napon belül, főként a széklettel (a dózis 94%-a). A változatlan nilotinib a dózis 69%-át tette ki.

A napi adagolás melletti ismételt dózisos farmakokinetika alapján becsült látszólagos eliminációs felezési idő kb. 17 óra volt. A nilotinib farmakokinetikájának betegek közötti variabilitása közepes vagy jelentős mértékű volt.

Linearitás/nonlinearitás

A steady-state nilotinib-expozíció dóziszfüggő volt, naponta egyszer alkalmazott 400 mg-nál nagyobb dózisszinteknél a szisztémás expozíció a dózisarányoshoz képest kevésbé növekedett. Naponta kétszer 400 mg-os adagolásnál a napi szisztémás expozíció steady-state állapotban 35%-kal nagyobb volt, mint a naponta egyszer 800 mg-os adagolás esetén. A naponta kétszer 400 mg-os dózisszint mellett, dinamikus egyensúlyi állapotban mért nilotinib szisztémás expozíció (AUC) megközelítőleg 13,4%-kal magasabb volt, mint a naponta kétszer 300 mg-os dózisszint mellett. A 12 hónap alatt a nilotinib átlagos mélyponti- és csúcskoncentrációja sorrendben megközelítőleg 15,7%-kal és 14,8%-kal volt magasabb a naponta kétszer 400 mg-os dózis, mint a naponta kétszer 300 mg-os dózis adása után. Nem találtak lényeges emelkedést a nilotinib-expozícióban, amikor a naponta kétszer 400 mg-os dózist naponta kétszer 600 mg-ra növelték.

A steady-state lényegében a 8. napra alakult ki. A nilotinib szérumszint-expozíció emelkedése az első dózis és a steady-state között mintegy kétszeres volt a napi adagolás és 3,8-szeres a napi kétszeri adagolás esetén.

Biohasznosulás/Bioekvivalencia vizsgálatok

Két, 200 mg-os kemény kapszulából álló, egyetlen 400 mg-os nilotinib adag adásakor kimutatták, hogy ha mindegyik kemény kapszula tartalmát egy teáskanálnyi almaszószbba keverték, az bioekvivalens volt 2 intakt, 200 mg-os kemény kapszulából álló, egyetlen adag adásával.

Gyermekek és serdülők

A naponta kétszer 230 mg/m² nilotinibet (a legközelebbi 50 mg dózissra kerekítve) kapó betegeknél (legfeljebb 400 mg egyszeri dózissal) a dinamikus egyensúlyi állapotban mért nilotinib-expozíciót és clearance-értéket hasonlónak találták (kétszeres értéken belül) a naponta kétszer 400 mg dózissal kapó felnőtt betegekéhez. A nilotinib farmakokinetikai expozíciója egyszeri és ismételt dózissokat követően hasonlónak bizonyult a 2–< 10 éves, illetve a ≥ 10–< 18 éves gyermekeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nilotinibet gyógyszerbiztonsági farmakológiai, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukciós toxicitási, fototoxicitási, valamint karcinogenitási vizsgálatokban (patkányokon és egereken) értékelték.

Farmakológiai biztonságossági vizsgálatok

A nilotinibnek nem volt központi idegrendszeri, illetve légzésfunkciókra gyakorolt hatása. Az *in vitro* kardiális biztonságossági vizsgálatokban kimutatták egy QT-intervallum-megnyúlásra utaló preklinikai jelet annak alapján, hogy a nilotinibet izolált nyúlászíveken vizsgálva a hERG áramok gátlását és az akciós potenciál időtartamának megnyúlását tapasztalták. Nem észleltek az EKG-ra gyakorolt hatásokat sem kutyákban, sem majmokban a legfeljebb 39 hétig történő kezelés során, illetve speciális telemetriás vizsgálatban kutyákon.

Ismételt dózissú toxicitási vizsgálatok

A kutyákon legfeljebb 4 héten át, illetve cynomolgus majmokban legfeljebb 9 hónapon át végzett ismételt dózissú toxicitási vizsgálatok alapján a nilotinib-toxicitás elsősorban a máj. Az elváltozások közé tartozott a glutamát-piruvát-transzamináz és az alkalikus foszfatáz aktivitás fokozódása és hisztopatológiai eltérések (főként sinusoid sejt, illetve Kupffer sejt hyperplasia/hypertrophia, epevezeték hyperplasia és periportal fibrosis). Általában a klinikai kémiai változások teljes mértékben reverzibilisek voltak egy négyhetes regenerálódási időszakot követően, míg a szövettani elváltozások részleges reverzibilitást mutattak. A májra észlelhető hatást gyakorló legalacsonyabb dózisszinteknél megfigyelt expozíciók alacsonyabbak voltak, mint a 800 mg/nap dózissnál mért humán expozíció. Csak csekély májelváltozásokat tapasztaltak legfeljebb 26 hétig kezelt egereknél és patkányoknál. Patkányok, kutyák és majmok esetében főként reverzibilis koleszterinszint-emelkedéseket észleltek.

Genotoxicitási vizsgálatok

Bakteriális *in vitro* rendszerekben végzett genotoxicitási vizsgálatokban, illetve emlős *in vitro* és *in vivo* rendszerekben metabolikus aktivációval vagy anélkül semmilyen bizonyítékot nem találtak a nilotinib mutagén potenciáljára.

Karcinogenitási vizsgálatok

A két évig tartó, patkányon végzett karcinogenitási vizsgálatban a nem daganatos elváltozások (dilatáció, vascularis ectasia, endothelsejt hyperplasia, gyulladás és/vagy epithelialis hyperplasia) fő célszerve az uterus volt. Az 5, 15 és 40 mg/ttkg/nap nilotinib adása mellett nem volt karcinogenitásra utaló bizonyíték. A legmagasabb dózisszint mellett expozíciók (az AUC szempontjából) a 800 mg/nap nilotinib-dózis mellett dinamikus egyensúlyi állapotú mindennapos humán expozíció kb. 2-3-szorosai voltak (az AUC alapján).

A 26 hetes Tg.rasH2 egérkarcinogenitási vizsgálatban, amelyben a nilotinibet napi 30, 100 és 300 mg/ttkg-os dózisban adták, cutan papillomákat/carcinomákat detektáltak a 300 mg/ttkg-os dózis mellett, ami a napi 800 mg-os engedélyezett maximális dózis (naponta kétszer 400 mg-ként adva) melletti humán expozíció megközelítőleg 30–40-szeresét jelenti (az AUC alapján). A daganatos bőrléziók esetén a mellékhatást még nem okozó szint (no observed effect level) napi 100 mg/ttkg volt, ami a napi 800 mg-os engedélyezett maximális dózis (naponta kétszer 400 mg-ként adva) melletti humán expozíció megközelítőleg 10–20-szorosát jelenti. A nem daganatos léziók főbb célszervei a bőr (epidermalis hyperplasia), a növekvő fogak (a felső metszőfogak zománcszervének degenerációja/atróphiája és a gingiva/a metszőfogak odontogen epitheliumának gyulladása), valamint a thymus (a kisebb lymphocyták emelkedett előfordulási gyakorisága és/vagy fokozott súlyossága) voltak.

Reproduktív toxicitási és fertilitási vizsgálatok

A nilotinib nem okozott teratogenitást, de az anyai toxicitást is előidéző dózisoknál embryo- és foetotoxicitást mutatott. Fokozott posztimplantációs veszteséget figyeltek meg mind a fertilitási vizsgálatban, ahol hímeket és nőstényeket is kezeltek, mind pedig az embryotoxicitási vizsgálatban, amelyben csak nőstényeket kezeltek. Az embryotoxicitási vizsgálatokban patkányok esetén embryo-letalitást és foetalis hatásokat (főként csökkent foetalis testtömeget, az arccsontok korai fúzióját [maxilla és os zygomaticus fusio], visceralis és csontváz-variációkat) találtak, míg nyulaknál a foetalis reszorpció fokozódását és csontváz-variációkat mutattak ki. Egy patkányokon végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban az anyai nilotinib-expozíció a testi fejlődési paraméterekben kialakuló változásokkal együtt a fiatal állatok csökkent testsúlyát, valamint a párzási és fertilitási mutatók csökkenését idézte elő az utódokban. Az észlelhető mellékhatásokat nem mutató legnagyobb dózis esetén nőstényekben a nilotinib-expozíció általában kisebb vagy azonos, mint a 800 mg/nap humán dózis esetén.

A legmagasabb tesztelt dózison, ami a javasolt humán adag kb. ötszöröse, hím és nőstény patkányoknál nem észleltek a spermiumszámra/-motilitásra vagy a fertilitásra gyakorolt hatást.

Juvenilis állatokon végzett vizsgálatok

Egy juvenilis fejlődési vizsgálatban a nilotinibet a szülést követő első héttől kezdve fiatal felnőttkorig (a születést követő 70. napig) 2, 6 és 20 mg/ttkg/nap dózisokban adták szájon át levezetett gyomorszondán át fiatal patkányoknak. Standard vizsgálati paraméterek mellett a fejlődés jellemzőit, a központi idegrendszeri hatásokat, a párzást és a fertilitást értékelték. A mindkét nemnél észlelt testtömeg-csökkenés és a preputium hím állatoknál észlelt késői szeparáció (ami összefüggésben lehet a testtömeg-csökkenéssel) alapján juvenilis patkányok esetén a mellékhatást nem okozó szintet (No-Observed-Effect-Level) 6 mg/ttkg/nap dózisban állapították meg. A fiatal állatok a felnőttekhez képest nem mutattak fokozott érzékenységet a nilotinibre. Ezen kívül a fiatal patkányok toxicitási profilja a felnőtt patkányoknál észlelthez hasonló volt.

Fototoxicitási vizsgálatok

A nilotinibról kimutatták, hogy elnyeli az UV-B és UV-A tartományú fényt, és bejut a bőrbe és *in vitro* fototoxikus potenciált mutatott, de *in vivo* semmilyen hatást nem figyeltek meg. Ezért annak a kockázatát, hogy a nilotinib fényérzékenységet okoz a betegeknél, nagyon alacsonynak tekintik.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Laktóz-monohidrát

Kroszpovidon

Poliszorbát 80

Magnézium-alumínium-metaszilikát

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Nilotinib Accord 50 mg és 150 mg kemény kapszula

Kapszulahéj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172)

Nilotinib Accord 200 mg kemény kapszula

Kapszulahéj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Nilotinib Accord 50 mg és 150 mg kemény kapszula

Jelölőfesték

Sellak

Fekete vas-oxid (E172)

Propilén-glikol

Kálium-hidroxid

Nilotinib Accord 200 mg kemény kapszula

Jelölőfesték

Sellak

Propilén-glikol

Nátrium-hidroxid

Titán-dioxid (E171)

Povidon

Alluravörös AC

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Nilotinib Accord az alábbi kiszerelésekben kapható:

Nilotinib Accord 50 mg kemény kapszula

PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolás vagy PVC/PVDC/Alumínium dózisonként perforált buboréksomagolás.

- 40 kemény kapszulát (egyenként 8 kemény kapszulát tartalmazó 5 darab buboréksomagolás) tartalmazó egységcsomagolás vagy 40 × 1 db kemény kapszulát (egyenként 8 kemény kapszulát tartalmazó 5 darab buboréksomagolás) tartalmazó dózisonként perforált buboréksomagolás.
- 120 (3-szor 40) kemény kapszulát vagy 120 × 1 db (3 csomag 40 × 1 db-os) kemény kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nilotinib Accord 150 mg és 200 mg kemény kapszula

PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolás vagy PVC/PVDC/Alumínium dózisonként perforált buboréksomagolás.

- 28 kemény kapszulát tartalmazó (egyenként 7 kemény kapszulát tartalmazó 4 darab buboréksomagolás, vagy egyenként 14 kemény kapszulát tartalmazó 2 darab buboréksomagolás, vagy 7 darab, napi dózist tartalmazó buboréksomagolás, egyenként 4 kemény kapszulával) vagy 40 kemény kapszulát tartalmazó (egyenként 8 kemény kapszulát tartalmazó 5 darab buboréksomagolás) vagy 28 × 1 db kemény kapszulát tartalmazó dózisonként perforált buboréksomagolás (egyenként 7 kemény kapszulát tartalmazó 4 darab buboréksomagolás, vagy egyenként 14 kemény kapszulát tartalmazó 2 darab buboréksomagolás, vagy 7 darab, napi dózist tartalmazó buboréksomagolás, egyenként 4 kemény kapszulával) vagy 40 × 1 db kemény kapszulát (egyenként 8 kemény kapszulát tartalmazó 5 darab buboréksomagolás) tartalmazó egységcsomagolás.
- 112 (4-szer 28) kemény kapszulát tartalmazó, 120 (3-szor 40) kemény kapszulát tartalmazó vagy 392 (14-szer 28) kemény kapszulát vagy 112 × 1 db (4 csomag 28 × 1 db-os) kemény kapszulát, 120 × 1 db (3 csomag 40 × 1 db-os) kemény kapszulát vagy 392 × 1 db (14 csomag 28 × 1 db-os) kemény kapszulát tartalmazó dózisonként perforált buboréksomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

50 mg kemény kapszula

EU/1/24/1845/001 40 kapszula
EU/1/24/1845/002 40 × 1 db kapszula (egységcsomagolás)
EU/1/24/1845/003 120 (3 × 40) kapszula (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/24/1845/004 120 (3 × 40 × 1 db) kapszula (egységcsomagolás) (gyűjtőcsomagolás)

150 mg kemény kapszula

EU/1/24/1845/005	28 kapszula
EU/1/24/1845/006	28 × 1 db kapszula (egységcsomagolás)
EU/1/24/1845/007	40 kapszula
EU/1/24/1845/008	40 × 1 db kapszula (egységcsomagolás)
EU/1/24/1845/009	112 (4 × 28) kapszula (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/24/1845/010	120 (3 × 40) kapszula (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/24/1845/011	392 (14 × 28) kapszula (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/24/1845/012	112 (4 × 28 × 1 db) kapszula (egységcsomagolás) (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/24/1845/013	120 (3 × 40 × 1 db) kapszula (egységcsomagolás) (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/24/1845/014	392 (14 × 28 × 1 db) kapszula (egységcsomagolás) (gyűjtőcsomagolás)

200 mg kemény kapszula

EU/1/24/1845/015	28 kapszula
EU/1/24/1845/016	28 × 1 db kapszula (egységcsomagolás)
EU/1/24/1845/017	40 kapszula
EU/1/24/1845/018	40 × 1 db kapszula (egységcsomagolás)
EU/1/24/1845/019	112 (4 × 28) kapszula (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/24/1845/020	120 (3 × 40) kapszula (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/24/1845/021	392 (14 × 28) kapszula (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/24/1845/022	112 (4 × 28 × 1 db) kapszula (egységcsomagolás) (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/24/1845/023	120 (3 × 40 × 1 db) kapszula (egységcsomagolás) (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/24/1845/024	392 (14 × 28 × 1 db) kapszula (egységcsomagolás) (gyűjtőcsomagolás)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. augusztus 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten
Ausztria

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nilotinib Accord 50 mg kemény kapszula
nilotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg nilotinib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz – további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

40 kemény kapszula
40 × 1 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Nilotinib Accord 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ (120 KEMÉNY KAPSZULA GYŰJTŐCSOMAGOLÁSA – BLUE BOXSZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nilotinib Accord 50 mg kemény kapszula
nilotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg nilotinib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz – további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

Gyűjtőcsomagolás: 120 (3 csomag 40 db-os) kemény kapszula
120 × 1 (3 csomag 40 × 1 db-os) kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Nilotinib Accord 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA – BLUE BOX NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nilotinib Accord 50 mg kemény kapszula
nilotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg nilotinib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz – további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

40 kemény kapszula. A gyűjtőcsomagolás összetevője. Önállóan nem hozható kereskedelmi forgalomba.

40 × 1 db kemény kapszula. A gyűjtőcsomagolás összetevője. Önállóan nem hozható kereskedelmi forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Nilotinib Accord 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nilotinib Accord 50 mg kapszula
nilotinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Szájon át történő alkalmazásra.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nilotinib Accord 150 mg kemény kapszula
nilotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg nilotinib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz – további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

28 kemény kapszula

40 kemény kapszula

28 × 1 db kemény kapszula

40 × 1 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Nilotinib Accord 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BELEÉRTVE A BLUE BOXOT IS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nilotinib Accord 150 mg kemény kapszula
nilotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg nilotinib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz – további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

Gyűjtőcsomagolás: 112 (4-szer 28) kemény kapszula
120 (3-szor 40) kemény kapszula
392 (14-szer 28) kemény kapszula
112 × 1 db (4 csomag 28 × 1 db-os) kemény kapszula
120 × 1 db (3 csomag 40 × 1 db-os) kemény kapszula
392 × 1 db (14 csomag 28 × 1 db-os) kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nilotinib Accord 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nilotinib Accord 150 mg kemény kapszula
nilotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg nilotinib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz – további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

28 kemény kapszula. A gyűjtőcsomagolás összetevője. Önállóan nem hozható kereskedelmi forgalomba.

40 kemény kapszula. A gyűjtőcsomagolás összetevője. Önállóan nem hozható kereskedelmi forgalomba.

28 × 1 db kemény kapszula. A gyűjtőcsomagolás összetevője. Önállóan nem hozható kereskedelmi forgalomba.

40 × 1 db kemény kapszula. A gyűjtőcsomagolás összetevője. Önállóan nem hozható kereskedelmi forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nilotinib Accord 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nilotinib Accord 150 mg kapszula
nilotinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Szájon át történő alkalmazásra.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nilotinib Accord 200 mg kemény kapszula
nilotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg nilotinib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és alluravörös AC-t tartalmaz – további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

28 kemény kapszula

40 kemény kapszula

28 × 1 db kemény kapszula

40 × 1 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Nilotinib Accord 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BELEÉRTVE A BLUE BOXOT IS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nilotinib Accord 200 mg kemény kapszula
nilotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg nilotinib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és alluravörös AC-t tartalmaz – további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

Gyűjtőcsomagolás: 112 (4-szer 28) kemény kapszula
120 (3-szor 40) kemény kapszula
392 (14-szer 28) kemény kapszula
112 × 1 db (4 csomag 28 × 1 db-os) kemény kapszula
120 × 1 db (3 csomag 40 × 1 db-os) kemény kapszula
392 × 1 db (14 csomag 28 × 1 db-os) kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Nilotinib Accord 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nilotinib Accord 200 mg kemény kapszula
nilotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg nilotinib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és alluravörös AC-t tartalmaz – további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

28 kemény kapszula. A gyűjtőcsomagolás összetevője. Önállóan nem hozható kereskedelmi forgalomba.

40 kemény kapszula. A gyűjtőcsomagolás összetevője. Önállóan nem hozható kereskedelmi forgalomba.

28 × 1 db kemény kapszula. A gyűjtőcsomagolás összetevője. Önállóan nem hozható kereskedelmi forgalomba.

40 × 1 db kemény kapszula. A gyűjtőcsomagolás összetevője. Önállóan nem hozható kereskedelmi forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nilotinib Accord 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nilotinib Accord 200 mg kapszula
nilotinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Szájon át történő alkalmazásra.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Nilotinib Accord 50 mg kemény kapszula
Nilotinib Accord 150 mg kemény kapszula
Nilotinib Accord 200 mg kemény kapszula
nilotinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Nilotinib Accord, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Nilotinib Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Nilotinib Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Nilotinib Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Nilotinib Accord, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Nilotinib Accord?

A Nilotinib Accord egy nilotinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Nilotinib Accord?

A Nilotinib Accord-ot egy fehérvérűség- (leukémia) típus kezelésére használják, amit Philadelphia kromoszóma-pozitív krónikus mieloid leukémiának (Ph-pozitív krónikus mieloid leukémia) neveznek. A krónikus mieloid leukémia olyan vérrákfajta, amelynek következtében a szervezet túlságosan sok kóros fehérvérsejtet termel.

A Nilotinib Accord-ot újonnan felismert, krónikus mieloid leukémiás felnőtt és gyermekgyógyászati betegek vagy olyan krónikus mieloid leukémiás betegek kezelésére használják, akik számára már nem nyújt előnyöket a korábbi kezelésük, beleértve az imatinibet. Olyan felnőtt és gyermekgyógyászati betegek esetében is alkalmazzák, akik korábbi kezelésük során súlyos mellékhatásokat tapasztaltak és nem képesek azt tovább alkalmazni.

Hogyan fejti ki hatását a Nilotinib Accord?

Krónikus mieloid leukémiás betegeknél az örökítőanyagban (DNS-ben) bekövetkezett változás olyan jelzést ad, amely a szervezetet rendellenes fehérvérsejtek termelésére készíti. A Nilotinib Accord gátolja ezt a jelzést és így módon leállítja e sejtek termelődését.

A Nilotinib Accord-kezelés alatti ellenőrző vizsgálatok

A kezelés során rendszeres vizsgálatokat végeznek, köztük érvizsgálatokat is. Ezekkel a vizsgálatokkal ellenőrzik majd:

- a szervezetben a vérsejtek (fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék) számát, hogy lássák, hogyan tűri a beteg a Nilotinib Accord-kezelést.

- a hasnyálmirigy és a máj működését, hogy lássák, hogyan tűri a beteg a Nilotinib Accord-kezelést.
- a szervezetben lévő elektrolitokat (kálium, magnézium). Ezek a szív működéséhez fontosak.
- a cukor és a zsírok szintjét a vérben.

Egy, a szív elektromos aktivitását mérő szerkezet segítségével (EKG, Elektrokardiogram) a szívritmust is ellenőrizni fogják.

Kezelőorvosa rendszeresen értékelni fogja az Ön kezelését, és el fogja dönteni, hogy folytatnia kell-e a Nilotinib Accord szedését. Ha azt mondták Önnek, hogy hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, kezelőorvosa továbbra is ellenőrizni fogja Önnél a CML-t, és előfordulhat, hogy azt mondja Önnek, hogy kezdje el újra a Nilotinib Accord szedését, ha az Ön állapota azt mutatja, hogy az szükséges.

Ha bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy a Nilotinib Accord miként hat vagy miért rendelték az Ön vagy gyermeke számára, forduljon kezelőorvosához.

2. Tudnivalók a Nilotinib Accord szedése előtt

Gondosan kövesse az orvos összes utasítását. Azok eltérhetnek az ebben a beteg tájékoztatóban megadott általános információktól.

Ne szedje a Nilotinib Accord-ot

- ha allergiás a nilotinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha úgy gondolja, hogy Önnek allergiája van, értesítse kezelőorvosát, **mielőtt a Nilotinib Accord-ot bevenné.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Nilotinib Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Ön korábban olyan szív- és érrendszeri betegségben szenvedett, mint a szívroham, a mellkasi fájdalom (angina), agyi vérrellátási zavar (szélütés) vagy az alsó végtagját érintő vérkeringési probléma, vagy ha Önnek szív- és érrendszeri betegségre hajlamosító kockázati tényezői vannak, mint például a magas vérnyomás (hipertónia), cukorbetegség, vagy probléma van a vérben lévő zsírok szintjével (lipid eltérések);
- ha **szívbetegsége** van, mint pl. amit egy kóros elektromos jel mutat, amelyet „QT-szakasz-megnyúlásnak” neveznek;
- ha Önt **olyan gyógyszerekkel** kezelik, amelyek csökkentik a vér koleszterinszintjét (sztatinok) vagy befolyásolják a szívverést (szívritmus-szabályozó gyógyszerek avagy antiaritmikumok), illetve a májműködést (lásd az „**Egyéb gyógyszerek és a Nilotinib Accord**” részt);
- ha Ön kálium- vagy magnéziumhiányban szenved;
- ha Önnek máj- vagy hasnyálmirigy-betegsége van;
- ha Önnek olyan tünetei vannak, mint a könnyen kialakuló véraláfutás, fáradtság vagy légszomj, vagy ismételten kialakuló fertőzéseket tapasztal;
- ha műtét során a teljes gyomrát eltávolították (totális gasztrektómia);
- ha Önnek valaha hepatitisz B-fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak a lehetősége. Erre azért van szükség, mert a Nilotinib Accord a hepatitisz B-fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.

Ha ezek közül bármelyik vonatkozik Önre vagy gyermekére, tájékoztassa kezelőorvosát.

A Nilotinib Accord-kezelés alatt

- ha ennek a gyógyszernek a szedése alatt elájul (eszméletét veszti) vagy szabálytalan a szívverése, **azonnal szóljon kezelőorvosának**, mert ez súlyos szívbetegség jele lehet. A QT-szakasz megnyúlása vagy a szabálytalan szívverés hirtelen halált okozhat. A Nilotinib Accord-ot szedő betegeknél nem gyakori esetekben hirtelen halálról számoltak be.
- ha hirtelen fellépő szívdobogásérzés, súlyos izomgyengeség vagy bénulás, görcs vagy hirtelen fellépő gondolkodásbeli vagy éberségiszint-változás lép fel Önnél, **azonnal szóljon**

kezelőorvosának, mert ez a rákos sejtek gyors szétesésének, más néven a tumorlízis-szindrómának a jele lehet. Tumorlízis-szindróma ritka eseteit jelentették a Nilotinib Accord-dal kezelt betegeknél.

- ha Önnél mellkasi fájdalom, kellemetlen érzés, zsibbadás vagy gyengeség, sétálás vagy beszéd közben jelentkező probléma, végtagi fájdalom, elszíneződés vagy hidegség érzés alakul ki, **azonnal szóljon kezelőorvosának**, mivel ez egy szív- és érrendszeri esemény jele lehet. A Nilotinib Accord-ot szedő betegeknél súlyos szív- és érrendszeri eseményeket, köztük az alsó végtag vérellátásával kapcsolatos problémákat (perifériás verőérszűkület), vérkeringési zavar okozta (iszkémiás) szívbeteget és az agy vérellátásával kapcsolatos problémákat (iszkémiás agyi verőérbetegség) jelentettek. A Nilotinib Accord-kezelés elkezdése előtt és az alatt kezelőorvosának meg kell mérnie a zsírok (lipidek) és a cukor szintjét a vérben.
- ha Önnél a lábak vagy a kezek duzzanata, a szervezet egészére kiterjedő vizenyő vagy gyors testtömeg-növekedés alakul ki, mondja el kezelőorvosának, mert ezek a súlyos folyadékfelhalmozódás tünetei lehetnek. A Nilotinib Accord-dal kezelt betegeknél súlyos folyadékfelhalmozódás nem gyakori eseteit jelentették.

Ha Ön a Nilotinib Accord-kezelésben részesülő gyermek szülője, kérjük, tájékoztassa a kezelőorvost, ha a fenti állapotok bármelyike vonatkozik gyermekére.

Gyermekek és serdülők

A Nilotinib Accord alkalmazható CML-ben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésére. Ennek a gyógyszernek a használatával kapcsolatban nincs tapasztalat 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél. Nem áll rendelkezésre tapasztalat a Nilotinib Accord alkalmazásáról 10 évesnél fiatalabb, újonnan diagnosztizált betegeknél, továbbá korlátozott mennyiségű tapasztalat van az olyan, 6 évesnél fiatalabb gyermekekkel, akik számára többé már nem előnyös a korábbi CML elleni kezelés alkalmazása.

Néhány, a Nilotinib Accord-ot szedő gyermek és serdülő növekedése elmaradhat a normálistól. A kezelőorvos rendszeres viziteken ellenőrzi a növekedést.

Egyéb gyógyszerek és a Nilotinib Accord

A Nilotinib Accord kölcsönhatásba léphet egyes más gyógyszerekkel.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez különösen vonatkozik az alábbiakra:

- szívritmus-szabályozók – a szabálytalan szívverés kezelésére használt gyógyszerek;
- klorokvin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon, moxifloxacin – olyan gyógyszerek, amelyeknek nemkívánt hatásuk lehet a szív elektromos aktivitására;
- ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin – fertőzések kezelésére használt gyógyszerek;
- ritonavir – a „proteázgátlók” csoportjába tartozó, a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer;
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin – epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- rifampicin – tuberkulózis kezelésére használt gyógyszer;
- lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*ként is ismert) – növényi készítmény, amelyet a depresszió és egyéb állapotok kezelésére alkalmaznak;
- midazolám – a műtét előtti szorongás csökkentésére használt gyógyszer;
- alfentanil és fentanil – fájdalomcsillapításra és műtét vagy orvosi beavatkozások előtt vagy alatt alkalmazott szedatívumok;
- ciklosporin, sirolimus és takrolimus – a szervezet „önvédelmi” rendszerét és fertőzésekkel szembeni védekezését gyengítő gyógyszerek, amelyeket gyakran alkalmaznak az átültetett szervek, mint például a máj, szív és vese kilökődésének megakadályozására;
- dihidroergotamin és ergotamin – az elbutulás kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- lovasztatin, szimvasztatin – a magas vérzsírszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- warfarin – véralvadási zavarok (pl. vérrögök vagy trombózisok) kezelésére szolgáló gyógyszer;
- asztemizol, terfenadin, ciszaprid, pimozid, kinidin, bepridil vagy ergot-alkaloidok (ergotamin, dihidroergotamin).

Ezeket a gyógyszereket kerülni kell az Ön Nilotinib Accord-kezelése során. Ha Ön ezek közül bármelyiket szedi, kezelőorvosa egyéb, alternatív gyógyszereket rendelhet.

Amennyiben sztatint (a vér koleszterinszintjének csökkentésére használt gyógyszer) szed, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Bizonyos sztatinokkal együtt alkalmazva a Nilotinib Accord megnövelheti a sztatinokkal összefüggő izomproblémák kockázatát. Ezek ritkán súlyos izomlebonláshoz (rhabdomiolízishez) vezethetnek, amely vesekárosodást eredményez.

Ezen kívül, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Nilotinib Accord bevétele előtt, ha Ön savlekötőt szed, ami gyomorégés elleni gyógyszer. Ezeket a gyógyszereket a Nilotinib Accord-tól elkülönítve kell bevenni:

- H2-blokkolók, melyek csökkentik a gyomorban a savtermelést. A H2-blokkolókat körülbelül 10 órával a Nilotinib Accord bevétele előtt, vagy 2 órával az után kell bevenni;
- alumínium-hidroxidot, magnézium-hidroxidot és szimetikont tartalmazó savlekötők, melyek közömbösítik a gyomor erős savasságát. Ezeket a savlekötőket körülbelül 2 órával a Nilotinib Accord bevétele előtt, vagy 2 órával az után kell bevenni.

Önnek akkor is tájékoztatnia kell kezelőorvosát, **ha már szedi a Nilotinib Accord-ot** és új gyógyszert rendeltek Önnek, amelyet korábban, a Nilotinib Accord-kezelés során nem szedett.

Az étel és az ital hatása a Nilotinib Accord-ra

Ne vegye be a Nilotinib Accord-ot táplálékkal együtt. Az étel növelheti a Nilotinib Accord felszívódását és így, akár káros szintre is emelheti a Nilotinib Accord mennyiségét a vérben. Ne igyon grépfrútlevet és ne egyen grépfrútot. Ez káros mértékben növelheti a Nilotinib Accord mennyiségét a vérben.

Terhesség és szoptatás

- **A Nilotinib Accord nem ajánlott terhesség alatt**, kivéve, ha egyértelműen szükséges. Ha Ön terhes vagy úgy gondolja, hogy ez lehetséges, tájékoztassa kezelőorvosát, aki megbeszéli Önnel, hogy szedheti-e ezt a gyógyszert a terhessége során.
- **Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek**, a kezelés alatt, illetve a kezelés végét követően még legfeljebb két hétig ajánlatos nagyon hatékony fogamzásgátló módszert használniuk.
- **A szoptatás nem ajánlott** a Nilotinib Accord-kezelés során, és az utolsó adagot követő két héten belül. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön szoptat.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha Ön mellékhatásokat észlel (pl. szédülést vagy látászavarokat), amelyek ennek a gyógyszernek a bevitelét követően befolyásolhatják a biztonságos gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket, tartózkodnia kell e tevékenységektől mindaddig, amíg ez a hatás elmúlik.

A Nilotinib Accord laktózt tartalmaz (monohidrát formájában)

Ez a gyógyszer laktózt (tejcukornak is nevezik) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Nilotinib Accord nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Nilotinib Accord káliumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

A Nilotinib Accord alluravörös AC-t tartalmaz

A készítmény alluravörös AC-t tartalmaz, ami allergiás reakciókat válthat ki.

3. Hogyan kell szedni Nilotinib Accord-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Nilotinib Accord-ot kell szedni?

Alkalmazása felnőtteknél

- **Újonnan diagnosztizált CML:** az ajánlott adag 600 mg naponta. Ez az adag kettő 150 mg-os kemény kapszula napi kétszeri bevételével érhető el.
- **A korábbi CML elleni kezelésre többé már nem reagáló betegek:** az ajánlott adag 800 milligramm naponta. Ez az adag kettő 200 mg-os kemény kapszula napi kétszeri bevételével érhető el.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

- A gyermekének adott adag függ a gyermek testmagasságától és testtömegétől. A kezelőorvos kiszámítja az alkalmazandó pontos adagot, és tájékoztatja Önt arról, hogy melyik és hány Nilotinib Accord kapszulát adjon gyermekének. A gyermekének adott napi adag nem haladhatja meg a 800 mg-ot.

Attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, lehet, hogy kezelőorvosa alacsonyabb adagot rendel Önnek.

Idősek (65 évesek és idősebbek)

A Nilotinib Accord-ot a 65 éves és idősebb betegek is a többi felnőtt számára meghatározott adagban alkalmazhatják.

Mikor kell bevenni a Nilotinib Accord-ot?

A kemény kapszulát szedje:

- naponta kétszer (kb. 12 óránként);
- legalább 2 órával bármilyen táplálék fogyasztása után;
- majd várjon 1 órát mielőtt ismét étkezne.

Ha ennek a gyógyszernek a szedésével kapcsolatban bármilyen kérdése van, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. A Nilotinib Accord minden nap azonos időpontban történő bevétele segít Önnek emlékezni arra, hogy mikor kell bevennie a kemény kapszuláját.

Hogyan kell szedni a Nilotinib Accord-ot?

- Nyelje le a kemény kapszulát egészben, vízzel.
- Ne fogyasszon semmilyen táplálékot a kemény kapszula bevételével egyidejűleg.
- Ne nyissa fel a kemény kapszulákat, kivéve akkor, ha nem képes lenyelni azokat. Ebben az esetben minden egyes kemény kapszula tartalmát elkeverheti **egy** teáskanálnyi almaszószban, és azt azonnal be kell vennie. Egy kemény kapszulát csak egyetlen teáskanálnyi almaszószsal vegyen be, és a gyógyszert almaszószon kívül semmilyen más étellel ne vegye be!

Meddig kell szedni a Nilotinib Accord-ot?

Folyamatosan szedje mindennap a Nilotinib Accord-ot addig, ameddig kezelőorvosa mondja. Ez hosszú időtartamú kezelés. Kezelőorvosa rendszeresen vizsgálja az Ön állapotát, hogy ellenőrizze, a kezelés a kívánt eredménnyel jár-e.

Kezelőorvosa specifikus szempontok alapján mérlegelheti Önnél a Nilotinib Accord-kezelés leállítását. Ha bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy meddig kell szednie a Nilotinib Accord-ot, beszéljen orvosával.

Ha az előírtnál több Nilotinib Accord-ot vett be

Ha több Nilotinib Accord-ot vett be, mint amennyit kellett volna, vagy ha valaki más véletlenül beveszi az Ön kemény kapszuláit, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. Mutassa meg

nekik a kemény kapszulákat tartalmazó csomagolást és ezt a betegtájékoztatót. Orvosi kezelésre lehet szükség.

Ha elfelejtette bevenni a Nilotinib Accord-ot

Ha elfelejtette bevenni az adagot, vegye be a következőt a tervezett időpontban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott kemény kapszula pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Nilotinib Accord szedését

Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, amíg kezelőorvosa ezt nem mondja. A Nilotinib Accord szedésének kezelőorvosa utasítása nélkül történő abbahagyásával betegsége rosszabbodása veszélyének teszi ki magát, melynek életveszélyes következményei lehetnek. Feltétlenül beszélje meg kezelőorvosával, a szakszeméllyel és/vagy gyógyszerészével, ha a Nilotinib Accord szedésének abbahagyását tervezi.

Ha kezelőorvosa azt javasolja Önnek, hogy hagyja abba a Nilotinib Accord-kezelést

Kezelőorvosa egy specifikus diagnosztikai vizsgálattal rendszeresen értékelni fogja az Ön kezelését, és el fogja dönteni, hogy folytatnia kell-e ennek a gyógyszernek a szedését. Ha azt mondták Önnek, hogy hagyja abba a Nilotinib Accord szedését, kezelőorvosa továbbra is gondosan ellenőrizni fogja Önnél a CML-t a Nilotinib Accord adásának befejezése előtt, alatt és után, és előfordulhat, hogy azt mondja Önnek, hogy kezdje el újra a Nilotinib Accord szedését, ha az Ön állapota azt mutatja, hogy az szükséges.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos és általában néhány napos vagy néhány hetes kezelés után megszűnik.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek:

- csont- és izomrendszeri fájdalom jelei: ízületi- és izomfájdalom;
- szívbetegségekre utaló jelek: mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés, magas vagy alacsony vérnyomás, szabálytalan szívverés (gyors vagy lassú), szívdobogásérzés (gyors szívverés érzése), ájulás, az ajkak, a nyelv vagy a bőr kékes elszíneződése;
- verőerek elzáródásának jelei: fájdalom, kellemetlen érzés, gyengeség vagy görcs a lábszárizmokban, ami lehet, hogy a csökkent vérellátásnak tulajdonítható, lassan vagy egyáltalán nem gyógyuló fekély a lábon vagy karon, valamint az érintett láb, kar, lábujjak vagy kézujjak észrevehető szín- (kékes szín vagy sápadtság) vagy hőmérsékletváltozása (hidegség);
- pajzsmirigy-alulműködés jelei: testtömeg-gyarapodás, fáradtság, hajhullás, izomgyengeség, hidegérzet;
- pajzsmirigy-túlműködés jelei: gyorsult szívverés, kidülledő szemek, testtömegcsökkenés, a nyak elülső részének megduzzadása;
- vesebetegségekre vagy húgyúti betegségekre utaló jelek: szomjúság, bőrszárazság, ingerlékenység, sötét színű vizelet, csökkent vizeletürítés, vizelési nehézségek és a vizelést kísérő fájdalom, sürgető vizelési inger, véres vizelet, a vizelet szokatlan elszíneződése;
- magas vércukorszintre utaló jelek: túlzott mértékű szomjúság, bőséges vizeletürülés, étvágyfokozódás testtömegvesztéssel, fáradtság;
- vertigó jelei: szédülés vagy forgó jellegű szédülés;
- hasnyálmirigy-gyulladás jelei: erős felhasi (középen vagy baloldalon jelentkező) fájdalom;
- bőrbetegségekre utaló jelek: fájdalmas vörös csomók, bőrfájdalom, bőrpír, hámlás vagy hólyagképződés;
- vízviisszatartás jelei: gyors testtömeg-gyarapodás, a karok, a boka, a lábfejek vagy az arc duzzanata;

- migrén jelei: erős fejfájás, melyhez gyakran hányinger, hányás és fényérzékenység társul;
- vérképződések jelei: láz, könnyen kialakuló véraláfutás vagy megmagyarázhatatlan vérzés, súlyos vagy gyakori fertőzések, megmagyarázhatatlan gyengeség;
- vérrögződés jelei valamelyik vénában: a test valamelyik részének duzzanata és fájdalma;
- idegrendszeri betegségek jelei: a végtagok, illetve az arc izmainak gyengesége vagy bénulása, beszédzavarok, súlyos fejfájás, nem létező dolgok látása, érzékelése vagy hallása, a látásban bekövetkező változás, eszméletvesztés, zavartság, dezorientáció, remegés, bizsergő érzés, az ujjakban és a lábujjakban érzett fájdalom vagy zsibbadás;
- tüdőbetegségekre utaló jelek: légzési nehézség vagy fájdalmas légzés, köhögés, sípoló légzés lázzal vagy anélkül, a lábfejek, illetve a lábak duzzanata;
- gyomor-bél rendszeri betegségekre utaló jelek: hasi fájdalmak, émelygés, vérhányás, fekete vagy véres széklet, székrekedés, gyomorégés, gyomorsav reflux, haspuffadás;
- májbetegségekre utaló tünetek: sárga színű bőr és szemek, émelygés, étvágytalanság, sötét színű vizelet;
- májfertőzés jelei: kiújulás (a hepatitisz B-fertőzés reaktiválódása);
- szembetegségek jelei: látászavar, beleértve a homályos látást, kettőslátást vagy villogó fény észlelését, csökkent látásélességet vagy látásvesztést, a szem bevérvését, fokozott fényérzékenységet, szemfájdalmat, vörösséget, viszketést vagy irritációt, száraz szemet, a szemhéj duzzanatát vagy viszketését;
- az elektrolitegyensúly felbomlásának jelei: hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy kellemetlen érzet az ízületekben, amik összefüggésbe hozhatók rendellenes vörvizsgálati eredményekkel (például magas kálium-, húgysav- és foszforszinttel, valamint alacsony kalciumszinttel).

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- hasmenés;
- fejfájás;
- az energia hiánya;
- izomfájdalom;
- viszketés, bőrkirritáció;
- hányinger;
- székrekedés;
- hányás;
- hajhullás;
- végtagfájdalom, csontfájdalom, gerincfájdalom a Nilotinib Accord-kezelés abbahagyásakor;
- a növekedés lelassulása gyermekeknél és serdülőknél;
- felső légúti fertőzés, beleértve a torokfájást és az orrfolyást vagy orrdugulást, tüszőgyulladás;
- a vörsejtek (vörösvértestek, vérlemezkék) vagy a hemoglobin alacsony szintje
- magas lipázszint a vérben (a hasnyálmirigy működésére utal);
- magas bilirubinszint a vérben (a máj működésére utal);
- a glutamát-piruvát-transzamináz (májenzim) magas szintje a vérben.

Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás;
- hasi fájdalom, kellemetlen érzés a gyomorban a táplálkozás után, puffadás, a has feldagadása, felpuffadása;
- csontfájdalom, izomgörcsök;
- fájdalom (a nyakfájást is beleértve);
- bőrszárazság, faggyúmirigy-gyulladás (akne), a bőr csökkent érzékenysége;
- testtömeg-csökkenés vagy -növekedés;
- álmatlanság, depresszió, szorongás;
- éjszakai verítékezés, fokozott verítékezés;
- általános rossz közérzet;
- orrvérzés;

- a köszvény jelei: fájdalmas és duzzadt ízületek;
- merevedés elérésére vagy fenntartására való képtelenség;
- influenzaszerű tünetek;
- torokfájás;
- légcsőgyulladás;
- fájdalom a fülben, olyan hangok (például csengés, bűgás) érzete a fülben, amelyeknek nincs külső forrása (más néven fülzúgás);
- aranyér;
- erős vérzéssel járó menstruáció;
- a hajtűszők viszketése;
- szájpenész vagy hüvelygomba;
- a kötőhártya-gyulladás jelei: a szem viszketéssel, kipirosodással és duzzanattal járó váladékozása;
- a szem irritációja, vörös szem;
- a hipertónia jelei: magas vérnyomás, fejfájás, szédülés;
- kipurulás;
- a perifériás verőérszűkület-betegség jelei: fájdalom, kellemetlen érzés, gyengeség vagy görcs a lábszárizmokban, ami lehet, hogy a csökkent vérellátásnak tulajdonítható, lassan vagy egyáltalán nem gyógyuló fekély a lábon vagy karon, valamint az érintett láb vagy kar észrevehető szín- (kékes szín vagy sápadtság) vagy hőmérsékletváltozása (hidegség) (ezek az érintett lábban, karban, lábujjakban vagy kezujjakban lévő verőerek elzáródásának jelei lehetnek);
- légszomj (más néven diszpnoe);
- ínygyulladással járó szájfekélyek (más néven sztomatitisz);
- magas amilázszint a vérben (a hasnyálmirigy működésére utal);
- magas kreatininszint a vérben (a vese működésére utal);
- az alkalikus foszfatáz vagy a kreatin-foszfokináz magas szintje a vérben;
- a glutamát-oxálacetát-transzamináz (májenzim) magas szintje a vérben;
- a gamma-glutamiltranszferáz (májenzim) magas szintje a vérben;
- leukopénia vagy neutropénia jelei: alacsony fehérvérsejtszám;
- a vérlemezkék vagy fehérvérsejtek számának emelkedése a vérben;
- alacsony magnézium-, kálium-, nátrium-, kalcium- vagy foszforszint a vérben;
- emelkedett kálium-, kalcium- vagy foszforszint a vérben;
- magas vérzsírszint (a koleszterint is beleértve);
- magas húgysavszint a vérben.

Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergia (a Nilotinib Accord-dal szembeni túlérzékenység);
- szájszárazság;
- emlőfájdalom;
- fájdalom vagy kellemetlen érzet a test oldalában;
- étvágyfokozódás;
- emlőmegnagyobbodás férfiak esetében;
- herpesz vírus-fertőzés;
- izom- és ízületi merevség, ízületi duzzanat;
- a testhőmérséklet megváltozásának érzése (beleértve a forróság- és a hidegségérzést is);
- az ízérzés zavara;
- gyakori vizeletürítés;
- a gyomor belső nyálkahártyájának gyulladására utaló jelek: hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, a has puffadása;
- emlékezetvesztés;
- ciszta a bőrön, a bőr elvékonyodása vagy megvastagodása, a bőr legkülső rétegének megvastagodása, a bőr elszíneződése;
- a pikkelysömör jelei: foltokban megvastagodott, vörös/ezüstös színű bőr;
- a bőr fokozott fényérzékenysége;
- hallászavar;
- ízületi gyulladás;

- vizelet-visszatartási képtelenség;
- a bél gyulladása (más néven enterokolitisz);
- végbéltályog;
- az emlőbimbó feldagadása;
- a nyugtalan láb szindróma tünetei (egy testrész, általában a láb ellenállhatatlan mozgáskényszere, amit kellemetlen érzések kísérnek);
- a vérmérgezés jelei: láz, mellkasi fájdalom, emelkedett/fokozott szívfrekvencia, légszomj vagy szapora légzés;
- bőrfertőzés (a bőr alatti tályog);
- szemölcs a bőrön;
- a fehérvérsejtek meghatározott típusainak (az úgynevezett eozinofilok) számának emelkedése;
- limfopénia jelei: alacsony fehérvérsejtszám;
- a parathormon (egy, a vér kalcium- és foszforszintjét szabályozó hormon) magas vérszintje;
- a laktát-dehidrogenáz nevű enzim magas vérszintje;
- az alacsony vércukorszint jelei: hányinger, izzadás, gyengeség, szédülés, remegés, fejfájás;
- kiszáradás;
- rendellenes vérsírszint;
- akaratlan remegés (más néven tremor);
- az összpontosítás zavara;
- kellemetlen és rendellenes érzés megérintéskor (más néven dizesztézia);
- fáradtság (más néven kimerültség);
- zsibbadás vagy bizsergés érzete a kéz és a láb ujjában (más néven perifériás neuropátia);
- az arc valamelyik izmának bénulása;
- vörös folt a szem fehérjében, amelyet sérült erekből származó vérzés okoz (más néven a kötőhártya bevérvése);
- véres szem (más néven bevérvett szem);
- szemirritáció;
- szívroham (más néven miokardiális infarktus) jelei: hirtelen kialakuló, megsemmisülés érzésével járó mellkasi fájdalom, fáradtság, szabálytalan szívverés;
- szívzörej jelei: fáradtság, mellkasi kellemetlen érzet, ájuláshoz közeli érzés, mellkasi fájdalom, szívdobogásérzés;
- a láb gombás fertőzése;
- a szívelégtelenség jelei: légszomj, nehézlégzés fekvő helyzetben, a láb vagy a lábfej duzzanata;
- fájdalom a szegycsont mögött (más néven perikarditisz);
- a hipertóniás krízis jelei: súlyos fejfájás, szédülés, hányinger;
- a láb járáskor fellépő fájdalma és gyengesége (úgynevezett „kirakatnézegető betegség”);
- a végtagokban található verőerek szűkületének jelei: lehetséges magas vérnyomás, a csípő egyik vagy mindkét felének, valamint egyik vagy mindkét comb vagy vádli fájdalmas görcse bizonyos tevékenységek, például járás vagy lépcsőzés után, a láb zsibbadása vagy gyengesége;
- vérömleny (anélkül, hogy megütötte volna magát);
- zsír lerakódása a verőerekben, amely elzáródást okozhat (más néven ateroszklerózis);
- az alacsony vérnyomás (más néven hipotónia) jelei: ájuláshoz közeli érzés, szédülés vagy ájulás;
- a tüdőödéma jelei: légszomj;
- a mellkasi folyadékgyülem jelei: a tüdőt és a mellkas üregét beborító szövetrétegek között felhalmozódó folyadék (ami súlyos esetben csökkentheti a szív azon képességét, mellyel a vért a szervezetbe pumpálja), mellkasi fájdalom, köhögés, csuklás, szapora légzés;
- a kötőszöveti tüdőbetegség jelei: köhögés, nehézlégzés, fájdalmas levegővétel;
- a mellhártyafájdalom jelei: mellkasi fájdalom;
- a mellhártyagyulladás jelei: köhögés, fájdalmas levegővétel;
- rekedt hang;
- a pulmonális hipertónia jelei: magas vérnyomás a tüdő verőereiben;
- ziháló légzés;
- érzékeny fogak;
- az ínygyulladás (más néven gingivitisz) jelei: az íny vérzése, érzékenysége vagy duzzanata;
- magas húgysavszint a vérben (a vese működésére utal);
- a vérben található fehérjék elváltozása (alacsony globulinszint vagy paraprotein jelenléte);
- a nem konjugált bilirubin magas vérszintje;

- magas troponinszint a vérben.

Ritka mellékhatás (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a tenyerek és a talpak kivörösödése és/vagy feldagadása, valamint esetleges hámlása (úgynevezett kéz-láb-szindróma);
- szemölcsök a szájon;
- az emlők megkeményedése vagy merevsége;
- a pajzsmirigy gyulladása (más néven tireoiditisz);
- zavart vagy nyomott hangulat;
- a másodlagos mellékpajzsmirigy-túlműködés jelei: ízületi- és csontfájdalom, fokozott vizeletürítés, hasi fájdalom, gyengeség, fáradtság;
- az agyi verőerek szűkületére utaló jelek: részleges vagy teljes látásvesztés mindkét szemben, kettős látás, forgó szédülés (vertigó), zsibbadás vagy bizsergés, koordinációs zavar, szédülés vagy zavartság;
- agyduzzanat (fejfájás és/vagy a szellemi állapot változása lehetséges);
- a látóideggyulladás jelei: homályos látás, látásvesztés;
- szív működési zavar (csökkent ejekciós frakció) jelei: fáradtság, mellkasi kellemetlen érzet, ájuláshoz közeli érzés, fájdalom, szívdobogásérzés;
- az inzulin (vércukorszintet szabályozó hormon) alacsony vagy magas szintje a vérben;
- az inzulin C-peptid alacsony szintje a vérben (a hasnyálmirigy működésére utal);
- hirtelen halál.

A következő további mellékhatásokat ismeretlen gyakorisággal jelentették (gyakoriságuk a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- szív működési zavar (kamrai funkciózavar) jelei: légszomj, nyugalmi állapotban jelentkező nehézlégzés, szabálytalan szívverés, mellkasi kellemetlen érzet, ájuláshoz közeli érzés, fájdalom, szívdobogásérzés, fokozott vizeletürítés, a láb, a boka és a has duzzanata.

A mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Nilotinib Accord-ot tárolni?

- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet.
- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a Nilotinib Accord-ot. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt észleli, hogy a csomagolás sérült vagy hamisításra utaló jeleket mutat.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Nilotinib Accord?

- A készítmény hatóanyaga a nilotinib.
 - A készítmény kemény kapszulánként 50 mg, 150 mg és 200 mg nilotinibet tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 A kapszula tartalma: laktóz-monohidrát, kroszpovidon, poliszorbát 80+magnézium-alumínium-metaszilikát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.
 Kapszulahéj (50 mg-ra és 150 mg-ra vonatkozóan): zselatin, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172).
 Kapszulahéj (200 mg-ra vonatkozóan): zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172).
 Jelölőfesték (50 mg-ra és 150 mg-ra vonatkozóan): sellak, fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol, kálium-hidroxid.
 Jelölőfesték (200 mg-ra vonatkozóan): sellak, propilén-glikol, nátrium-hidroxid, titán-dioxid (E171), povidon, alluravörös AC (E129).

Lásd a 2., „A Nilotinib Accord laktózt, káliumot és alluravörös AC-t tartalmaz” című pontot.

Milyen a Nilotinib Accord külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Nilotinib Accord 50 mg kemény kapszulák formájában kerül forgalomba. 4-es méretű (körülbelül 14 mm hosszú), vörös, átlátszatlan kapszulasapkából és világossárga, átlátszatlan kapszulatestből álló, a kapszulasapkán fekete színű „SML” jelzéssel és a kapszulatesten „39” jelzéssel ellátott, törtfehértől szürkéig terjedő színű, szemcsés port tartalmazó, kemény zselatin kapszula.

A Nilotinib Accord 150 mg kemény kapszulák formájában kerül forgalomba. 1-es méretű (körülbelül 19 mm hosszú), vörös, átlátszatlan kapszulasapkából és vörös, átlátszatlan kapszulatestből álló, a kapszulasapkán fekete színű „SML” jelzéssel és a kapszulatesten „26” jelzéssel ellátott, törtfehértől szürkéig terjedő színű szemcsés port tartalmazó, kemény zselatin kapszula.

A Nilotinib Accord 200 mg kemény kapszulák formájában kerül forgalomba. 0-s méretű (körülbelül 21 mm hosszú), világossárga, átlátszatlan kapszulasapkából és világossárga, átlátszatlan kapszulatestből álló, a kapszulasapkán vörös színű „SML” jelzéssel és a kapszulatesten „27” jelzéssel ellátott, törtfehértől szürkéig terjedő színű szemcsés port tartalmazó, kemény zselatin kapszula.

A Nilotinib Accord 50 mg kemény kapszula 40 kemény kapszulát tartalmazó csomagolásban és 120 kemény kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (3, egyenként 40 kemény kapszulát tartalmazó dobozban) vagy 40 × 1 db kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buborékcsoomagolásban és 120 × 1 db kemény kapszulát (3, egyenként 40 × 1 db kemény kapszulát tartalmazó dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba.

A Nilotinib Accord 150 mg és 200 mg kemény kapszulák 28 vagy 40 kemény kapszulát tartalmazó csomagolásban és 112 kemény kapszulát (4, egyenként 28 kemény kapszulát tartalmazó doboz), 120 kemény kapszulát (3, egyenként 40 kemény kapszulát tartalmazó doboz) vagy 392 kemény kapszulát (14, egyenként 28 kemény kapszulát tartalmazó doboz) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban, illetve 28 × 1 db vagy 40 × 1 db kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buborékcsoomagolásban és 112 × 1 db kemény kapszulát (4, egyenként 28 × 1 db kemény kapszulát tartalmazó dobozban), 120 × 1 db kemény kapszulát (3, egyenként 40 × 1 db kemény kapszulát tartalmazó dobozban) vagy 392 × 1 db kemény kapszulát (14, egyenként 28 × 1 db kemény kapszulát tartalmazó dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Spanyolország

Gyártó

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

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten
Ausztria

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.