

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Nilotinib STADA; 50 mg; kapsule, tvrde
Nilotinib STADA; 150 mg; kapsule, tvrde
Nilotinib STADA; 200 mg; kapsule, tvrde

INN: nilotinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nilotinib STADA; 50 mg; kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 50 mg nilotiniba (u obliku nilotinib-hidrochlorid, dihidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna kapsula, tvrda sadrži 35 mg laktoze.

Nilotinib STADA; 150 mg; kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 150 mg nilotiniba (u obliku nilotinib-hidrochlorid, dihidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna kapsula tvrda sadrži 104 mg laktoze.

Nilotinib STADA; 200 mg; kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 200 mg nilotiniba (u obliku nilotinib-hidrochlorid, dihidrat).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna kapsula tvrda sadrži 139 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Nilotinib STADA; 50 mg; kapsule, tvrde

Tvrda neprozirna kapsula od hidroksipropilmetilceluloze, crvene kape i tela svetlo žute boje, veličine "4", sa horizontalno crno odštampanom oznakom "50 mg" na telu kapsule, punjena praškom bele do žućkaste boje.

Nilotinib STADA; 150 mg; kapsule, tvrde

Tvrda neprozirna kapsula od hidroksipropilmetilceluloze, crvene boje, veličine "1", sa horizontalno crno odštampanom oznakom "150 mg" na telu kapsule, punjena praškom bele do žućkaste boje.

Nilotinib STADA; 200 mg; kapsule, tvrde

Tvrda neprozirna kapsula od hidroksipropilmetilceluloze, svetlo žute boje, veličine "0", sa horizontalno crno odštampanom oznakom "200 mg" na telu kapsule, punjena praškom bele do žućkaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Nilotinib STADA je indikovano za terapiju:

- odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanom *Philadelphia*-hromozom pozitivnom hroničnom mijeloidnom leukemijom (engl. *chronic myelogenous leukemia*, CML) u hroničnoj fazi,
- odraslih pacijenata u hroničnoj fazi i ubrzanj fazi *Philadelphia*-hromozom pozitivne hronične mijeloidne leukemije (CML) sa rezistencijom ili intolerancijom na prethodnu terapiju, uključujući imatinib. Podaci o efikasnosti kod pacijenata sa CML u blastnoj krizi nisu dostupni,
- pedijatrijskih pacijenata sa *Philadelphia*-hromozom pozitivnom hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML) u hroničnoj fazi sa rezistencijom ili intolerancijom na prethodnu terapiju uključujući imatinib.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju mora da započne lekar sa iskustvom u dijagnostici i terapiji pacijenata sa hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML).

Doziranje

Terapiju treba nastavljati sve dok se uočava klinička korist ili dok se ne pojavi neprihvatljiva toksičnost.

Ukoliko se doza propusti, pacijent ne treba da uzima dodatnu dozu, već je potrebno da uzme narednu propisanu dozu.

Doziranje kod odraslih pacijenata sa Philadelphia-hromozom pozitivnom CML

Preporučena doza je:

- 300 mg dva puta dnevno kod novodijagnostikovanih pacijenata sa CML u hroničnoj fazi.
- 400 mg dva puta dnevno kod pacijenata u hroničnoj fazi ili ubrzanj fazi CML sa rezistencijom ili intolerancijom na prethodnu terapiju.

Doziranje kod pedijatrijskih pacijenata sa Philadelphia-hromozom pozitivnom CML

Doziranje kod pedijatrijskih pacijenata je individualno i zasniva se na površini tela (mg/m²).

Preporučena doza nilotiniba je 230 mg/m² dva puta dnevno, zaokruženo na najbližu dozu od 50 mg (do maksimalne pojedinačne doze od 400 mg) (videti Tabelu 1). Različite jačine leka Nilotinib STADA, tvrde kapsule se mogu kombinovati kako bi se postigla željena doza.

Nema iskustva u lečenju pedijatrijskih pacijenata mlađih od 2 godine. Nema podataka za novodijagnostikovane pedijatrijske pacijente mlađih od 10 godina, a ograničeni su podaci za pedijatrijske pacijente mlađih od 6 godina koji su rezistentni ili intolerantni na imatinib.

Tabela 1 Šema za doziranje nilotiniba 230 mg/m² dva puta dnevno kod pedijatrijskih pacijenata

Telesna površina (engl. <i>Body Surface Area</i> , BSA)	Doza u mg (dva puta dnevno)
Do 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥1,64 m ²	400 mg

Odrasli pacijenti sa Philadelphia-hromozom pozitivnom CML u hroničnoj fazi koji su lečeni nilotinibom kao terapijom prve linije i koji su postigli održiv duboki molekularni odgovor (MR4,5)

Prekid lečenja može se razmotriti kod odgovarajućih odraslih pacijenata sa Philadelphia-hromozom pozitivnom (Ph+) CML u hroničnoj fazi koji su lečeni nilotinibom u dozi od 300 mg dva puta dnevno, tokom najmanje 3 godine, ukoliko se duboki molekularni odgovor održao najmanje godinu dana neposredno pre prekida terapije. Prekid terapije nilotinibom trebalo bi da započne lekar koji ima iskustvo u lečenju pacijenata sa CML-om (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Kod pacijenata koji ispunjavaju kriterijume za obustavu terapije nilotinibom, moraju se pratiti njihovi nivoi BCR-ABL transkripta i kompletna krvna slika sa diferencijalnom krvnom slikom jednom mesečno tokom prvih godinu dana, zatim na svakih 6 nedelja tokom druge godine, i nakon toga na svakih 12 nedelja. Praćenje nivoa BCR-ABL transkripta mora se izvoditi sa kvantitativnim dijagnostičkim testom koji je validiran za merenje nivoa molekularnog odgovora prema Međunarodnoj skali (engl. *International Scale* – IS) sa osetljivošću od najmanje MR 4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% IS).

Kod pacijenata koji izgube MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01%IS) ali ne i MMR (MMR=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01%IS) tokom faze bez lečenja, nivo BCR-ABL transkripta trebalo bi da se prati na svake 2 nedelje sve dok se nivo BCR-ABL ne vrati u opseg između MR4 i MR4,5. Pacijenti koji održe nivo BCR-ABL između MMR i MR4 u najmanje 4 uzastopna merenja mogu da se vrate na početni raspored praćenja.

Pacijenti koji izgube MMR moraju ponovo započeti lečenje u toku 4 nedelje od trenutka od kada se sazna da je izgubljena remisija. Lečenje nilotinibom potrebno je ponovo započeti sa 300 mg dva puta dnevno ili, kod redukovano režima doziranja, sa 400 mg jednom dnevno ukoliko je pacijent imao smanjenje doze neposredno pre prekida lečenja. Pacijenti koji ponovo započnu lečenje nilotinibom trebalo bi da prate nivo BCR-ABL transkripta jednom mesečno dok se MMR ponovo ne uspostavi i nakon toga na svakih 12 nedelja (videti odeljak 4.4).

Odrasli pacijenti sa Philadelphia-hromozom pozitivnom CML u hroničnoj fazi koji su postigli održiv duboki molekularni odgovor (MR4,5) na nilotinibu nakon prethodne terapije imatinibom

Prekid lečenja može se razmotriti kod odgovarajućih odraslih pacijenata sa Philadelphia-hromozom pozitivnom (Ph+) CML u hroničnoj fazi koji su lečeni nilotinibom tokom najmanje 3 godine, ukoliko se duboki molekularni odgovor održao najmanje godinu dana neposredno pre prekida terapije. Prekid terapije nilotinibom trebalo bi da započne lekar koji ima iskustvo u lečenju pacijenata sa CML-om (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Kod pacijenata koji ispunjavaju kriterijume za obustavu terapije nilotinibom, moraju se pratiti njihovi nivoi BCR-ABL transkripta i kompletna krvna slika sa diferencijalnom krvnom slikom jednom mesečno tokom prvih godinu dana, zatim na svakih 6 nedelja tokom druge godine, i nakon toga na svakih 12 nedelja. Praćenje nivoa BCR-ABL transkripta mora se izvoditi sa kvantitativnim dijagnostičkim testom koji je validiran za merenje nivoa molekularnog odgovora prema Međunarodnoj skali (IS) sa osetljivošću od najmanje MR 4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% IS).

Kod pacijenata sa potvrđenim gubitkom MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01%IS) tokom faze bez lečenja (dva uzastopna merenja u razmaku od 4 nedelje koja pokazuju gubitak MR4) ili gubitkom velikog molekularnog odgovora (MMR=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01%IS) moraju ponovo započeti lečenje u roku od 4 nedelje od trenutka saznanja o gubitku remisije. Terapija nilotinibom potrebno je ponovo da se započne u dozi od ili 300 mg ili 400 mg dva puta na dan. Kod pacijenata koji ponovo započnu terapiju nilotinibom potrebno je mesečno da se prate nivoi BCR-ABL transkripcija dok se ponovo ne uspostavi prethodni veliki molekularni odgovor ili nivo MR4 svakih 12 nedelja posle toga (videti odeljak 4.4).

Prilagođavanja ili modifikovanja doze

Može biti potrebno privremeno obustavljanje i/ili smanjivanje doze leka Nilotinib STADA zbog razvoja hematoloških toksičnosti (neutropenija, trombocitopenija) koje nisu vezane za osnovnu bolest - leukemiju (videti Tabelu 2).

Tabela 2

Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije

Odrasli pacijenti sa novodijagnostikovanom CML u hroničnoj fazi, u dozi od 300 mg dva puta dnevno i hronična faza imatinib-rezistentne ili intolerantne CML, pri dozi od 400 mg dva puta dnevno	Kada je ANC* < 1,0 × 10 ⁹ /L i/ili broj trombocita < 50 × 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primena nilotiniba mora da se prekine, a krvna slika mora da se prati. 2. Ako je ANC > 1,0 × 10⁹/L i/ili trombociti > 50 × 10⁹/L, terapija mora da se ponovo nastavi sa prethodnom dozom u toku 2 nedelje. 3. Ako broj krvnih ćelija ostane mali, može biti potrebno smanjenje doze na 400 mg jednom dnevno.
Odrasli pacijenti u ubrzanj fazi imatinib-rezistentne ili intolerantne CML, pri dozi od 400 mg dva puta dnevno	Kada je ANC* < 0,5 × 10 ⁹ /L i/ili broj trombocita < 10 × 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primena nilotiniba mora da se prekine, a krvna slika mora da se prati. 2. Ako je ANC > 1,0 × 10⁹/L i/ili trombociti > 20 × 10⁹/L, terapija mora da se ponovo nastavi sa prethodnom dozom u toku 2 nedelje. 3. Ako broj krvnih ćelija ostane mali, može biti potrebno smanjenje doze na 400 mg jednom dnevno.
Pedijatrijski pacijenti sa novodijagnostikovanom CML u hroničnoj fazi u dozi od 230 mg/m ² dva puta dnevno i imatinib rezistentni ili intolerantni CML u hroničnoj fazi u dozi od 230 mg/m ² dva puta dnevno	Kada je ANC* < 1,0 × 10 ⁹ /L i/ili broj trombocita < 50 × 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primena nilotiniba mora da se obustavi i krvna slika mora da se prati 2. Ako je ANC > 1,5 × 10⁹/L i/ili broj trombocita > 75 × 10⁹/L, terapija mora da se nastavi sa prethodnom dozom u toku 2 nedelje. 3. Ako broj krvnih ćelija ostane mali, može biti potrebno smanjenje doze na 230 mg/m² jednom dnevno. 4. Ukoliko se događaj desi nakon smanjenja doze, razmotriti obustavu terapije.

ANC*- apsolutni broj neutrofila (engl. *absolute neutrophil count*, ANC)

Ako se razvije klinički značajna, umerena ili teška nehematološka toksičnost, primenu leka treba prekinuti, a pacijente je potrebno pratiti i adekvatno ih lečiti. Ukoliko je prethodna doza kod odraslih sa novodijagnostikovanom *Philadelphia*-hromozom pozitivnom CML u hroničnoj fazi bila 300 mg dva puta dnevno ili je kod odraslih pacijenata sa imatinib-rezistentnom ili intolerantnom CML u hroničnoj ili ubrzanj fazi bila 400 mg dva puta dnevno ili je kod pedijatrijskih pacijenata bila 230 mg/m² dva puta dnevno, čim se znaci toksičnosti povuku može se nastaviti lečenje sa 400 mg jednom dnevno kod odraslih pacijenata i sa 230 mg/m² jednom dnevno kod pedijatrijskih pacijenata. Ukoliko je prethodna doza kod odraslih bila 400 mg jednom dnevno ili je kod pedijatrijskih pacijenata bila 230 mg/m² jednom dnevno, potrebno je obustaviti terapiju. Ako je to klinički opravdano, treba razmotriti ponovno povećanje doze na 300 mg dva puta dnevno kod odraslih pacijenata u hroničnoj fazi novodijagnostikovane CML, odnosno na 400 mg dva puta dnevno kod odraslih pacijenata u hroničnoj ili ubrzanj fazi imatinib-rezistentne ili intolerantne CML ili na 230 mg/m² dva puta dnevno kod pedijatrijskih pacijenata.

Povećana vrednost lipaze u serumu: kod povećanja vrednosti lipaze u serumu gradusa 3 - 4, dozu kod odraslih pacijenata treba smanjiti na 400 mg jednom dnevno ili prekinuti lečenje. Kod pedijatrijskih pacijenata lečenje se mora prekinuti dok se događaj ne vrati na gradus ≤ 1. Nakon toga, ukoliko je prethodna doza bila 230 mg/m² dva puta dnevno, lečenje se može nastaviti sa 230 mg/m² jedanput dnevno. Ukoliko je prethodna doza bila 230 mg/m² jedanput dnevno, lečenje je potrebno obustaviti.

Merenje vrednosti lipaze u serumu treba vršiti jednom mesečno ili kada je klinički indikovano (videti odeljak 4.4).

Povećana vrednost bilirubina i hepatskih transaminaza: kod odraslih sa povećanim vrednostima bilirubina i transaminaza jetre gradusa 3 - 4, dozu treba smanjiti na 400 mg jednom dnevno ili prekinuti primenu leka. Kod pedijatrijskih pacijenata kod kojih je povećana vrednost bilirubina gradusa ≥ 2 ili povećana vrednost transaminaza jetre gradusa ≥ 3 lečenje je potrebno prekinuti sve dok se vrednosti ne vrate na gradus ≤ 1 . Nakon toga, ukoliko je prethodna doza bila 230 mg/m² dva puta dnevno, lečenje se može nastaviti sa 230 mg/m² jedanput dnevno. Ukoliko je prethodna doza bila 230 mg/m² jedanput dnevno, a povratak na gradus ≤ 1 traje duže od 28 dana, lečenje je potrebno obustaviti. Merenje vrednosti bilirubina i transaminaza treba vršiti jednom mesečno ili kada je klinički indikovano.

Posebne populacije

Starije osobe

Približno 12% ispitanika u kliničkoj studiji treće faze kod pacijenata sa novodijagnostikovanom CML u hroničnoj fazi i približno 30% pacijenata u kliničkoj studiji faze dva kod pacijenata sa CML-om u hroničnoj i ubrzanoj fazi sa rezistencijom ili intolerancijom na imatinib su bili starosti 65 godina ili više. Nisu uočene velike razlike u pogledu bezbednosti i efikasnosti kod pacijenata u dobu od ≥ 65 godina u poređenju sa odraslim osobama starosti 18 do 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedene kliničke studije kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Pošto se nilotinib i njegovi metaboliti ne izlučuju putem bubrega, ne očekuje se smanjenje ukupnog telesnog klirensa kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Poremećaj funkcije jetre ima umeren uticaj na farmakokinetiku nilotiniba. Kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre smatra se da nije potrebno prilagođavanje doze. Međutim, treba biti oprezan u lečenju pacijenata sa poremećajem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Kardiološki poremećaji

U kliničkim studijama, pacijenti sa nekontrolisanim ili klinički značajnim srčanim oboljenjima (npr. nedavni infarkt miokarda, kongestivna srčana insuficijencija, nestabilna angina ili klinički značajna bradikardija) nisu bili uključeni. Treba biti oprezan u lečenju pacijenata sa značajnim srčanim poremećajima (videti odeljak 4.4).

Tokom terapije nilotinibom, prijavljeno je povećanje vrednosti ukupnog holesterola u serumu (videti odeljak 4.4). Potrebno je određivanje lipidnog statusa pre započinjanja terapije nilotinibom, potom u trećem i šestom mesecu od početka terapije, kao i najmanje jednom godišnje tokom dugotrajne terapije ovim lekom.

Tokom terapije nilotinibom, prijavljeno je povećanje koncentracije glukoze u krvi (videti odeljak 4.4). Potrebno je određivanje koncentracije glukoze u krvi pre započinjanja terapije nilotinibom i praćenje tokom terapije.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka nilotiniba kod pedijatrijskih pacijenata sa *Philadelphia*-hromozom pozitivnom CML u hroničnoj fazi, uzrasta od 2 do manje od 18 godina, su ustanovljeni (videti odeljke 4.8, 5.1 i 5.2). Nema iskustava kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 2 godine ili kod pedijatrijskih pacijenata sa *Philadelphia*-hromozom pozitivnom CML u ubrzanoj fazi ili u blastnoj krizi. Nema podataka za novodijagnostikovane pedijatrijske pacijente mlađe od 10 godina i ograničeni su podaci kod imatinib- rezistentnih ili intolerantnih pedijatrijskih pacijenata mlađih od 6 godina.

Način primene

Lek Nilotinib STADA treba uzimati dva puta dnevno približno u razmaku od 12 sati i ne sme se uzimati sa hranom. Tvrde kapsule treba progutati cele sa vodom. Ne treba uzimati hranu 2 sata pre uzimanja propisane doze leka Nilotinib STADA i najmanje 1 sat posle.

Za pacijente sa poteškoćama sa gutanjem, uključujući i pedijatrijske pacijente koji ne mogu progutati tvrde kapsule, treba koristiti druge lekove sa nilotinibom umesto leka Nilotinib STADA.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu (*nilotinib*) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Mijelosupresija

Terapija nilotinibom povezana je sa razvojem trombocitopenije, neutropenije i anemije (gradusa 3-4, prema kriterijumima toksičnosti *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*). Učestalost pojavljivanja je veća kod pacijenata sa imatinib-rezistentnom ili intolerantnom CML, a posebno kod pacijenata u ubrzanj fazi CML. Kompletnu krvnu sliku treba proveravati na svake dve nedelje tokom prva 2 meseca terapije i posle toga jednom mesečno ili kada je klinički indikovano. Mijelosupresija je uglavnom bila reverzibilna i obično se povlačila privremenim prekidom primene nilotiniba ili smanjivanjem doze (videti odeljak 4.2).

Produženje QT intervala

Pokazano je da nilotinib zavisno od koncentracije produžava srčanu ventrikularnu repolarizaciju, izmereno kao QT interval na EKG-u, i to kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata.

U studiji faze III kod pacijenata sa novodijagnostikovanom CML u hroničnoj fazi koji su primali 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, srednja vremenski usklađena promena QTcF intervala u ravnotežnom stanju (u odnosu na početnu vrednost) iznosila je 6 milisekundi. Nijedan pacijent nije imao QTcF > 480 milisekundi. Nisu zapažene epizode *torsade de pointes*.

U studiji faze II kod pacijenata sa imatinib-rezistentnom ili intolerantnom CML u hroničnoj fazi i ubrzanj fazi koji su primali 400 mg nilotiniba dva puta dnevno, srednje vremenski usklađene promene QTcF intervala u ravnotežnom stanju (u odnosu na početnu vrednost) iznosile su 5 i 8 milisekundi. Manje od 1% pacijenata imalo je QTcF od >500 milisekundi. U ovoj studiji nisu zapažene epizode *torsade de pointes*.

U studiji sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca izloženih leku u sličnim dozama kao i pacijenti, srednja vremenski usklađena promena QTcF intervala (umanjena za placebo) iznosila je 7 milisekundi (CI ± 4 milisekunde). Nijedan ispitanik nije imao QTcF >450 milisekundi. Pored toga, u toku sprovođenja ove studije nisu uočene klinički značajne aritmije. Posebno, nisu zapažene epizode *torsade de pointes* (prolazne ili trajne).

Značajno produženje QT intervala može da se pojavi kada se nilotinib nepravilno primenjuje istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 i/ili lekovima sa poznatim potencijalom za produženje QT intervala i/ili hranom (videti odeljak 4.5). Prisustvo hipokalemije i hipomagnezemije može dodatno da pojača ovaj efekat. Produženje QT intervala može da izloži pacijente riziku od smrtnog ishoda.

Nilotinib treba oprezno da se primenjuje kod pacijenata koji već imaju produžen QTc interval ili imaju značajan rizik od nastanka produženja QTc intervala, kao što su pacijenti:

- sa urođenim produženjem QT intervala;
- sa nekontrolisanim ili klinički značajnim srčanim oboljenjima, poput nedavnog infarkta miokarda, kongestivne srčane insuficijencije, nestabilne angine ili klinički značajne bradikardije;
- koji uzimaju antiaritmike ili druge lekove koji mogu da dovedu do produženja QT intervala.

Savetuje se pažljivo praćenje efekta leka na produženje QTc intervala i preporučuje se da se uradi EKG pre započinjanja terapije nilotinibom, kao i kada je klinički indikovano. Pre početka primene leka Nilotinib STADA moraju se korigovati hipokalemija ili hipomagnezemija, a u toku terapije potrebno je njihovo periodično praćenje.

Iznenadna smrt

Slučajevi iznenadne smrti prijavljeni su povremeno (0,1 do 1%) kod pacijenata sa imatinib-rezistentnom ili netolerantnom CML u hroničnoj fazi ili ubrzanj fazi, podacima o bolesti srca ili značajnim faktorima rizika za srčano oboljenje u anamnezi. Pored osnovnog maligniteta često su bili prisutni i komorbiditeti, kao i istovremena primena drugih lekova. Poremećaji ventrikularne repolarizacije mogu biti faktori koji doprinose smrtnom ishodu. U studiji faze III kod pacijenata sa novodijagnostikovanom CML u hroničnoj fazi, nije prijavljen nijedan slučaj iznenadne smrti.

Zadržavanje tečnosti i edem

U studiji faze III kod pacijenata sa novodijagnostikovanom CML, primećeni su povremeno (0,1 do 1%) teški oblici zadržavanja tečnosti povezani sa primenom nilotiniba, kao što su pleuralni izliv, plućni edem i perikardijalni izliv. Slični događaji prijavljeni su i u postmarketinškom periodu. Neočekivano, brzo povećanje telesne mase treba pažljivo ispitati. Ako se tokom lečenja nilotinibom pojave znakovi teškog oblika zadržavanja tečnosti, potrebno je proceniti njihovu etiologiju i u skladu sa tim lečiti pacijente (za uputstva o merama zbrinjavanja kod nehematoloških toksičnosti, videti odeljak 4.2).

Kardiovaskularni događaji

Kardiovaskularni događaji zabeleženi su u randomizovanoj kliničkoj studiji faze III kod pacijenata sa novodijagnostikovanom CML i prijavljeni su takođe u postmarketinškom periodu. U ovom kliničkom ispitivanju sa medijanom trajanja terapije od 60,5 meseci, kardiovaskularni događaji (gradusa 3-4) uključivali su okluzivnu bolest perifernih arterija (1,4% pri dozi od 300 mg i 1,1% pri dozi od 400 mg nilotiniba, dva puta dnevno), ishemijsku bolest srca (2,2% pri dozi od 300 mg i 6,1% pri dozi od 400 mg nilotiniba, dva puta dnevno) i ishemijske cerebrovaskularne događaje (1,1% pri dozi od 300 mg i 2,2% pri dozi od 400 mg nilotiniba, dva puta dnevno). Pacijente treba savetovati da odmah potraže medicinsku pomoć ako primete akutne znake ili simptome kardiovaskularnih događaja. Tokom terapije nilotinibom treba procenjivati kardiovaskularni status pacijenta i pratiti kardiovaskularne faktore rizika i aktivno ih kontrolisati, u skladu sa standardnim smernicama (vodičima). Potrebno je propisati odgovarajuću terapiju radi kontrolisanja kardiovaskularnih faktora rizika (za uputstva o merama zbrinjavanja kod nehematoloških toksičnosti, videti odeljak 4.2).

Ponovna aktivacija hepatitisa B

Kod pacijenata koji su hronični nosioci virusa hepatitisa B (HBV) pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim slučajevima je došlo do akutne insuficijencije jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda.

Pacijente je potrebno testirati na infekciju HBV-om pre početka lečenja nilotinibom. Pre početka lečenja pacijenata s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) kao i za pacijente za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tokom lečenja, potrebno je savetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i lečenje hepatitisa B. Nosiocice virusa HBV kojima je neophodno lečenje nilotinibom potrebno je pažljivo pratiti radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tokom terapije i nekoliko meseci nakon završetka terapije (videti odeljak 4.8.).

Posebno praćenje odraslih pacijenata sa Ph+ CML u hroničnoj fazi koji su postigli održivi duboki molekularni odgovor

Ispunjavanje uslova za obustavu terapije

Kod odgovarajućih pacijenata za koje je potvrđeno da eksprimiraju tipične BCR-ABL transkripte, e13a2/b2a2 ili e14a2/b3a2, može se razmotriti obustava terapije. Pacijenti moraju da imaju tipične BCR-ABL transkripte kako bi bila omogućena kvantifikacija BCR-ABL, procena dubine molekularnog odgovora i utvrđivanje mogućeg gubitka molekularne remisije nakon obustave terapije nilotinibom.

Praćenje pacijenata kojima je prekinuta terapija

Učestalo praćenje nivoa BCR-ABL transkripta kod pacijenata koji su kandidati za prekid terapije mora se sprovesti sa kvantitativnim dijagnostičkim testom validiranim za merenje nivoa molekularnog odgovora sa osetljivošću od najmanje MR 4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS). Nivoi BCR-ABL transkripta moraju se proceniti neposredno pre i za vreme prekida terapije (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Gubitak velikog molekularnog odgovora (engl. *major molecular response*) (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) kod pacijenata sa CML-om koji su primali nilotinib kao prvu ili drugu liniju terapije ili potvrđeni gubitak MR4 (dva uzastopna merenja u razmaku od najmanje 4 nedelje koja pokazuju gubitak MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS)) kod pacijenata sa CML-om koji su primali nilotinib kao drugu liniju terapije zahtevaće ponovno započinjanje lečenja u roku od 4 nedelje od trenutka od kada se sazna da je izgubljena remisija. Tokom faze bez lečenja može se dogoditi molekularni relaps, a podaci o dugoročnom ishodu još nisu dostupni. Stoga je presudno obavljati učestalo praćenje nivoa BCR-ABL transkripta i kompletne krvne slike s diferencijalnom krvnom slikom kako bi se otkrio mogući gubitak remisije (videti odeljak 4.2). Kod pacijenata koji nisu postigli MMR tri meseca nakon ponovnog započinjanja lečenja potrebno je obaviti testiranje na mutaciju kinaznog domena BCR-ABL.

Laboratorijske analize i praćenje

Lipidi u krvi

U studiji faze III kod pacijenata sa novodijagnostikovanom CML, kod 1,1% pacijenata lečenih sa 400 mg nilotiniba dva puta dnevno, pokazano je povećanje vrednosti ukupnog holesterola gradusa 3-4; međutim povećanje vrednosti ukupnog holesterola gradusa 3-4 nije uočeno kod pacijenata lečenih sa 300 mg nilotiniba dva puta dnevno (videti odeljak 4.8.). Preporučuje se određivanje lipidnog statusa pre započinjanja terapije nilotinibom, procena ovog statusa trećeg i šestog meseca od započinjanja i najmanje jednom godišnje tokom hronične terapije (videti odeljak 4.2.). Ukoliko je primena inhibitora HMG-CoA reduktaze (hipolipemik) neophodna, pre započinjanja terapije lekom Nilotinib STADA pogledati odeljak 4.5, s obzirom na to da se pojedini inhibitori HMG-CoA reduktaze takođe metabolišu preko CYP3A4 puta.

Glukoza u krvi

U studiji faze III kod pacijenata sa novodijagnostikovanom CML, povećanje koncentracije glukoze u krvi gradusa 3-4 imalo je 6,9% pacijenata koji su primali 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 7,2% pacijenata koji su primali 300 mg nilotiniba dva puta dnevno. Preporučuje se određivanje koncentracije glukoze u krvi pre započinjanja terapije lekom Nilotinib STADA i praćenje tokom terapije kada je klinički indikovano (videti odeljak 4.2). Ukoliko rezultati ovih testova ukazuju na neophodnost terapije za regulaciju glikemije, lekari treba da je propišu u skladu sa lokalnim standardima kliničke prakse i terapijskim smernicama.

Interakcije sa drugim lekovima

Treba izbegavati primenu leka Nilotinib STADA zajedno sa lekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4 (uključujući, pored ostalih i ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, ritonavir). Ukoliko je neophodno lečenje bilo kojim od ovih lekova, preporučuje se da se prekine terapija nilotinibom ako je moguće (videti odeljak 4.5). Ako nije moguće privremeno prekidanje terapije, indikovano je pažljivo praćenje pacijenta zbog mogućeg produženja QT intervala (videti odeljke 4.2, 4.5 i 5.2).

Istovremena upotreba nilotiniba sa lekovima koji su snažni induktori CYP3A4 (npr. fenitoin, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital i kantarion) može dovesti do klinički značajnog smanjenja izloženosti nilotinibu u krvi. Stoga, kod pacijenata koji su na terapiji nilotinibom treba primenjivati druge lekove sa manjim potencijalom za indukciju CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

Efekti hrane

Bioraspoloživost nilotiniba se povećava u prisustvu hrane. Lek Nilotinib STADA ne sme da se uzima zajedno sa hranom (videti odeljke 4.2 i 4.5), već se mora uzeti 2 sata posle obroka. Ne treba da se unosi

hrana barem jedan sat posle uzimanja doze leka Nilotinib STADA. Potrebno je izbegavati sok od grejpfruta i drugu hranu za koju se zna da inhibira CYP3A4.

Za pacijente sa poteškoćama sa gutanjem, uključujući i pedijatrijske pacijente koji ne mogu progutati tvrde kapsule, treba koristiti druge lekove sa nilotinibom umesto leka Nilotinib STADA.

Oštećenje funkcije jetre

Poremećaj funkcije jetre ima umereni efekat na farmakokinetiku nilotiniba. Primena pojedinačne doze nilotiniba od 200 mg kod ispitanika sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, dovela je do povećanja vrednosti površine ispod krive (PIK) za 35%, 35% i 19%, u poređenju sa kontrolnom grupom pacijenata sa očuvanom funkcijom jetre. Predviđene vrednosti maksimalne koncentracije (C_{max}) nilotiniba u stanju ravnoteže pokazale su povećanje za 29%, 18% i 22%. Kliničke studije nisu uključile pacijente sa vrednostima alanin transaminaze (ALT) i/ili aspartat transaminaze (AST) >2,5 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti (ili >5, ako je povezano sa bolešću) i/ili vrednosti ukupnog bilirubina >1,5 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti. Nilotinib se uglavnom metaboliše preko jetre. Pacijenti sa poremećajem funkcije jetre mogu zbog toga da imaju povećanu izloženost nilotinibu i trebalo bi ih oprezno lečiti (videti odeljak 4.2).

Lipaza u serumu

Primećena su povećanja vrednosti serumske lipaze. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji su imali pankreatitis u anamnezi. U slučaju da je povećanje vrednosti lipaze u serumu praćeno abdominalnim simptomima, treba prekinuti uzimanje nilotiniba i razmotriti odgovarajuće dijagnostičke procedure kako bi se isključio pankreatitis.

Totalna gastrektomija

Bioraspoloživost nilotiniba može biti smanjena kod pacijenata sa totalnom gastrektomijom (videti odeljak 5.2). Potrebno je razmotriti učestalije praćenje ovih pacijenata.

Sindrom tumorske lize

Zbog moguće pojave sindroma tumorske lize (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS), preporučuje se korekcija klinički značajne dehidracije i terapija velikih koncentracija mokraćne kiseline pre započinjanja terapije nilotinibom (videti odeljak 4.8).

Pedijatrijska populacija

Poremećaji laboratorijskih parametara kao što su blaga do umerena prolazna povećanja aminotransferaza i ukupnog bilirubina zapaženi su kod dece sa većom učestalošću nego kod odraslih, ukazujući na veći rizik od hepatotoksičnosti kod pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.8). Potrebno je pratiti funkciju jetre (vrednosti bilirubina i transaminaza jetre) mesečno ili kako je klinički indikovano. Povećanja vrednosti bilirubina i transaminaza jetre je potrebno lečiti privremenim ukidanjem primene nilotiniba, smanjenjem doze i/ili obustavljanjem primene nilotiniba (videti odeljak 4.2). U studiji pedijatrijske populacije sa CML dokumentovan je usporen rast kod pacijenata koji su primali nilotinib (videti odeljak 4.8). Savetuje se pažljivo praćenje rasta pedijatrijskih pacijenata koji su na lečenju nilotinibom.

Laktoza

Lek Nilotinib STADA, tvrde kapsule sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da koriste ovaj lek.

Natrijum

Nilotinib STADA; 50 mg; kapsule, tvrde

Nilotinib STADA; 150 mg; kapsule, tvrde

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nilotinib se može koristiti u kombinaciji sa hematopoetskim faktorima rasta kao što su eritropoetin ili faktor stimulacije kolonije granulocita (G-CSF), ako je klinički indikovano. Lek Nilotinib STADA se može koristiti i sa hidroksiureom ili anagrelidom, ako je klinički indikovano.

Nilotinib se uglavnom metaboliše u jetri pri čemu se očekuje da CYP3A4 daje glavni doprinos oksidativnom metabolizmu. Nilotinib je takođe supstrat za P-glikoprotein (P-gp) koji je efluksna pumpa za više lekova. Prema tome, lekovi koji utiču na CYP3A4 i/ili P-gp mogu uticati na resorpciju nilotiniba i na eliminaciju već resorbovanog nilotiniba (u sistemske cirkulaciji).

Lekovi koji mogu da povećaju koncentraciju nilotiniba u serumu

Istovremena primena nilotiniba sa imatinibom (supstrat i moderator za P-gp i CYP3A4) ima neznatan inhibicioni efekat na CYP3A4 i/ili P-gp. Vrednost PIK-a za imatinib povećana je za 18% do 39%, a vrednost PIK-a za nilotinib je povećana za 18% do 40%. Ove promene verovatno nemaju klinički značaj.

Kada je nilotinib istovremeno primenjen sa ketokonazolom, snažnim inhibitorom CYP3A4, izloženost nilotinibu kod zdravih ispitanika bila je povećana za 3 puta. Stoga, treba izbegavati istovremeno lečenje sa snažnim inhibitorima CYP3A4 uključujući ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, klaritromicin i telitromicin (videti odeljak 4.4). Povećana izloženost nilotinibu može se očekivati i kod istovremene primene sa umerenim inhibitorima CYP3A4. Treba razmotriti drugačiju istovremenu terapiju lekovima koji ne inhibiraju ili minimalno inhibiraju CYP3A4.

Lekovi koji mogu da smanje koncentraciju nilotiniba u serumu

Rifampicin, snažni induktor CYP3A4, smanjuje maksimalnu koncentraciju (C_{max}) nilotiniba za 64% i smanjuje vrednost površine ispod krive nilotiniba (PIK) za 80%. Rifampicin i nilotinib ne bi trebalo istovremeno primenjivati.

Istovremena primena drugih lekova koji indukuju CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i kantarion) takođe može dovesti do klinički značajnog smanjenja izloženosti nilotinibu. Kod pacijenata kod kojih je indikovana primena induktora CYP3A4 treba razmotriti drugačiju istovremenu terapiju lekovima koji imaju manji potencijal indukcije enzima.

Nilotinib ima pH-zavisnu rastvorljivost, sa slabijom rastvorljivošću pri većim vrednostima pH. Kod zdravih ispitanika koji su primali 40 mg esomeprazola jednom dnevno tokom 5 dana, došlo je do značajnog povećanja vrednosti pH u želucu, ali resorpcija nilotiniba bila je samo umereno smanjena (smanjenje C_{max} za 27% i smanjenje vrednosti $PIK_{0-\infty}$ za 34%). Nilotinib se može uzimati istovremeno sa esomeprazolom ili drugim inhibitorima protonske pumpe, ako je to potrebno.

U studiji sprovedenoj kod zdravih ispitanika, nisu primećene značajne promene u farmakokinetici nilotiniba kada je pojedinačna doza od 400 mg nilotiniba primenjena 10 sati nakon i 2 sata pre primene famotidina. Stoga, kada je istovremena primena H₂-blokatora neophodna, H₂ blokator se može uzeti približno 10 sati pre i približno 2 sata posle primene doze nilotiniba.

U istoj ovoj studiji, primena antacida (aluminijum-hidroksid/magnezijum hidroksid/simetikon) 2 sata pre ili nakon pojedinačne doze nilotiniba od 400 mg, takođe nije promenila farmakokinetiku nilotiniba. Stoga, ukoliko je neophodno, antacid se može uzimati približno 2 sata pre ili približno 2 sata posle primene doze nilotiniba.

Lekovi kojima nilotinib može da promeni sistemske koncentracije

U *In vitro* uslovima, nilotinib je relativno snažan inhibitor CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i UGT1A1, sa najmanjom Ki vrednošću za CYP2C9 (Ki=0,13 mikroM).

U ispitivanju „lek-lek“ interakcije, sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca sa pojedinačnom dozom varfarina (osetljivi CYP2C9 supstrat) od 25 mg i nilotiniba od 800 mg, nije došlo do promena u farmakokinetičkim parametrima varfarina ili farmakodinamskim efektima varfarina, na osnovu određivanja protrombinskog vremena (PT) i internacionalnog normalizovanog odnosa (INR). Ne postoje podaci za stanje ravnoteže. Ova studija sugerise da je klinički značajna interakcija između nilotiniba i varfarina manje moguća pri dozama do 25 mg varfarina. Zbog nedostatka podataka za stanje ravnoteže, preporučuje se kontrola farmakodinamskih parametara za varfarin (INR ili PT) nakon započinjanja terapije nilotinibom (najmanje tokom prve dve nedelje).

Kod pacijenata sa CML, nilotinib primenjen u dozi od 400 mg dva puta dnevno tokom 12 dana povećao je sistemsku izloženost (PIK i Cmax) oralno primenjenog midazolama (supstrat CYP3A4) 2,6 puta, odnosno 2,0 puta. Nilotinib je umereni CYP3A4 inhibitor. Kao rezultat toga, sistemska izloženost drugim lekovima koji se primarno metabolišu preko CYP3A4 (npr. određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze) može biti povećana kada se primenjuju istovremeno sa nilotinibom. Možda će biti neophodno odgovarajuće praćenje i prilagođavanje doze lekova koji su supstrati CYP3A4 i koji imaju mali terapijski indeks (uključujući, pored ostalih i alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, sirolimus i takrolimus) kada se primenjuju istovremeno sa nilotinibom.

Nilotinib u kombinaciji sa statinima koji se uglavnom eliminišu preko CYP3A4 može povećati mogućnost pojavljivanja statinom indukovane miopatije, uključujući rabdomiolizu.

Antiaritmici i drugi lekovi koji mogu da produže QT interval

Nilotinib treba oprezno primenjivati kod pacijenata koji imaju ili kod kojih se može razviti produženje QT intervala, uključujući one pacijente koji uzimaju antiaritmike poput amjodarona, dizopiramide, prokainamida, hinidina, sotalola ili druge lekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala, poput hlorohina, halofantrina, klaritromicina, haloperidola, metadona i moksifloksacina (videti odeljak 4.4).

Interakcije sa hranom

Resorpcija i bioraspoloživost nilotiniba povećana je ako se uzima sa hranom, što dovodi do povećanja koncentracije leka u serumu (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2). Treba izbegavati sok od grejpfruta i drugu hranu za koju se zna da inhibira CYP3A4.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom dobu / Kontracepcija

Žene u reproduktivnom dobu moraju da koriste visoko efikasnu kontracepciju tokom terapije nilotinibom, kao i dve nedelje nakon završetka terapije ovim lekom.

Trudnoća

Nema podataka, odnosno postoje samo ograničeni podaci o primeni nilotiniba kod trudnica. Studije sprovedene na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Lek Nilotinib STADA ne treba da se koristi tokom trudnoće, osim kada kliničko stanje pacijentkinje zahteva terapiju nilotinibom. Ako se lek koristi u periodu trudnoće, pacijentkinja mora biti obaveštena o potencijalnom riziku za fetus.

Ukoliko žena koja je lečena nilotinibom razmatra trudnoću, može se uzeti u obzir prekid lečenja na osnovu kriterijuma koji su potrebni da budu ispunjeni za prekid lečenja kao što je opisano u odeljcima 4.2 i 4.4.

Postoje ograničeni podaci o trudnoćama kod pacijentkinja tokom pokušaja ostvarivanja remisije bez lečenja (engl. *treatment-free remission*, TFR). Ako se planira trudnoća tokom TFR faze, pacijentkinja mora biti informisana o potencijalnoj potrebi za ponovnim započinjanjem lečenja nilotinibom tokom trudnoće (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Dojenje

Nije poznato da li se nilotinib izlučuje u majčino mleko. Raspoloživi toksikološki podaci dobijeni u ispitivanjima na životinjama pokazuju da se nilotinib izlučuje u majčino mleko (videti odeljak 5.3). S obzirom da se ne može isključiti rizik po novorođenče/odojče, žene ne treba da doje tokom lečenja lekom Nilotinib STADA i tokom 2 nedelje nakon poslednje doze.

Plodnost

Studije sprovedene na životinjama nisu pokazale uticaj na plodnost kod mužjaka i ženki pacova (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nilotinib nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, savetuje se da pacijenti kod kojih se ispolji vrtoglavica, zamor, poremećaj vida i druga neželjena dejstva koja mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, treba da se uzdrže od navedenih aktivnosti dok traju neželjena dejstva (videti odeljak 4.8.).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil je zasnovan na objedinjenim podacima od 3422 pacijenata lečenih nilotinibom u 13 kliničkih studija za odobrene indikacije: odrasli i pedijatrijski pacijenti sa novodijagnostikovanom *Philadelphia*-hromozom pozitivnom hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML) u hroničnoj fazi (5 kliničkih studija sa 2414 pacijenata), odrasli pacijenti sa *Philadelphia*-hromozom pozitivnom CML u hroničnoj i ubrzanoj fazi sa rezistencijom ili intolerancijom na prethodnu terapiju uključujući imatinib (6 kliničkih studija sa 939 pacijenata) i pedijatrijski pacijenti sa *Philadelphia*-hromozom pozitivnom CML u hroničnoj fazi sa rezistencijom ili intolerancijom na prethodnu terapiju uključujući imatinib (2 kliničke studije sa 69 pacijenata). Ovi objedinjeni podaci predstavljaju 9039,34 pacijent/godina izloženosti. Bezbednosni profil nilotiniba je konzistentan u svim indikacijama.

Najčešće neželjene reakcije (učestalost $\geq 15\%$) iz objedinjenih bezbednosnih podataka bile su: osip (26,4%), infekcija gornjih disajnih puteva (uključujući faringitis, nazofaringitis, rinitis) (24,8%) glavobolja (21,9%), hiperbilirubinemija (uključujući povećanu koncentraciju bilirubina u krvi) (18,6%), artralgija (15,8%), umor (15,4%), mučnina (16,8%), svrab (16,7%) i trombocitopenija (16,4%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije iz kliničkih studija i postmarketinškog praćenja (Tabela 3) su navedene prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane korišćenjem sledeće konvencije: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nije poznato (ne može se proceniti iz dostupnih podataka).

Tabela 3 Neželjena dejstva

Infekcije i infestacije	
Veoma često:	Infekcije gornjeg respiratornog trakta (uključujući faringitis, nazofaringitis, rinitis)
Često:	Folikulitis, bronhitis, kandidijaza (uključujući oralnu kandidijazu), pneumonija, gastroenteritis, infekcije urinarnog trakta
Povremeno:	Infekcija herpes virusom, analni apsces, kandidijaza (infekcija kandidom), furunkul, sepsa, supkutani apsces, <i>tinea pedis</i>
Retko:	Ponovna aktivacija hepatitisa B
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Povremeno:	Kožni papilom
Retko:	Oralni papilom, paraproteinemija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma često:	Anemija, trombocitopenija
Često:	Leukopenija, leukocitoza, neutropenija, trombocitemija
Povremeno:	Eozinofilija, febrilna neutropenija, limfopenija, pancitopenija
Poremećaji imunskog sistema	
Povremeno:	Hipersenzitivnost
Endokrini poremećaji	
Veoma često:	Zastoj u rastu
Često:	Hipotireoidizam
Povremeno:	Hipertireoidizam
Retko:	Sekundarni hiperparatireoidizam, tireoiditis
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često:	Disbalans elektrolita (uključujući hipomagneziju, hiperkalemiju, hipokalemiju, hiponatremiju, hipokalcemiju, hiperkalcemiju, hiperfosfatemiju), dijabetes melitus, hiperglikemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, smanjen apetit, giht, hiperurikemija, hipofosfatemija (uključujući smanjenu koncentraciju fosfora u krvi)
Povremeno:	Dehidratacija, povećanje apetita, dislipidemija, hipoglikemija
Retko:	Poremećaj apetita, sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Depresija, nesanicna, anksioznost
Povremeno:	Amnezija, stanje konfuzije, dezorijentacija
Retko:	Disforija
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često:	Glavobolja
Često:	Vrtoglavica, hipoestezija, parestezija, migrena
Povremeno:	Cerebrovaskularni događaj, intrakranijalne/cerebralne hemoragije, ishemijski moždani udar, tranzitorni ishemijski atak (TIA), cerebralni infarkt, gubitak svesti (uključujući sinkopu), tremor, poremećaj pažnje, hiperestezija, dizestezija, letargija, periferna neuropatija, sindrom nemirnih nogu, facijalna paraliza
Retko:	Stenoza bazilarne arterije, edem mozga, optički neuritis
Poremećaji oka	
Često:	Konjunktivitis, suve oči (uključujući kseroftalmiju), iritacija oka, hiperemija (skleralna, konjunktivalna, okularna), zamućen vid
Povremeno:	Poremećaj vida, konjunktivalna hemoragija, smanjena oštrina vida, edem očnog kapka, blefaritis, fotopsija, alergijski konjunktivitis, diplopija, očna hemoragija, bol u oku, svrab oka, oticanje oka, oboljenje okularne površine, periorbitni edem, fotofobija

Retko:	Horioretinopatija, edem papile
Poremećaji uha i labirinta	
Često:	Vertigo, bol u uhu, tinitus
Povremeno:	Oštećenje sluha (hipoakuzija)
Kardiološki poremećaji	
Često:	Angina pectoris, aritmija (uključujući atrioventrikularni blok, srčani flater, ventrikularne ekstrasistole, tahikardiju, arijalnu fibrilaciju, bradikardiju), palpitacije, produženje QT intervala na EKG-u, bolest koronarnih arterija
Povremeno:	Infarkt miokarda, srčani šum, perikardijalna efuzija, srčana insuficijencija, dijastolna disfunkcija, blok leve grane, perikarditis
Retko:	Cijanoza, smanjenje ejskzione frakcije
Nepoznato:	Ventrikularna disfunkcija
Vaskularni poremećaji	
Često:	Hipertenzija, naleti crvenila, okluzivna bolest perifernih arterija
Povremeno:	Hipertenzivna kriza, intermitentna klaudikacija, stenozna periferne arterije, hematom, arterioskleroza, hipotenzija, tromboza
Retko:	Hemoragijski šok
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji	
Veoma često:	Kašalj
Često:	Dispneja, dispneja pri naporu, epistaksa, orofaringealni bol
Povremeno:	Pulmonalni edem, pleuralna efuzija, intersticijalno oboljenje pluća, pleuritički bol, pleuritis, iritacija grla, disfonija, plućna hipertenzija, zviždanje u grudima
Retko:	Faringolaringealni bol
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često:	Mučnina, bol u gornjem delu abdomena, konstipacija, dijareja, povraćanje
Često:	Pankreatitis, abdominalna nelagodnost, abdominalna distenzija, flatulencija, abdominalni bol, dispepsija, gastritis, gastroezofagealni refluks, hemoroidi, stomatitis
Povremeno:	Gastrointestinalna hemoragija, melena, ulceracije u ustima, ezofagealni bol, suvoća usta, osetljivost zuba (hiperestezijska zuba), disgeuzija, enterokolitis, ulkus želuca, gingivitis, hijatus hernija, rektalna hemoragija
Retko:	Perforacija gastrointestinalnog ulkusa, hematemeza, ezofagealni ulkus, ulcerativni ezofagitis, retroperitonealne hemoragije, subileus
Hepatobilijarni poremećaji	
Veoma često:	Hiperbilirubinemija (uključujući povećanu koncentraciju bilirubina u krvi)
Često:	Poremećaj funkcije jetre
Povremeno:	Hepatotoksičnost, toksični hepatitis, žutica, holestaza, hepatomegalija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma često:	Osip, svrab, alopecija
Često:	Noćno preznojavanje, ekcem, urtikarija, hiperhidroza, kontuzija, akne, dermatitis (uključujući alergijski, ekfolijativni i u obliku akni), suva koža, eritem
Povremeno:	Eksfolijativni osip, reakcija na koži izazvana lekom, bolna koža, ekhimoze, oticanje lica, plik, dermalne ciste, eritema nodosum, hiperkeratoza, petehije, fotosenzitivnost, psorijaza, promena boje kože, ljuštenje kože, hiperpigmentacija, hipertrofija kože, kožni ulkus
Retko:	Multiformni eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, sebacealna hiperplazija, atrofija kože

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Veoma često:	Mijalgija, artralgija, bol u leđima, bol u ekstremitetima
Često:	Bol u mišićima i kostima u predelu grudi, mišićno-koštani bol, bol u predelu vrata, mišićna slabost, spazam mišića, bol u kostima
Povremeno:	Mišićno-skeletna ukrućenost, oticanje zglobova, artritis, bol u slabinama
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Često:	Polakiurija, dizurija
Povremeno:	Nagon za mokrenjem, nokturija, hromaturija, hematurija, bubrežna insuficijencija, urinarna inkontinencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Često:	Eretilna disfunkcija, menorangija
Povremeno:	Bol u dojka, ginekomastija, oticanje bradavica
Retko:	Induracija dojki
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često:	Umor, pireksija
Često:	Bol u grudima (uključujući nekardiološki bol u grudima), bol, nelagodnost u grudima, slabost, astenija i periferni edem, jeza, bolest slična gripu
Povremeno:	Edem lica, gravitacioni edem, osećaj promene temperature tela (uključujući osećaj vrućine ili hladnoće), lokalizovani edem
Retko:	Iznenadna smrt
Ispitivanja	
Veoma često:	Povećana vrednost alanin aminotransferaze, povećana vrednost lipaze
Često:	Smanjena vrednost hemoglobina, povećana vrednosti amilaze u krvi, povećana vrednost aspartat aminotransferaze, povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi, povećana vrednost gama-glutamilttransferaze, povećana vrednost kreatinin fosfokinaze u krvi, smanjena telesna masa, povećana telesna masa, povećana koncentracija kreatinina, povećan vrednost ukupnog holesterola
Povremeno:	Povećana vrednost laktat dehidrogenaze, povećana koncentracija uree u krvi, povećana vrednost nekonjugovanog bilirubina u krvi, povećana koncentracija paratireoidnog hormona u krvi, povećana koncentracija triglicerida u krvi, smanjena koncentracija globulina, povećana koncentracija lipoprotein holesterola (uključujući male gustine i visoke gustine), povećana vrednost troponina
Retko:	Smanjena koncentracija glukoze u krvi, smanjena vrednost insulina u krvi, povećana vrednost insulina u krvi, smanjena vrednost C- peptida

Napomena: nisu sve neželjene reakcije zabeležene u pedijatrijskim studijama

Opis odabranih neželjenih dejstava

Iznenadna smrt

Povremeno su prijavljivani slučajevi (0,1 do 1%) iznenadne smrti u toku kliničkih ispitivanja nilotiniba i/ili u toku *compassionate use* programa kod pacijenata sa imatinib-rezistentnim ili intolerantnim CML u hroničnoj fazi ili ubrzanom fazi, sa srčanim oboljenjem ili značajnim kardiološkim faktorima rizika u anamnestičkim podacima (videti odeljak 4.4).

Ponovna aktivacija hepatitisa B

Ponovna aktivacija hepatitisa B zabeležena je u vezi s inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutne insuficijencije jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost nilotiniba kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 2 do <18 godina) sa *Philadelphia*-hromozom pozitivnom CML u hroničnoj fazi (n=58) je ispitana u jednoj glavnoj studiji u periodu od 60 meseci (videti odeljak 5.1). Kod pedijatrijskih pacijenata učestalost, tip i težina neželjenih reakcija koje su uočene bile su uopšteno u skladu sa onima uočenim kod odraslih, sa izuzetkom hiperbilirubinemije/povećana koncentracija bilirubina u krvi (gradus 3/4: 10.3%) i povećane vrednosti transaminaza (AST Gradus 3/4: 1.7%, ALT Gradus 3/4: 12.1%) koje su prijavljene sa većom učestalošću

nego kod odraslih pacijenata. Vrednost bilirubina i transaminaza jetre je potrebno pratiti tokom lečenja (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Usporen rast u pedijatrijskoj populaciji

U studiji sprovedenoj kod pedijatrijske populacije sa CML, gde je medijana izloženosti iznosila 51,9 meseci kod novodijagnostikovanih pacijenata i 59,9 meseci kod pacijenata rezistentnih na kombinaciju imatinib/dasatinib ili Ph+CML-CP pacijenata intolerantnih na imatinib, usporavanje rasta (prelazeći najmanje dve glavne linije percentila u odnosu na osnovnu) primećen je kod osam pacijenata: pet (8,6%) je prešlo dve glavne linije percentila u odnosu na osnovnu i tri (5,2%) je prešlo tri glavne linije percentila u odnosu na osnovnu. Događaji povezani sa usporenim rastom prijavljeni su kod 3 pacijenta (5,2%). Savetuje se pažljivo praćenje rasta pedijatrijskih pacijenata koji su na lečenju nilotinibom (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi namernog predoziranja nilotinibom, u kojima je progutan nepoznat broj tvrdih kapsula nilotiniba u kombinaciji sa alkoholom i drugim lekovima. Ovi događaji uključili su neutropeniju, povraćanje i pospanost. Pri tome, nisu prijavljene promene na EKG-u, niti hepatotoksičnost. Oporavak je bio prijavljivan kao ishod.

U slučaju predoziranja, pacijenta treba pratiti i primeniti odgovarajuću suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitori BCR-ABL tirozin-kinaze
ATC šifra: L01EA03

Mehanizam dejstva

Nilotinib je snažan inhibitor aktivnosti ABL tirozin-kinaze BCR-ABL onkoproteina, kako u ćelijskim linijama, tako i u primarnim *Philadelphia*-hromozom pozitivnim leukemijskim ćelijama. Lek se sa velikim afinitetom vezuje za ATP-vezno mesto na takav način da deluje kao moćan inhibitor „divljeg“ tipa BCR-ABL i održava aktivnost protiv 32/33 imatinib-rezistentnih mutiranih oblika BCR-ABL. Kao posledica ove biohemijske aktivnosti, nilotinib selektivno inhibira proliferaciju i indukuje apoptozu u ćelijskim linijama i primarnim *Philadelphia*-hromozom pozitivnim leukemijskim ćelijama kod pacijenata sa hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML). Na mišjem modelu CML, pokazano je da nilotinib, primenjen samostalno, redukuje opterećenje tumorskim ćelijama i produžava preživljavanje nakon oralne primene.

Farmakodinamski efekti

Nilotinib ispoljava slab ili nikakav inhibitorski efekat na većinu drugih ispitanih protein kinaza (uključujući Src), izuzev za PDGF, KIT i *Ephrin* receptorske kinaze, koje inhibira u koncentracijama unutar raspona

koji se postiže oralnom primenom terapijskih doza preporučenih za lečenje CML (videti Tabelu 4).

Tabela 4 Kinazni profil nilotiniba (fosforilacija IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinička efikasnost

Kliničke studije sa novodijagnostikovanom CML u hroničnoj fazi

Otvorena, multicentrična, randomizovana studija faze III sprovedena je kako bi se odredila efikasnost nilotiniba u odnosu na imatinib kod 846 odraslih pacijenata sa citogenetski potvrđenom novodijagnostikovanom *Philadelphia*-hromozom pozitivnom CML u hroničnoj fazi. Pacijenti su ovo oboljenje imali tokom perioda od 6 meseci nakon postavljanja dijagnoze i nisu bili prethodno lečeni, izuzev hidroksioreom i/ili anagrelidom. Pacijenti su randomizovani u tri grupe (1:1:1), tako da su primali 300 mg nilotiniba dva puta dnevno (n=282), 400 mg nilotiniba dva puta dnevno (n=281) ili 400 mg imatiniba jednom dnevno (n=283). Randomizovani pacijenti su (u vreme postavljanja dijagnoze) stratifikovani prema *Sokal* skor za procenu rizika.

Karakteristike pacijenata na početku bile su dobro ujednačene između tri terapijske grupe. Medijana starosti iznosila je 47 godina u obe grupe na nilotinibu i 46 godina u grupi na imatinibu, pri čemu je zastupljenost pacijenata ≥ 65 godina iznosila 12,8% u grupi na nilotinibu 300 mg dva puta dnevno, 10,0% u grupi na nilotinibu 400 mg dva puta dnevno i 12,4% u grupi na imatinibu 400 mg jednom dnevno. Među pacijentima, bilo je neznatno više muškaraca nego žena (56,0% u grupi na nilotinibu 300 mg dva puta dnevno, 62,3% u grupi na nilotinibu 400 mg dva puta dnevno i 55,8% u grupi na imatinibu 400 mg jednom dnevno). Više od 60% od svih pacijenata bili su pripadnici bele rase, a njih 25% bili su Azijati.

Za primarnu analizu podataka određeno je vreme kada je svih 846 pacijenata završilo 12-to mesečno lečenje (ili prekinulo lečenje pre tog vremena). Sledeće analize odnosile su se na vreme kada su pacijenti završili 24, 36, 48, 60 i 72 meseca lečenja nilotinibom (ili su ga prekinuli pre tog vremena). Medijana trajanja lečenja iznosila je približno 70 meseci u grupama koje su primale nilotinib i 64 meseci u grupi koja je primala imatinib. Medijana stvarnog intenziteta doze iznosila je 593 mg/dan za dozu od 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, 772 mg/dan za dozu od 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 400 mg/dan za dozu od 400 mg imatiniba jednom dnevno. Ova studija je još u toku.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je glavni molekularni odgovor (*major molecular response* - MMR) u 12-tom mesecu. MMR je definisan kao $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL % pomoću internacionalne skale (IS) određeno RQ-vPCR metodom, što odgovara redukciji BCR-ABL transkripta ≥ 3 log, u odnosu na standardizovane početne vrednosti. Stopa MMR u 12-tom mesecu bila je statistički značajno veća u grupi koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, nego u grupi koja je primala 400 mg imatiniba jednom dnevno (44,3% naspram 22,3%, $p < 0,0001$). Takođe, stopa MMR u 12-tom mesecu, bila je statistički značajno veća u grupi koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta dnevno, nego u grupi koja je primala 400 mg imatiniba jednom dnevno (42,7% naspram 22,3%, $p < 0,0001$).

Stopa MMR u 3, 6, 9. i 12-tom mesecu iznosila je 8,9%, 33,0%, 43,3% i 44,3% za dozu od 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, zatim 5,0%, 29,5%, 38,1% i 42,7% za dozu od 400 mg nilotiniba dva puta dnevno, kao i 0,7%, 12,0%, 18,0% i 22,3% za 400 mg imatiniba jednom dnevno.

Stopa MMR u 12, 24, 36, 48, 60 i 72-om mesecu prikazana je u Tabeli 5.

Tabela 5 Stopa MMR

	Nilotinib 300 mg dva puta dnevno n=282(%)	Nilotinib 400 mg dva puta dnevno n=281(%)	Imatinib 400 mg jednom dnevno n=283(%)
MMR u 12. mesecu			
Odgovor (95% CI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR u 24. mesecu			
Odgovor (95% CI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR u 36. mesecu²			
Odgovor (95% CI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR u 48. mesecu³			
Odgovor (95% CI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR u 60. mesecu⁴			
Odgovor (95% CI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR u 72. mesecu⁵			
Odgovor (95% CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Cochran-Mantel-Haenszel (CHM) test za statistički značaj dobijene stope povoljnog odgovora p-vrednosti (u poređenju sa imatinibom 400 mg/dan) <0,0001

² Samo pacijenti koji su u određenom trenutku imali definisani MMR, uključeni su kao pacijenti sa povoljnim odgovorom u tom trenutku. Kod ukupno 199 pacijenata (35,2%) od svih pacijenata nije mogla da se izvrši procena MMR u 36-tom mesecu (87 u grupi koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta dnevno i 112 u grupi koja je primala imatinib), bilo zbog nedostajućih ili neprocenjivih PCR nalaza (n=17), atipičnih transkripata na početku (n=7) ili prestanka terapije pre završetka 36-og meseca (n=175).

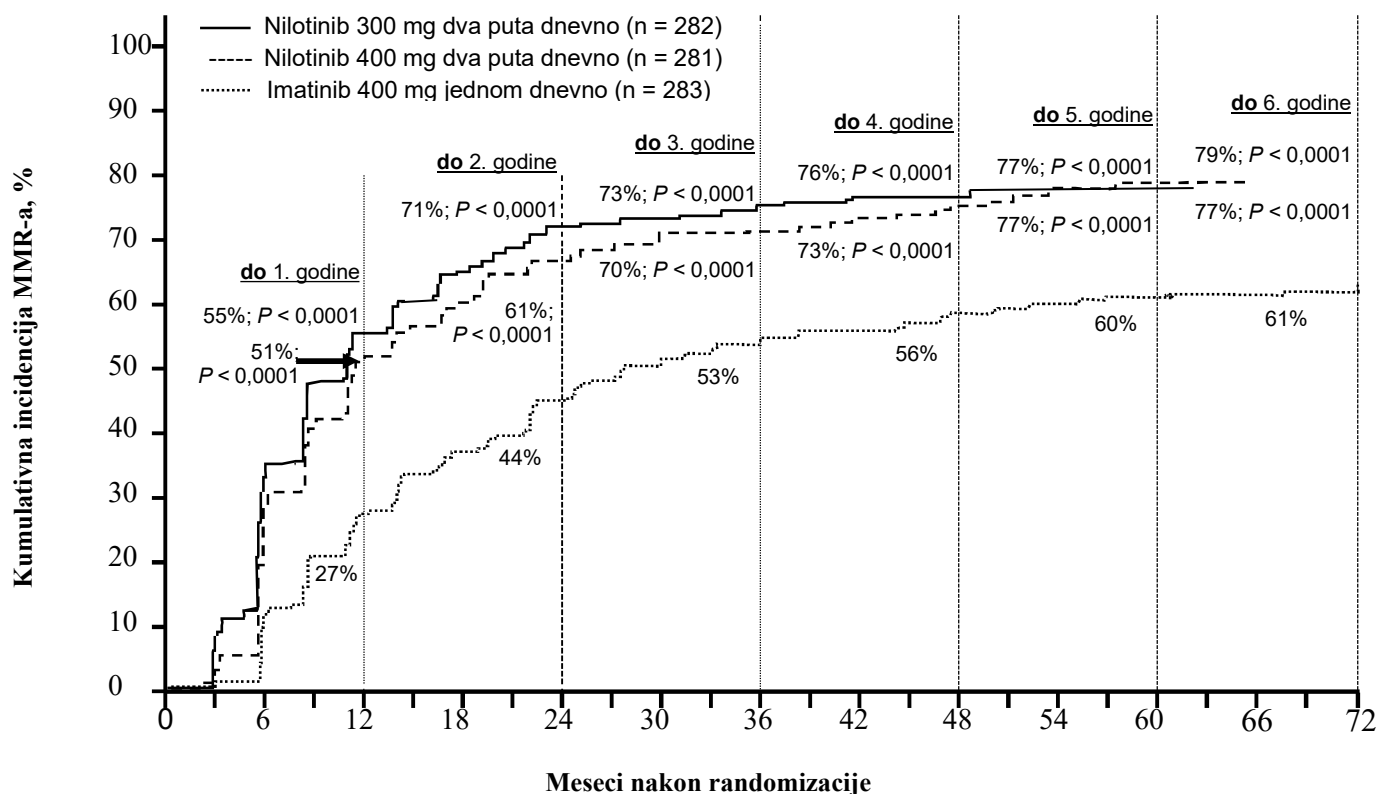
³ Samo pacijenti koji su u određenom trenutku imali definisani MMR, uključeni su kao pacijenti sa povoljnim odgovorom u tom trenutku. Kod ukupno 305 pacijenata (36,1%) od svih pacijenata nije mogla da se izvrši procena MMR u 48-om mesecu (98 u grupi koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, 88 u grupi koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 119 u imatinib grupi) bilo zbog nedostajućih ili neprocenjivih PCR nalaza (n=18), atipičnih transkripta na početku (n=8) ili prestanka terapije pre završetka 48-og meseca (n=279).

⁴ Samo pacijenti koji su u određenom trenutku imali definisani MMR, uključeni su kao pacijenti sa povoljnim odgovorom u tom trenutku. Kod ukupno 322 pacijenata (38,1%) od svih pacijenata nije mogla da se izvrši procena MMR u 60-tom mesecu (99 u grupi koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, 93 u grupi koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 130 u imatinib grupi) bilo zbog PCR procena koje su nedostajale, odnosno nisu mogle biti evaluirane (n=9), atipičnih transkripta na početku (n=8) ili prestanka terapije pre završetka 60.-og meseca (n=305).

⁵ Samo pacijenti koji su u određenom trenutku imali definisani MMR, uključeni su kao pacijenti sa povoljnim odgovorom u tom trenutku. Kod ukupno 395 pacijenta (46,7%) od svih pacijenata nije mogla da se izvrši procena MMR u 72-om mesecu (130 u grupi koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, 110 u grupi koja je primila 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 155 u imatinib grupi) bilo zbog PCR procena koje su nedostajale, odnosno nisu mogle biti procenjene (n=25), atipičnih transkripta na početku (n=8) ili prestanka terapije pre završetka 72-og meseca (n=362).

Stope MMR u različitim vremenskim tačkama (uključujući pacijente koji su postigli MMR u vreme ili pre spomenutih vremenskih tačaka kao pacijenti sa odgovorom), prikazane su u okviru kumulativne incidence MMR (videti Sliku 1).

Slika 1 Kumulativna incidencija MMR-a



Za sve grupe rizika prema Sokal skor, stope MMR u svim vremenskim trenucima konzistentno su ostajale veće u obe nilotinib grupe, nego u imatinib grupi.

U retrospektivnoj analizi, 91% (234/258) pacijenata koji su primali nilotinib u dozi od 300 mg dva puta dnevno postiglo je nivo $\text{BCR-ABL} \leq 10\%$ nakon 3 meseca lečenja, u poređenju sa 67% (176/264) pacijenata koji su primali imatinib u dozi od 400 mg jednom dnevno. Pacijenti sa nivoima $\text{BCR-ABL} \leq 10\%$ nakon 3 meseca lečenja, imali su veće ukupno preživljavanje nakon 72 meseca, u poređenju sa onima koji nisu postigli taj nivo molekularnog odgovora (94,5% u odnosu na 77,1% [$p=0,0005$]).

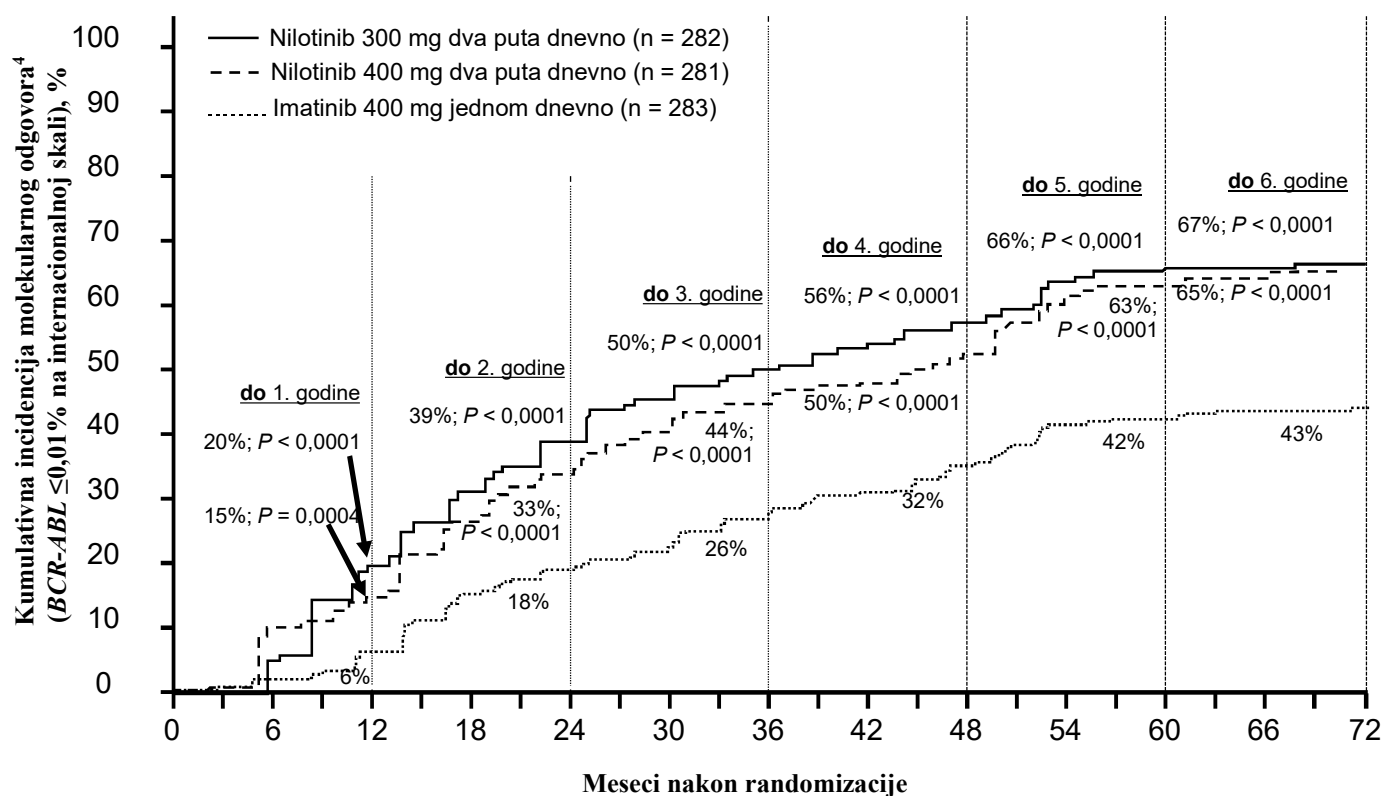
Na osnovu analiza vremena proteklog do postizanja prvog MMR (po Kaplan-Meier-u), verovatnoća postizanja MMR u različitim vremenskim trenucima bila je veća i za 300 mg nilotiniba i za 400 mg nilotiniba dva puta dnevno, u poređenju sa 400 mg imatiniba jednom dnevno (*hazard ratio*: $\text{HR}=2,17$ i *stratified log-rank test*: $p<0,0001$ pri poređenju 300 mg nilotiniba dva puta dnevno i 400 mg imatiniba jednom dnevno, $\text{HR}=1,88$ i *stratified log-rank test*: $p<0,0001$ pri poređenju 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 400 mg imatiniba jednom dnevno).

Udeli pacijenata koji su postigli molekularni odgovor od $\leq 0,01\%$ i $\leq 0,0032\%$ prema IS u različitim vremenskim trenucima, prikazani su u Tabeli 6, i udeli pacijenata koji su postigli molekularni odgovor od $\leq 0,01\%$ i $\leq 0,0032\%$ prema IS u različitim vremenskim trenucima su prikazani na slikama 2 i 3. Molekularni odgovori od $\leq 0,01\%$ i $\leq 0,0032\%$ prema IS odgovaraju smanjenju od ≥ 4 log i $\geq 4,5$ log BCR-ABL transkripta, u odnosu na standardizovanu početnu vrednost.

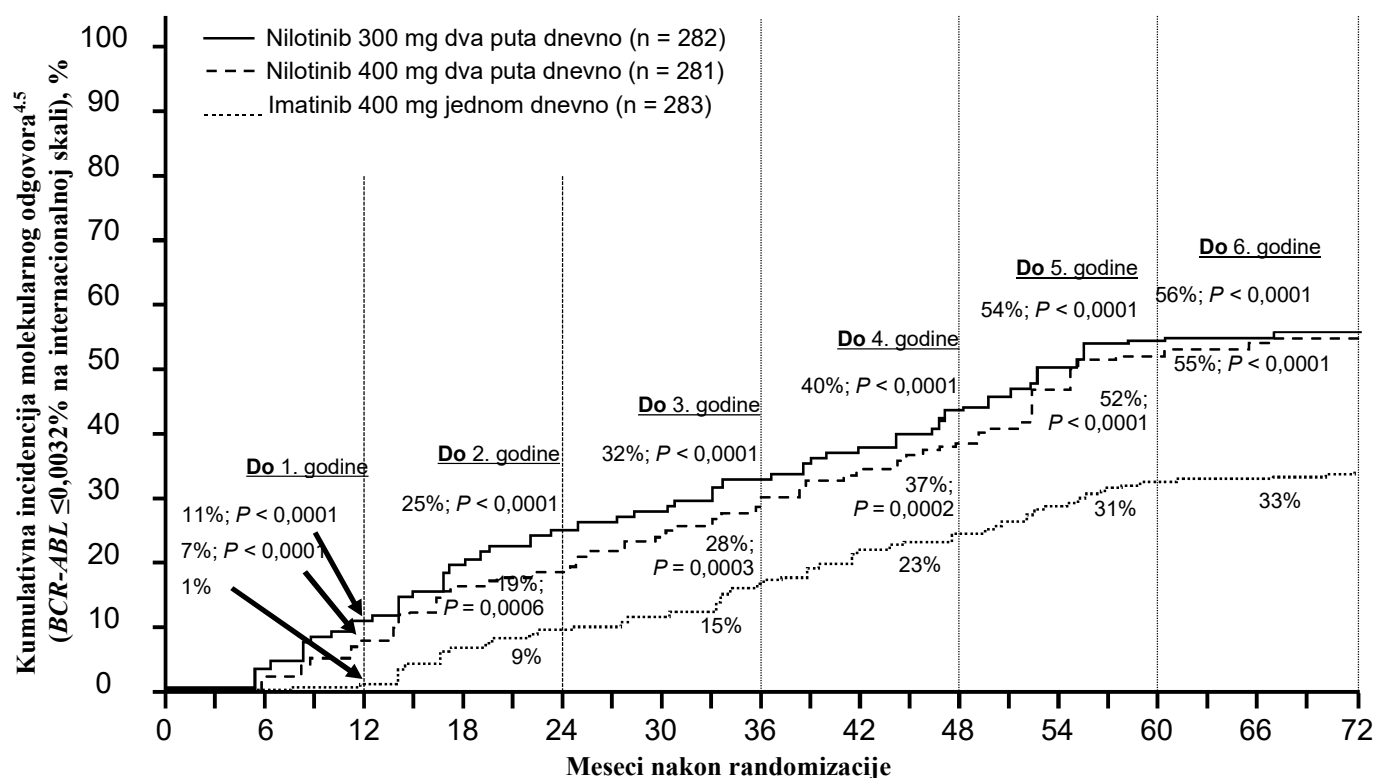
Tabela 6 Udeli pacijenata koji su postigli molekularni odgovor od $\leq 0,01\%$ (smanjenje 4 log) i $\leq 0,0032\%$ (smanjenje 4,5 log)

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

Slika 2 Kumulativna incidenca molekularnog odgovora od $\leq 0,01\%$ (smanjenje 4 log)



Slika 3 Kumulativna incidenca molekularnog odgovora od $\leq 0,0032\%$ (smanjenje $\geq 4,5$ log)



Na osnovu *Kaplan-Meier* procena trajanja prvog MMR, udeo pacijenata koji su održavali odgovor i posle 72 meseca, među pacijentima koji su postigli MMR iznosio je 92,5% (95% CI: 88,6-96,4%) u grupi koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, 92,2% (95% CI: 88,5-95,9%) u grupi koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 88,0% (95% CI: 83,0-93,1%) u grupi koja je primala 400 mg imatiniba jednom dnevno.

Kompletni citogenetski odgovor (engl. *complete cytogenetic response*, CCyR) definisan je kao 0% Ph+ metafaze u koštanoj srži, na osnovu procene najmanje 20 metafaza. Najbolja stopa CCyR do 12-tog meseca (uključujući pacijente koji su postigli definisani CCyR u 12-tom ili pre 12-tog meseca kao responderi) bila je statistički značajno veća u obe grupe koje su primale nilotinib, 300 mg i 400 mg dva puta dnevno, u poređenju sa grupom koja je primala imatinib 400 mg jednom dnevno, videti tabelu 7.

Stopa CCyR postignuta do 24-tog meseca (uključujući pacijente koji su postigli CCyR u 24-tom ili pre 24-tog meseca kao responderi) bila je statistički značajno veća za obe grupe koje su primale nilotinib, 300 mg i 400 mg dva puta dnevno, nego za grupu koja je primala imatinib 400 mg jednom dnevno.

Tabela 7 Najbolja stopa CCyR

	Nilotinib 300 mg dva puta dnevno n=282 (%)	Nilotinib 400 mg dva puta dnevno n=281 (%)	Imatinib 400 mg jednom dnevno n=283 (%)
Do 12. meseca			
Odgovor (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Bez odgovora	19,9	22,1	35,0
CMH test za p-vrednost stope odgovora (naspram 400 mg imatiniba jednom dnevno)	<0,0001	0,0005	

Do 24. meseca			
Odgovor (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Bez odgovora	13,1	15,3	23,0
CMH test za p-vrednost stope odgovora (naspram 400 mg imatiniba jednom dnevno)	0,0018	0,0160	

Na osnovu procena prema *Kaplan-Meier*-u, među pacijentima koji su postigli CCyR, udeo pacijenata koji su održavali postignuti odgovor za 72 meseca iznosio je 99,1% (95% CI: 97,9-100%) u grupi koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) u grupi koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) u grupi koja je primala 400 mg imatiniba jednom dnevno.

Progresija bolesti do ubrzane faze (engl. *accelerated phase*, AP) ili blastne krize (engl. *blast crisis*, BC) pri lečenju definisana je kao vreme od datuma randomizacije do prve dokumentovane progresije bolesti do ubrzane faze ili blastne krize ili smrti zbog CML. Progresija do ubrzane faze ili blastne krize pri lečenju primećena je kod ukupno 17 pacijenata: 2 pacijenta koja su primala 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, 3 pacijenta koja su primala 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 12 pacijenata koja su primala 400 mg imatiniba jednom dnevno. Procenjene stope pacijenata bez progresije bolesti do ubrzane faze ili blastne krize 72-og meseca iznosile su 99,3%, 98,7% i 95,2%, istim redom (HR=0,1599 i p=0,0059 pri poređenju nilotiniba u dozi od 300 mg dva puta dnevno i imatiniba kao i HR=0,2457 i p=0,0185 pri poređenju nilotiniba u dozi od 400 mg dva puta dnevno i imatiniba u dozi od 400 mg jednom dnevno, primenom *stratified log-rank* p-testa). Novi slučajevi progresije do AP/BC pri lečenju, nisu prijavljivani od završetka dvogodišnje analize.

Uključenjem klonalne evolucije u kriterijume progresije bolesti, kod ukupno 25 pacijenata bolest je progredirala u ubranu fazu ili blastnu krizu tokom lečenja do datuma preseka (3 u grupi koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, 5 u grupi koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 17 u grupi koja je primala 400 mg imatiniba jednom dnevno). Procenjene stope pacijenata bez progresije u AP/BC uključujući klonalnu evoluciju do 72-og meseca iznosile su 98,7%, 97,9% i 93,2%, istim redom (HR=0,1626 i p=0,0009 pri poređenju nilotiniba u dozi od 300 mg dva puta dnevno i imatiniba u dozi od 400 mg jednom dnevno, kao i HR=0,2848 i p=0,0085 pri poređenju nilotiniba u dozi od 400 mg dva puta dnevno i imatiniba u dozi od 400 mg jednom dnevno, primenom *stratified log-rank* p-testa).

Ukupno 55 pacijenata je umrlo tokom lečenja ili tokom praćenja posle prekida lečenja (21 u grupi koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, 11 u grupi koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 23 u grupi koja je primala 400 mg imatiniba jednom dnevno). Od ovih 55 smrtnih slučajeva, 26 je bilo povezano sa CML (6 u grupi koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta dnevno, 4 u grupi koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i 16 u grupi koja je primala 400 mg imatiniba jednom dnevno). Procenjene stope pacijenata preživelih u 72-om mesecu, bile su 91,6%, 95,8% i 91,4%, istim redom (HR=0,8934 i p=0,7085 pri poređenju 300 mg nilotiniba dva puta dnevno i 400 mg imatiniba jednom dnevno, kao i HR=0,4632 i p=0,0314 pri poređenju doze od 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i doze od 400 mg imatiniba jednom dnevno, primenom *stratified log-rank* p-testa). Razmatranjem samo slučajeva smrti povezanih za CML, procenjene stope ukupnog preživljavanja do 72-og meseca iznosile su 97,7%, 98,5% i 93,9%, istim redom (HR=0,3694 i p=0,0302 pri poređenju doze od 300 mg nilotiniba dva puta dnevno i doze od 400 mg imatiniba jednom dnevno, kao i HR=0,2433 i p=0,0061 između doze od 400 mg nilotiniba dva puta dnevno i doze od 400 mg imatiniba jednom dnevno, primenom *stratified log-rank* p-testa).

Kliničke studije kod imatinib-rezistentne ili intolerantne CML u hroničnoj fazi i ubrzanoj fazi

Otvorena multicentrična studija faze II bez kontrolne grupe, sprovedena je u cilju utvrđivanja efikasnosti nilotiniba kod odraslih pacijenata sa imatinib-rezistentnom ili intolerantnom CML sa dve posebne terapijske grupe za hroničnu fazu (engl. *chronic phase*, CP) i ubranu fazu (engl. *accelerated phase*, AP) bolesti. Efikasnost leka ispitivana je kod 321 pacijenta u hroničnoj fazi i 137 pacijenata u ubrzanoj fazi uključenih u ovu studiju. Medijana trajanja terapije iznosila je 561 dan za pacijente u hroničnoj fazi i 264 dana za pacijente u ubrzanoj fazi (videti Tabelu 8). Nilotinib je primenjivan kontinuirano (dva puta dnevno 2 sata posle jela i bez hrane tokom najmanje jednog sata posle uzimanja leka), izuzev kada su postojali dokazi neadekvatnog odgovora na progresiju bolesti. Primenjivana je doza od 400 mg dva puta dnevno i

dozvoljeno je povećanje od 600 mg dva puta dnevno.

Tabela 8 Trajanje izloženosti nilotinibu

	Hronična faza (CP) n = 321	Ubrzana faza (AP) n = 137
Medijana trajanja terapije u danima (od 25. do 75. percentila)	561 (196-852)	264 (115-595)

Rezistencija na imatinib uključila je neuspeh u postizanju potpunog hematološkog odgovora (do 3. meseca), citogenetski odgovor (do 6. meseca) ili glavni citogenetski odgovor (do 12. meseca) ili progresiju bolesti nakon prethodno postignutog citogenetskog ili hematološkog odgovora. Intolerancija na imatinib uključila je pacijente koji su prekinuli primenu imatiniba zbog toksičnosti i u vreme uključanja u studiju nisu postigli glavni citogenetski odgovor.

Ukupno je 73% pacijenata pokazalo rezistenciju na imatinib, dok je 27% njih pokazalo intoleranciju na imatinib. Većina ovih pacijenata imala je dugogodišnju CML u anamnezi koja je uključivala ekstenzivno prethodno lečenje drugim antineoplastičnim lekovima, uključujući imatinib, hidroksiureu, interferon, dok su neki imali neuspešnu transplantaciju organa (Tabela 9). Medijana najveće prethodne doze imatiniba iznosila je 600 mg/dan. Najveća prethodna doza imatiniba iznosila je ≥ 600 mg/dan kod 74% svih uključenih pacijenata, uz 40% pacijenata koji su imatinib primali u dozama ≥ 800 mg/dan.

Tabela 9 Karakteristike CML u anamnezi

	Hronična faza (n = 321)	Ubrzana faza (n = 137*)
Medijana trajanja bolesti od dijagnoze u mesecima (raspon)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Rezistentni	226 (70%)	109 (80%)
intolerantni bez MCyR	95 (30%)	27 (20%)
Medijana trajanja lečenja imatinibom u danima (25. – 75. percentila)	975 (519 -1488)	857 (424-1497)
Pre primene hidroksiuree	83%	91%
Pre primene interferona	58%	50%
Pre transplantacije koštane srži	7%	8%

*Nedostaju informacije o statusu rezistencije/intolerancije na imatinib za jednog pacijenta

Primarni parametar praćenja efikasnosti kod pacijenata u hroničnoj fazi (CP) bio je glavni citogenetski odgovor (MCyR), definisan kao eliminacija (CCyR, kompletan citogenetski odgovor) ili značajna redukcija do $<35\%$ Ph⁺ metafaza (parcijalni citogenetski odgovor) od Ph⁺ hematopoeznih ćelija. Kompletan hematološki odgovor (engl. *complete haematological response*, CHR) kod pacijenata u hroničnoj fazi (CP) procenjivan je kao sekundarni parametar praćenja efikasnosti. Primarni parametar praćenja efikasnosti (engl. *primary endpoint*) kod pacijenata u ubrzanj fazi (AP) odnosio se na ukupni potvrđeni hematološki odgovor (engl. *haematological response*, HR), definisan ili kao kompletan hematološki odgovor bez dokaza o leukemiji ili kao povratak u hroničnu fazu.

Hronična faza

Stopa MCyR kod 321-nog pacijenata u hroničnoj fazi iznosila je 51%. Većina respondera postigla je brzo MCyR, i to u toku 3 meseca (srednje vreme: 2,8 meseci) od započinjanja terapije nilotinibom, a povoljan odgovor se održavao. Medijana vremena do postizanja CCyR iznosila je samo 3 meseca (srednje vreme: 3,4 meseca). Od pacijenata koji su postigli MCyR, njih 77% (95% CI: 70%-84%) održavalo je povoljan odgovor tokom 24 meseca. Medijana trajanja MCyR nije dostignuta. Od pacijenata koji su postigli CCyR, njih 85% (95% CI: 78%-93%) održavalo je povoljan odgovor tokom 24 meseca.

Medijana trajanja CCyR nije postignuta. Pacijenti koji su još u preterapijskom periodu postigli CHR, brže su postigli MCyR od onih koji to nisu postigli (1,9 u odnosu na 2,8 meseci). Od pacijenata u hroničnoj fazi koji u preterapijskom periodu nisu postigli CHR, 70% njih postiglo je CHR, pri čemu je medijana vremena do postizanja CHR iznosila 1 mesec, a medijana trajanja CHR-32,8 meseci. Ukupna stopa preživljavanja kod CML-CP pacijenata (procenjena u 24. mesecu) iznosila je 87%.

Ubrzana faza

Ukupna stopa pacijenata koji su postigli hematološki odgovor (HR) u grupi sa 137 pacijenata u ubrzanj fazi, iznosila je 50%. Većina pacijenata koji su povoljno reagovali na primenu nilotiniba, postigla je HR rano (medijana perioda od 1,0 meseci) i on je dugo trajao (medijana trajanja potvrđenog HR iznosila je 24,2 meseci). Od pacijenata koji su postigli HR, njih 53% (95% CI: 39%-67%) održalo je odgovor do 24. meseca. Stopa pacijenata koji su postigli MCyR iznosila je 30%, sa medijanom perioda do postizanja ovog odgovora od 2,8 meseci. Od pacijenata koji su postigli MCyR, njih 63% (95% CI: 45%-80%) održalo je odgovor do 24. meseca. Medijana perioda do postizanja MCyR iznosila je 32,7 meseci. Procenjena stopa ukupnog preživljavanja kod CML-AP-pacijenata iznosila je 70%.

Stope odgovora za obe terapijske grupe prikazane su u Tabeli 10.

Tabela 10 Odgovor kod CML

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

NEL = nema dokaza o leukemiji ili odgovoru kostne srži

¹ 114 CP-pacijenata postiglo je CHR u preterapijskom periodu i stoga kod njih nije mogao da se proceni kompletan hematološki odgovor

*Informacije o statusu jednog imatinib-rezistentnog/intolerantnog pacijenta nedostaju

Podaci o efikasnosti kod pacijenata sa CML-BC još uvek nisu dostupni. Posebne terapijske grupe takođe su bile uključene u ovu kliničku studiju faze II, u cilju ispitivanja nilotiniba u grupi pacijenata u hroničnoj fazi i u grupi pacijenata u ubrzanj fazi koji su ekstenzivno lečeni u prethodnom periodu sa multiplim terapijama koje su pored imatiniba uključile i lek iz grupe inhibitora tirozin kinaze, pored imatiniba. Od ovih pacijenata, 30/36 (83%) bilo je rezistentno na prethodnu terapiju, a ne intolerantno. Kod 22 pacijenta u hroničnoj fazi koji su uključeni u procenu efikasnosti nilotiniba, povoljan odgovor indukovao je kod 32% pacijenta (stopa MCyR) i 50% pacijenata (stopa CHR). Kod 11 pacijenata u ubrzanj fazi koji su uključeni u procenu efikasnosti nilotiniba, povoljan odgovor indukovao je kod 36% pacijenata (*hazard ratio*-HR).

Nakon neuspeha terapije imatinibom, zapažene su 24 različite BCR-ABL mutacije kod 42% pacijenta u hroničnoj fazi i 54% pacijenta u ubrzanj fazi sa hroničnom mijeloidnom leukemijom kod kojih je procenjena mutacija. Nilotinib je pokazao efikasnost kod pacijenata sa skrivenim oblicima BCR-ABL mutacija povezanih sa rezistencijom na imatinib, izuzev kod T315I.

Prekid lečenja kod odraslih pacijenata sa Ph+ CML u hroničnoj fazi koji su lečeni lekom nilotinib kao prvom linijom terapije i koji su postigli održiv duboki molekularni odgovor

U otvorenoj studiji sa jednom grupom, 215 odraslih pacijenata sa Ph+ CML u hroničnoj fazi, lečenih nilotinibom kao prvom linijom tokom ≥ 2 godine koji su postigli MR4,5 mereno pomoću MolecularMD MRDx BCR-ABL testa, nastavilo je lečenje nilotinibom tokom dodatne 52 nedelje (nilotinib faza konsolidacije). 190 od 215 pacijenata (88,4%) ušlo je u fazu remisije TFR, nakon postizanja održivog dubokog molekularnog odgovora tokom faze konsolidacije, koji je definisan sledećim kriterijumima:

- poslednje 4 tromesečne procene (sprovedene na svakih 12 nedelja) bile su najmanje MR4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), i održale su se tokom godinu dana
- poslednja procena je bila MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- ne više od dve procene koje nisu ispod intervala MR4,0 i MR4,5 ($0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$).

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je udeo (procenat) pacijenata sa MMR-om u 48. nedelji nakon početka TFR faze (pri čemu se svaki pacijent kod koga je bilo potrebno ponovno započinjanje lečenja smatrao kao pacijent bez odgovora).

Tabela 11 Remisija bez lečenja (TFR) nakon lečenja nilotinibom kao terapijom prve linije

Pacijenti koji su ušli u TFR fazu	190	
	48 nedelja	264 nedelje
nedelje nakon započinjanja TFR faze		
pacijenti koji su zadržali MMR ili bolji odgovor	98 (51,6%, [95% CI: 44,2, 58,9])	79 ^[2] (41,6%, 95% CI: 34,5; 48,9)
Pacijenti koji su trajno prekinuli TFR fazu	93 ^[1]	109
zbog gubitka MMR	88 (46,3%)	94 (49,5%)
zbog drugih razloga	5	15
Pacijenti koji su ponovo započeli lečenje nakon gubitka MMR	86	91
ponovo uspostavljen MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
ponovo uspostavljen MR4,5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

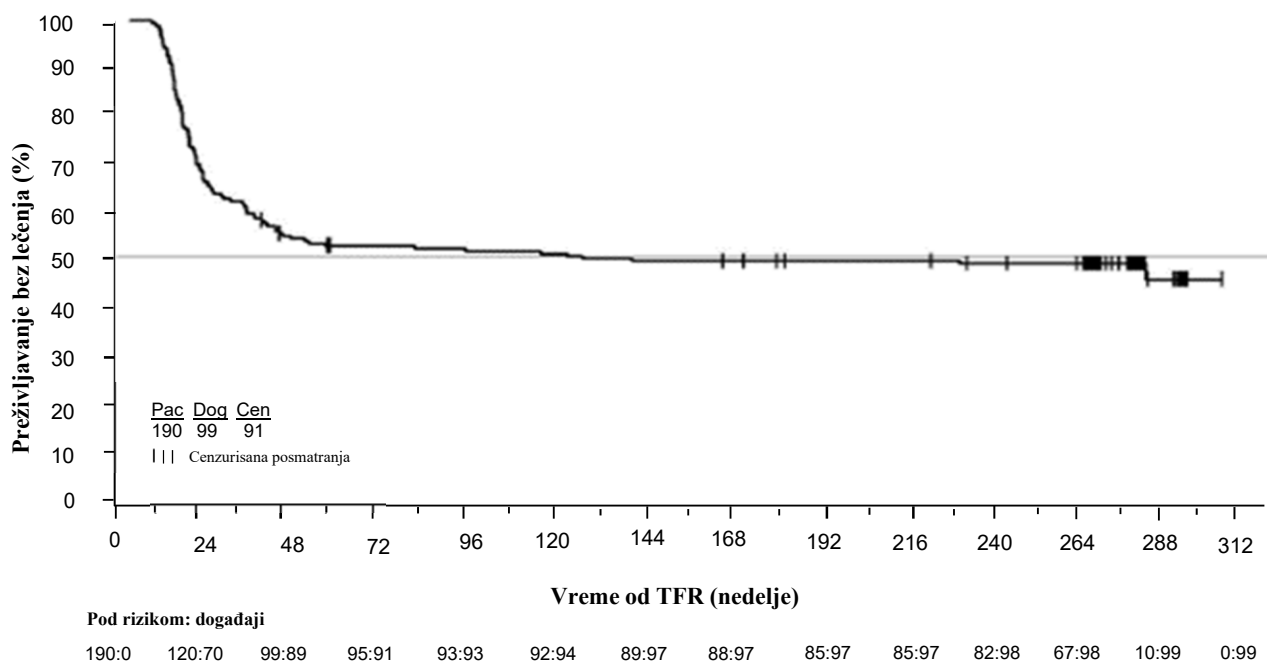
[1] Jedan pacijent nije izgubio MMR do 48. nedelje već je prekinuta TFR faza.

[2] Kod 2 pacijenta PCR procena nije bila dostupna u 264. nedelji pa njihov odgovor nije uzet u razmatranje za presek podataka u 264. nedelji.

Vreme do kojeg je 50% od svih ponovo lečenih pacijenata ponovo postiglo MMR i MR4,5 bilo je 7 tj. 12,9 nedelja. Kumulativna stopa ponovnog postizanja MMR u 24. nedelji od ponovnog započinjanja lečenja bilo je 97,8% (89/91 pacijenata), a ponovnog postizanja MR4,5 u 48. nedelji bila je 91,2% (83/91 pacijenata).

Kaplan-Meier-ova procena medijane preživljavanja bez terapije (engl. *treatment-free survival*, TFS) bila je 120,1 nedelju (95% CI: 36,9, nije moguće proceniti [engl. *not estimable*, NE]) (Slika 4); 91 od 190 pacijenata 47,9%) nije imalo TFS događaj.

Slika 4 Kaplan-Meierova procena preživljavanja bez terapije nakon početka TFR (potpuni skup podataka za analizu)



Prekid lečenja kod odraslih pacijenata sa CML u hroničnoj fazi koji su postigli održiv duboki molekularni odgovor terapijom nilotinibom nakon prethodne terapije imatinibom

U otvorenoj studiji sa jednom grupom pacijenata, 163 odrasla pacijenta sa Ph+ CML u hroničnoj fazi koji su uzimali inhibitore tirozin kinaze (TKI) tokom ≥ 3 godine (imatinib kao početna terapija TKI-a tokom više od 4 nedelje bez dokumentovanog MR4,5 na terapiji imatinibom u vreme prelaza na nilotinib, zatim prelaz na nilotinib na najmanje dve godine), i koji su postigli MR4,5 na terapiji nilotinibom izmereno pomoću MolecularMD MRDx BCR-ABL testa, bilo je uključeno da nastave lečenje nilotinibom tokom dodatnih 52 nedelje (nilotinib konsolidovana faza). 126 od 163 pacijenata (77,3%) ušlo je u TFR fazu nakon što su postigli održiv duboki molekularni odgovor tokom konsolidovane faze, koji je definisan sledećim kriterijumom:

- poslednje 4 kvartalne procene (sprovedene na svakih 12 nedelja) pokazale su da nema potvrđenog gubitka MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS) tokom jedne godine.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je udeo (procenat) pacijenata bez potvrđenog gubitka MR4,0 ili gubitka MMR-a tokom 48 nedelja nakon prekida lečenja.

Tabela 12 Remisija bez lečenja (TFR) nakon lečenja nilotinibom i prethodne terapije imatinibom

Pacijenti u TFR fazi	126	
nedelje nakon započinjanja TFR faze	48 nedelja	264 nedelja
pacijenti koji su zadržali MMR, bez potvrđenog gubitka MR4,0 i bez ponovnog započinjanja lečenja nilotinibom	73 (57,9%, [95% CI: 48,8; 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% CI: 34,1; 52,0])
Pacijenti sa trajno prekinutom TFR fazom	53	74 ^[1]
zbog potvrđenog gubitka MR4,0 ili gubitka MMR	53 (42,1%)	61 (82,4%)
zbog drugih razloga	0	13

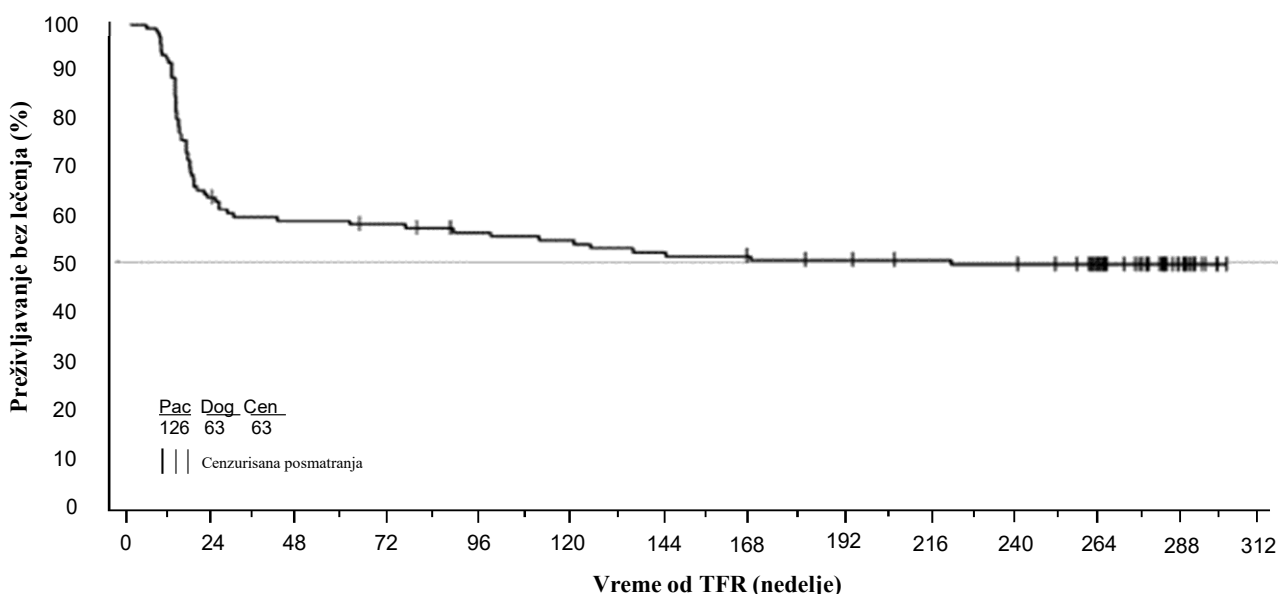
Pacijenti koji su ponovo započeli lečenje nakon gubitka MMR ili potvrđenog gubitka MR4,0	51	59
ponovo uspostavljen MR4,0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
ponovo uspostavljen MR4,5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] dva pacijenta imala su MMR (PCR procena) u 264. nedelji, ali je lečenje kasnije prekinuto pa nema dodatne PCR procene.

Kaplan-Meier-ova procena medijane vremena na nilotinibu do ponovnog postizanja MR4,0 i MR4,5, bila je 11,1 nedelja (95% CI:8,1; 12,1) odnosno 13,1 nedelja (95% CI:12,0; 15,9). Kumulativna stopa MR 4,0 i MR4,5 ponovno uspostavljena do 48. nedelje nakon ponovnog započinjanja lečenja bila je 94,9% (56/59 pacijenata) i 91,5% (54/59 pacijenata).

Medijana TFS-a Kaplan-Meier-ove procene je 224 nedelje (95% CI: 39,9, NE) (Slika 5); 63 od 126 pacijenata (50,0%) nije imalo TFS događaj.

Slika 5 Kaplan-Meier procena preživljavanja bez lečenja nakon započinjanja TFR (Set podataka za punu analizu)



Izloženi:događaji

126:0 107:19 76:49 74:51 61:52 36:52 14:52 1:52 0:52 74:51 61:52 36:52 14:52 1:52

Pedijatrijska populacija

U glavnoj pedijatrijskoj studiji sprovedenoj sa nilotinibom, ukupno 58 pacijenata uzrasta od 2 do <18 godina (25 pacijenata sa novodijagnostikovanom Ph+ CML u hroničnoj fazi i 33 pacijenta sa rezistencijom na imatinib/dasatinib ili intolerancijom na imatinib u hroničnoj fazi) primalo je terapiju nilotinibom u dozi od 230 mg/m² dva puta na dan, zaokruženo na najbližu dozu od 50 mg (do maksimalne pojedinačne doze od 400 mg). Ključni podaci iz studije objedinjeni su u tabeli 13.

Tabela 13 Objedinjeni podaci glavne pedijatrijske studije sprovedene sa nilotinibom

	Novodijagnostikovani Ph+ CML-CP (n=25)	Rezistentni ili intolerantni Ph+ CML-CP (n=33)
Medijana vremena lečenja u mesecima, (opseg)	51,9 (1,4 - 61,2)	60,5 (0,7 - 63,5)
Medijana (opseg) primenjenih doza (mg/m ² /dan)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)

Relativna vrednost doze (%) u poređenju sa planiranom dozom od 230 mg/m ² dva puta na dan Medijana (opseg) Broj pacijenata sa >90%	82,0 (32-102) 12 (48,0%)	95,0 (43-107) 19 (57,6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0.1%) IS u 12 ciklusu, (95% CI)	60%, (387; 78,9)	48,5%, (30,8; 66,5)
MMR ciklusom 12, (95% CI)	64,0%, (42,5; 82,0)	57,6%, (39,2; 74,5)
MMR ciklusom 66, (95% CI)	76,0%, (54,9; 90,6)	60,6%, (42,1; 77,1)
Medijana vremena do MMR u mesecima (95% CI)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Br. pacijenata (%) koji su postigli MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0.01% IS) do 66 ciklusa	14 (56,0%)	9 (27,3%)
Br. pacijenata (%) koji su postigli MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) do 66 ciklusa	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Potvrđen gubitak MMR među pacijentima koji su postigli MMR	3 od 19	Nijedna od 20
Mutacija nastala u toku terapije	Nijedna	Nijedna
Progresija bolesti u toku terapije	1 pacijent privremeno se podudara sa tehničkom definicijom progresije na AP/BC *	Kod jednog pacijenta je došlo do napredovanja do AP/BC nakon 10,1 meseca terapije
Ukupno preživljavanje Br. događaja Smrt u toku terapije Smrt tokom praćenja preživljavanja	0 3 (12%) Ne može se proceniti	0 1 (3%) Ne može se proceniti

* jedan pacijent privremeno se podudara sa tehničkom definicijom progresije do AP/BC (usled povećanja broja bazofilnih ćelija), jedan mesec nakon početka terapije nilotinibom (sa privremenim prekidom terapije od 13 dana tokom prvog ciklusa). Pacijent je ostao uključen u studiju, vraćen u hroničnu fazu i bio je u CHR i CCyR do 6 ciklusa terapije nilotinibom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Maksimalne koncentracije nilotiniba u serumu (C_{max}) postižu se 3 sata posle oralne primene. Resorpcija nilotiniba nakon oralne primene iznosila je približno 30%. Apsolutna bioraspoloživost nilotiniba nije utvrđena. U poređenju sa rastvorom za oralnu primenu (pH 1,2 do 1,3), relativna bioraspoloživost nilotiniba u obliku kapsula iznosi približno 50%. Kod zdravih dobrovoljaca, maksimalna koncentracija (C_{max}) i površina ispod krive koncentracija-vreme (PIK) nilotiniba povećani su za 112% i 82% kada se primeni nilotinib uz obrok, u poređenju sa uzimanjem natašte. Primena nilotiniba 30 minuta posle obroka povećava bioraspoloživost nilotiniba za 29% a primena 2 sata posle obroka povećava bioraspoloživost nilotiniba za 15% (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5).

Resorpcija nilotiniba (relativna bioraspoloživost) može biti smanjena za približno 48% kod pacijenata sa totalnom gastrektomijom i za približno 22% kod pacijenata sa parcijalnom gastrektomijom.

Distribucija

Odnos između koncentracije nilotiniba u krvi i plazmi iznosi 0,71. Vezivanje za proteine plazme iznosi

oko 98%, na osnovu *in vitro* ispitivanja.

Biotransformacija

Glavni metabolički putevi identifikovani kod zdravih ispitanika su oksidacija i hidroksilacija. Nilotinib je glavna cirkulišuća komponenta u serumu. Nijedan od metabolita značajno ne doprinosi farmakološkoj aktivnosti nilotiniba. Nilotinib se primarno metaboliše od strane CYP3A4, uz moguć manji doprinos od strane CYP2C8.

Eliminacija

Posle pojedinačne doze radioaktivno obeleženog nilotiniba kod zdravih ispitanika, više od 90% primenjene doze eliminisano je u toku 7 dana, i to uglavnom putem fecesa (94% primenjene doze). Udeo nepromenjenog nilotiniba iznosio je 69% primenjene doze.

Prividno poluvreme eliminacije, procenjeno na osnovu farmakokinetike ponovljenih doza pri dnevnom doziranju, iznosilo je približno 17 sati. Pri tome, varijabilnost farmakokinetike nilotiniba između pojedinih pacijenata bila je umerena do velika.

Linearnost / nelinearnost

Izloženost nilotinibu, u stanju ravnoteže pokazuje doznu zavisnost, sa manjim povećanjima od dozno-proporcionalnih povećanja sistemske izloženosti pri dozama većim od 400 mg datim jednom dnevno. Dnevna sistemska izloženost nilotinibu pri dozi od 400 mg dva puta dnevno, u stanju ravnoteže, bila je za 35% veća, nego pri dozi od 800 mg jednom dnevno. Sistemska izloženost (PIK), u stanju ravnoteže, pri dozi od 400 mg nilotiniba dva puta dnevno bila je za oko 13,4% veća, nego pri dozi od 300 mg nilotiniba dva puta dnevno. Prosečne najmanje koncentracije nilotiniba i maksimalne koncentracije tokom 12 meseci bile su za oko 15,7% i 14,8% veće pri dozama od 400 mg dva puta dnevno, u poređenju sa dozama od 300 mg dva puta dnevno. Pri povećanju doze od 400 mg dva puta dnevno na 600 mg dva puta dnevno, izloženost nilotinibu nije se značajno povećala.

Uslovi stanja ravnoteže suštinski su postignuti do 8. dana. Između prve doze i ravnotežnog stanja, izloženost nilotinibu u serumu povećala se oko 2 puta pri doziranju jednom dnevno i 3,8 puta za doziranje dva puta dnevno.

Za pacijente sa poteškoćama sa gutanjem, uključujući i pedijatrijske pacijente koji ne mogu progutati tvrde kapsule, treba koristiti druge lekove sa nilotinibom umesto leka Nilotinib STADA.

Pedijatrijska populacija

Nakon primene doze nilotiniba od 230 mg/m² dva puta na dan kod pedijatrijske populacije, zaokruženo na najbližu dozu od 50 mg (do maksimalne pojedinačne doze od 400 mg), pokazano je da su izloženost u stanju ravnoteže i klirens nilotiniba slični (u okviru 2 puta) onima kod odraslih pacijenata lečenih sa 400 mg dva puta na dan. Pokazano je da je farmakokinetika izloženosti nilotinibu nakon primene pojedinačne doze ili više doza uporediva između pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 godine do <10 godina i od ≥10 godina do <18 godina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Sprovedene su studije bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti, fototoksičnosti i karcinogenosti nilotiniba (kod pacova i miševa).

Ispitivanja farmakološke bezbednosti primene

Nilotinib nije pokazao efekte na CNS ili respiratornu funkciju. *In vitro* ispitivanja kardiološke bezbednosti pokazala su produženje QT intervala kao pretklinički bezbednosni signal, na osnovu blokade hERG struja i produženja akcionog potencijala na izolovanim srcima kunića. Nisu zapažene promene na EKG-u kod pasa ili majmuna lečenih sve do 39 nedelja, niti u specijalnom telemetrijskom ispitivanju kod pasa.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze kod pasa u trajanju do 4 nedelje i kod *cynomolgus* majmuna u trajanju do 9 meseci, otkrile su da je jetra primarni ciljni organ na kome se ispoljava toksičnost nilotiniba. Ove promene uključivale su povećanje aktivnosti alanin aminotransferaze i alkalne fosfataze, kao i histopatološke nalaze (uglavnom hiperplazija/ hipertrofija sinusoidnih ili *Kupffer*-ovih ćelija, hiperplazija glavnog žučnog kanala i periportna fibroza). Uopšteno, promene biohemijskih parametara bile su potpuno reverzibilne posle perioda oporavka od četiri nedelje, dok su histološke promene pokazale parcijalnu reverzibilnost. Izloženost najmanjim dozama pri kojima su uočeni efekti na jetri, bila je značajno manja od izloženosti kod ljudi pri dozi od 800 mg/dan. Kod miševa ili pacova koji su primali lek do 26 nedelja, primećene su samo manje promene na jetri. Kod pacova, pasa i majmuna, zapaženo je uglavnom reverzibilno povećanje vrednosti holesterola.

Ispitivanja genotoksičnosti

Ispitivanja genotoksičnosti na *in vitro* sistemima bakterijskih ćelija i na *in vitro* i *in vivo* sistemima ćelija sisara sa ili bez metaboličke aktivacije nisu pružila bilo kakve dokaze o mutagenom potencijalu nilotiniba.

Ispitivanja karcinogenosti

U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti kod pacova, uterus je bio glavni ciljni organ za praćenje lezija koje nisu neoplastične (dilatacija, vaskularna ektazija, hiperplazija endotelih ćelija, inflamacija i/ili epitelijalna hiperplazija). Nije bilo dokaza o karcinogenosti nilotiniba pri primeni doza od 5, 15 i 40 mg/kg/dan. Izloženost kod životinja (izražena kao PIK) pri najvećoj dozi nilotiniba, predstavljala je približno dvostruku do trostruku dnevnu izloženost kod ljudi u stanju ravnoteže (zasnovanu na PIK) pri dozi nilotiniba od 800 mg/dan.

U 26-nedeljnoj Tg.rasH2 studiji karcinogenosti na miševima, u kojoj je primenjivano 30, 100 i 300 mg/kg/dan nilotiniba, papilomi kože/karcinomi kože su utvrđeni pri dozi od 300 mg/kg, predstavljajući približno 30 do 40 puta (na osnovu PIK-a) izloženosti kod ljudi pri maksimalnoj odobrenoj dozi od 800 mg/dan (primenjivano kao 400 mg dva puta dnevno). Izloženost koja nije izazivala neželjene efekte (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) za neoplastične lezije je bila 100 mg/kg/dan, predstavljajući približno 10 do 20 puta veću izloženost nego kod ljudi pri maksimalnoj odobrenoj dozi od 800 mg/dan (400 mg primenjivano dva puta dnevno). Glavni ciljni organi za ne-neoplastične lezije su bili koža (epidermalna hiperplazija), zubi koji rastu (degeneracija/atrofija gleđi gornjih sekutića i zapaljenje desni/odontogenog epitela sekutića) i timus (povećana incidenca i/ili težina smanjenja broja limfocita).

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti i plodnosti

Nilotinib nije ispoljio teratogenost, ali je pokazao embriotoksičnost i fetotoksičnost pri dozama koje su takođe pokazivale toksičnost za skotne ženke. Povećan postimplantacioni gubitak zapažen je u ispitivanjima plodnosti (koja su uključila lečenje i mužjaka i ženki) i ispitivanjima embriotoksičnosti (koja su uključila lečenje samo ženki). U studijama embriotoksičnosti, primećeni su embrionalni letalitet i uticaj na fetus (uglavnom smanjenje mase fetusa, prevremena fuzija kostiju lica tj. spojena maksila/zigomatična kost, visceralne i skeletne varijacije) kod pacova, kao i povećana resorpcija fetusa i skeletne varijacije kod kunića. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja kod pacova, izloženost skotne ženke nilotinibu uzrokovala je smanjenje telesne mase mladunaca sa pridruženim promenama u parametrima fizičkog razvoja, kao i smanjenje sposobnosti parenja i plodnosti kod potomaka. Izloženost nilotinibu kod ženki pacova pri izloženostima koje nisu izazvale neželjene efekte (engl. *No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) generalno je bilo manje ili jednako izloženosti kod ljudi pri dozama nilotiniba od 800 mg/dan.

Nije primećen efekat nilotiniba na broj i pokretljivost spermatozoida kod mužjaka ili na plodnost kod mužjaka i ženki pacova, pri primeni najvećih testiranih doza koje su bile oko 5 puta veće od preporučenih terapijskih doza kod ljudi.

Ispitivanja na mladim životinjama

U ispitivanju juvenilne razvojne toksičnosti, nilotinib je primenjivan oralnom gavažom kod mladunaca pacova, počevši od prve nedelje postpartalno do uzrasta mladih odraslih pacova (70 dana postpartalno) u dozama od 2, 6 i 20 mg/kg/dan. Pored ispitivanja standardnih parametara, izvršene su i procene razvojnih parametara, efekti na CNS, kao i na sposobnost razmnožavanja i plodnost. Na osnovu smanjenja telesne mase kod oba pola i odloženog vremena odvajanja prepucijuma kod mužjaka (koje se može povezati sa smanjenjem telesne mase), smatra se da NOAEL kod mladih pacova iznosi 6 mg/kg/dan. Mlade životinje nisu ispoljavale veću osetljivost na nilotinib u odnosu na odrasle životinje. Dodatno, profil toksičnosti kod mladih pacova bio je uporediv sa profilom toksičnosti zapaženim kod odraslih pacova.

Ispitivanja fototoksičnosti

Pokazano je da nilotinib apsorbuje svetlost u UV-B i UV-A oblasti, koja se raspodeljuje u koži pokazujući fototoksični potencijal *in vitro*, međutim, takvi efekti nisu primećeni u *in vivo* ispitivanjima. Prema tome, smatra se da je rizik da nilotinib uzrokuje fotosenzitivnost kod pacijenata veoma mali.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Nilotinib STADA; 50 mg; kapsule, tvrde

Sadržaj, kapsule, tvrde

laktoza, monohidrat
krospovidon tip A (E1202)
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijum-stearat (E470b)

Sastav kapsule, tvrde telo/kapica

hipromeloza (E464)
karagenan (E407)
kalijum hlorid (E508)
eritrozin (E127)
gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172)
gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172)
titan-dioksid (E171)
mastilo, crno
prečišćena voda

Sastav mastila, crnog

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
kalijum hidroksid (E525)
gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

Nilotinib STADA; 150 mg; kapsule, tvrde

Sadržaj, kapsule, tvrde

laktoza, monohidrat
krospovidon tip A (E1202)
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijum-stearat (E470b)

Sastav kapsule, tvrde telo/kapica

hipromeloza (E464)
karagenan (E407)

kalijum hlorid (E508)
eritrozin (E127)
gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172)
gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172)
titan-dioksid (E171)
mastilo, crno
prečišćena voda

Sastav mastila, crnog

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
kalijum hidroksid (E525)
gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

Nilotinib STADA; 200 mg; kapsule, tvrde

Sadržaj, kapsule, tvrde

laktoza, monohidrat
krospovidon tip A (E1202)
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijum-stearat (E470b)

Sastav kapsule, tvrde telo/kapica

hipromeloza (E464)
karagenan (E407)
kalijum hlorid (E508)
gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172)
titan-dioksid (E171)
mastilo, crno
prečišćena voda

Sastav mastila, crnog

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
kalijum hidroksid (E525)
gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVdC-Al blister ili OPA/Alu/PVC-Al blister koji sadrži 7 kapsula, tvrdih.

Intermedijerno pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera sa po 7 kapsula, tvrdih (ukupno 28 kapsula, tvrdih).

Spoljašnje pakovanje je višestruko pakovanje i sastoji se od složive kartonske kutije u kojoj se nalaze 4 kutije intermedijernog pakovanja sa po 28 kapsula (ukupno 112 kapsula tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Nilotinib STADA; 50 mg; kapsule, tvrde (PVC/PE/PVdC-Al): 001205228 2024
Nilotinib STADA; 50 mg; kapsule, tvrde (OPA/Alu/PVC-Al): 001205494 2024
Nilotinib STADA; 150 mg; kapsule, tvrde (PVC/PE/PVdC-Al): 001206098 2024
Nilotinib STADA; 150 mg; kapsule, tvrde (OPA/Alu/PVC-Al): 001206299 2024
Nilotinib STADA; 200 mg; kapsule, tvrde (PVC/PE/PVdC-Al): 001206581 2024
Nilotinib STADA; 200 mg; kapsule, tvrde (OPA/Alu/PVC-Al): 001206820 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA UPROMET

Datum prve dozvole: 21.10.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2024.