

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nilotinib Zentiva 150 mg tvrdé tobolky
Nilotinib Zentiva 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nilotinib Zentiva 150 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dihydrát nilotinib-hydrochloridu odpovídající 150 mg nilotinibu.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 104 mg laktózy.

Nilotinib Zentiva 200 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dihydrát nilotinib-hydrochloridu odpovídající 200 mg nilotinibu.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 139 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Nilotinib Zentiva 150 mg tvrdé tobolky

Bílý až nažloutlý prášek v červených, neprůhledných tvrdých HPMC tobolkách velikosti 1 (přibližná délka 19,3 mm), s černým vodorovným potiskem „150 mg“ na těle tobolky.

Nilotinib Zentiva 200 mg tvrdé tobolky

Bílý až nažloutlý prášek ve světle žlutých, neprůhledných tvrdých HPMC tobolkách velikosti 0 (přibližná délka 21,4 mm), s černým vodorovným potiskem „200 mg“ na těle tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Nilotinib Zentiva je indikován k léčbě:

- dospělých a pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií (CML) s přítomností filadelfského chromozomu (Ph chromozom) v chronické fázi.
- dospělých pacientů s chronickou a akcelerovanou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo netolerovali předcházející léčbu zahrnující imatinib. Údaje o účinnosti u pacientů s CML v blastické krizi nejsou k dispozici.
- pediatrických pacientů s chronickou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu, kteří jsou rezistentní na předchozí léčbu zahrnující imatinib nebo tuto léčbu netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou pacientů s CML.

Dávkování

Léčba má trvat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Pokud dojde k vynechání dávky, pacient nemá dávku zdvojnásobovat, ale má užít další obvyklou předepsanou dávku.

Dávkování u dospělých pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu

Doporučená dávka je:

- 300 mg dvakrát denně u nově diagnostikovaných pacientů s CML v chronické fázi.
- 400 mg dvakrát denně u pacientů s chronickou nebo akcelerovanou fází CML, kteří jsou rezistentní na předcházející léčbu nebo tuto léčbu netolerovali.

Dávkování u pediatrických pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu

Dávkování u pediatrických pacientů je individuální a počítá se podle plochy povrchu těla (mg/m^2). Doporučená dávka nilotinibu je $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ dvakrát denně, zaokrouhлено na nejbližší 50mg dávku (maximální jednorázová dávka je 400 mg) (viz tabulka 1). Pro dosažení požadované dávky je možné kombinovat různé síly nilotinibu.

Neexistují žádné zkušenosti s léčbou pediatrických pacientů do 2 let. Neexistují žádné údaje u nově diagnostikovaných pediatrických pacientů do 10 let a jsou jen omezené údaje týkající se pediatrických pacientů do 6 let, kteří jsou rezistentní na imatinib nebo jej netolerují.

Tabulka 1 Dávkování nilotinibu u dětí, $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ dvakrát denně

Plocha povrchu těla (BSA)	Dávka v mg (dvakrát denně)
Až do $0,32 \text{ m}^2$	50 mg
$0,33\text{--}0,54 \text{ m}^2$	100 mg
$0,55\text{--}0,76 \text{ m}^2$	150 mg
$0,77\text{--}0,97 \text{ m}^2$	200 mg
$0,98\text{--}1,19 \text{ m}^2$	250 mg
$1,20\text{--}1,41 \text{ m}^2$	300 mg
$1,42\text{--}1,63 \text{ m}^2$	350 mg
$\geq 1,64 \text{ m}^2$	400 mg

Dospělí pacienti s CML s přítomností filadelfského chromozomu v chronické fázi, kteří byli v první linii léčení nilotinibem a u nichž bylo dosaženo setrvalé hluboké molekulární odpovědi (MR4,5)

Přerušeni léčby může být zváženo u vybraných dospělých pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu (Ph+) v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem v dávce 300 mg dvakrát denně po dobu minimálně 3 let, pokud hluboká molekulární odpověď trvá minimálně 1 rok bezprostředně před přerušением léčby. Přerušeni léčby nilotinibem má být zahájeno lékařem se zkušenostmi v léčbě pacientů s CML (viz body 4.4 a 5.1).

U vybraných pacientů, kteří přeruší léčbu nilotinibem, musí být monitorovány hladiny transkriptu BCR-ABL a kompletní krevní obraz s diferenciálním rozpočtem každý měsíc během prvního roku, každých 6 týdnů během druhého roku a dále každých 12 týdnů. Monitorování hladin transkriptu BCR-ABL musí být provedeno pomocí kvantitativního diagnostického testu validovaného pro měření úrovní molekulární odpovědi na mezinárodní stupnici (IS) s citlivostí nejméně MR4,5 ($\text{BCR-ABL}/\text{ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$).

U pacientů se ztrátou MR4 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL}/\text{ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}$) a bez ztráty MMR

(MMR = BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,1 % IS) během období bez léčby mají být hladiny transkriptu BCR-ABL monitorovány každé 2 týdny do té doby, než se hladiny BCR-ABL navrátí do rozmezí MR4 a MR4,5. Pacienti se stálou hladinou transkriptu BCR-ABL mezi MMR a MR4 po dobu nejméně 4 po sobě následujících měřeních se mohou vrátit do původního plánu sledování.

Pacienti, u nichž dojde ke ztrátě MMR, musí znovu zahájit léčbu během 4 týdnů od doby, kdy se objevila ztráta remise. Terapie nilotinibem má být znovu zahájena v dávce 300 mg dvakrát denně nebo ve snížené dávce 400 mg jednou denně, pokud měl pacient dávku sníženou před přerušением léčby. U pacientů, kteří znovu zahajují léčbu nilotinibem, mají být monitorovány hladiny transkriptu BCR-ABL jednou za měsíc do té doby, než se znovu objeví MMR, a dále každých 12 týdnů (viz bod 4.4).

Dospělí pacienti s CML s přítomností filadelfského chromozomu v chronické fázi, u nichž bylo dosaženo setrvalé hluboké molekulární odpovědi (MR4,5) při užívání nilotinibu po předchozí léčbě imatinibem

Přerušení léčby může být zváženo u vybraných dospělých pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu (Ph+) v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem po dobu minimálně 3 let, pokud hluboká molekulární odpověď trvá nejméně 1 rok bezprostředně před přerušением léčby. Přerušení léčby nilotinibem má být zahájeno lékařem se zkušenostmi v léčbě pacientů s CML (viz body 4.4 a 5.1).

U vybraných pacientů, kteří přeruší léčbu nilotinibem, musí být monitorovány hladiny transkriptu BCR-ABL a kompletní krevní obraz s diferenciálním rozpočtem každý měsíc během prvního roku, každých 6 týdnů během druhého roku a dále každých 12 týdnů. Monitorování hladin transkriptu BCR-ABL musí být provedeno pomocí kvantitativního diagnostického testu validovaného pro měření úrovně molekulární odpovědi na mezinárodní stupnici (IS) se senzitivitou nejméně MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,0032 % IS).

Pacienti s potvrzenou ztrátou MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,01 % IS) během období bez léčby (dvě po sobě následující měření provedená v odstupu minimálně 4 týdnů a ukazující na ztrátu MR4) nebo ztrátou velké molekulární odpovědi (MMR = BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,1 % IS) musí znovu zahájit léčbu během 4 týdnů od doby, kdy se objevila ztráta remise. Léčba nilotinibem má být znovu zahájena dávkou 300 mg nebo 400 mg dvakrát denně. U pacientů, kteří znovu zahajují léčbu nilotinibem, mají být monitorovány hladiny transkriptu BCR-ABL každý měsíc do doby, než se znovu objeví předchozí velká molekulární odpověď nebo MR4, a dále každých 12 týdnů (viz bod 4.4).

Úprava nebo modifikace dávkování

Přípravek Nilotinib Zentiva může být dočasně vysazen a/nebo může být snížena jeho dávka z důvodu hematologické toxicity (neutropenie, trombocytopenie), která nesouvisí se základním onemocněním leukemií (viz tabulka 2).

Tabulka 2 Úprava dávkování při neutropenii a trombocytopenii

Dospělí pacienti s nově diagnostikovanou chronickou fází CML při 300 mg dvakrát denně a CML rezistentní na imatinib nebo jeho nesnášenlivostí v chronické fázi při 400 mg dvakrát denně	ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů < $50 \times 10^9/l$	1. Léčba nilotinibem musí být přerušena a musí být monitorován krevní obraz. 2. Léčba musí být obnovena stejnou dávkou, pokud je do 2 týdnů ANC > $1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů > $50 \times 10^9/l$. 3. Jestliže krevní obraz zůstává nízký, může být třeba snížit dávku na 400 mg jednou denně.
---	---	---

Dospělí pacienti s CML rezistentní na imatinib nebo jeho nesnášenlivostí v akcelерованé fázi při 400 mg dvakrát denně	ANC* < $0,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů < $10 \times 10^9/l$	1. Léčba nilotinibem musí být přerušena a musí být monitorován krevní obraz. 2. Léčba musí být obnovena stejnou dávkou, pokud je do 2 týdnů ANC > $1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů > $20 \times 10^9/l$. 3. Jestliže krevní obraz zůstává nízký, může být třeba snížit dávku na 400 mg jednou denně.
Paediatrictí pacienti s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi při 230 mg/m ² dvakrát denně a s CML rezistentní na imatinib nebo jeho nesnášenlivostí v chronické fázi při 230 mg/m ² dvakrát denně	ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů < $50 \times 10^9/l$	1. Léčba nilotinibem musí být přerušena a musí být monitorován krevní obraz. 2. Léčba musí být obnovena stejnou dávkou, pokud je do 2 týdnů ANC > $1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů > $75 \times 10^9/l$. 3. Jestliže krevní obraz zůstává nízký, může být třeba snížit dávku na 230 mg/m² jednou denně. 4. Jestliže i po snížení dávky dojde k nežádoucí reakci, zvažte ukončení léčby.

*ANC = absolutní počet neutrofilů

Jestliže se vyvine klinicky významná, středně těžká nebo těžká nehematologická toxicita, má být podávání přípravku přerušeno a pacienti mají být odpovídajícím způsobem sledováni a léčeni. Pokud u dospělých nově diagnostikovaných pacientů s CML v chronické fázi byla předchozí dávka 300 mg dvakrát denně, nebo 400 mg dvakrát denně u dospělých pacientů s CML rezistentní na imatinib nebo s jeho nesnášenlivostí v chronické nebo akcelерованé fázi, nebo 230 mg/m² dvakrát denně u pediatrických pacientů, dávkování může být znovu zahájeno dávkou 400 mg jednou denně u dospělých pacientů a u pediatrických pacientů dávkou 230 mg/m² jednou denně, jakmile příznaky toxicity odezní. Pokud byla předchozí dávka u dospělých pacientů 400 mg jednou denně, nebo u pediatrických pacientů 230 mg/m² jednou denně, léčba má být přerušena. Pokud je to klinicky vhodné, má se zvážit opětovné navýšení dávky na počátečních 300 mg dvakrát denně u dospělých nově diagnostikovaných pacientů s CML v chronické fázi, nebo na 400 mg dvakrát denně u dospělých pacientů s CML rezistentní na imatinib nebo jeho nesnášenlivostí v chronické nebo akcelерованé fázi, nebo u pediatrických pacientů na 230 mg/m² dvakrát denně.

Zvýšená hladina sérové lipázy: Při zvýšení sérové lipázy stupně 3–4 má být dávka u dospělých pacientů snížena na 400 mg jednou denně nebo má být léčba přerušena. U pediatrických pacientů musí být léčba přerušena až do návratu na stupeň ≤ 1. Potom, pokud byla předchozí dávka 230 mg/m² dvakrát denně, může být léčba znovu zahájena dávkou 230 mg/m² jednou denně. Pokud byla předchozí dávka 230 mg/m² jednou denně, léčba má být přerušena. Hladiny sérové lipázy mají být vyšetřovány jednou měsíčně nebo dle klinické potřeby (viz bod 4.4).

Zvýšení bilirubinu a jaterních aminotransferáz: Při zvýšení bilirubinu a jaterních aminotransferáz na stupeň 3–4 má být dávka u dospělých pacientů snížena na 400 mg jednou denně nebo léčba přerušena. U pediatrických pacientů je při zvýšení bilirubinu na stupeň ≥ 2 nebo zvýšení jaterních aminotransferáz na stupeň ≥ 3 třeba léčbu přerušit, dokud se hodnoty nevrátí na stupeň ≤ 1. Pokud byla předchozí dávka 230 mg/m² dvakrát denně, může být léčba znovu zahájena dávkou 230 mg/m² jednou denně. Jestliže předchozí dávka byla 230 mg/m² jednou denně a návrat na stupeň ≤ 1 trvá déle než 28 dnů, léčba má být přerušena. Hladiny bilirubinu a jaterních aminotransferáz mají být vyšetřovány jednou měsíčně nebo dle klinické potřeby.

Zvláštní populace

Starší osoby

V klinických hodnoceních bylo přibližně 12 % jedinců v klinickém hodnocení fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi a přibližně 30 % jedinců v klinickém hodnocení fáze 2 u pacientů s CML v chronické fázi a akcelerované fázi rezistentních na imatinib nebo s jeho nesnášenlivostí ve věku 65 let a více. Žádné zásadní rozdíly v bezpečnosti a účinnosti nebyly pozorovány u pacientů ve věku ≥ 65 let v porovnání s dospělými ve věku mezi 18 a 65 lety.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla klinická hodnocení provedena.

Vzhledem k tomu, že nilotinib ani jeho metabolity nejsou vylučovány ledvinami, nepředpokládá se u pacientů s poruchou funkce funkcí ledvin snížení celkové tělesné clearance.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater má mírný vliv na farmakokinetiku nilotinibu. Úprava dávky se u pacientů s poruchou funkce jater nepovažuje za nutnou. Nicméně pacienti s poruchou funkce jater mají být léčeni s opatrností (viz bod 4.4).

Srdeční poruchy

Pacienti s nekompenzovaným nebo významným srdečním onemocněním (např. nedávný infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, nestabilní angina pectoris nebo klinicky významná bradykardie) byli z klinických hodnocení vyloučeni. U pacientů s významnou srdeční poruchou je třeba postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Během léčby nilotinibem byl hlášen vzestup hladin celkového cholesterolu v séru (viz bod 4.4).

Lipidový profil má být stanoven před zahájením léčby nilotinibem a vyhodnocován ve 3. a 6. měsíci po zahájení léčby a dále během chronické léčby nejméně jednou za rok.

Během léčby nilotinibem byl hlášen vzestup glykémie (viz bod 4.4). Glykémii je třeba stanovit před zahájením léčby nilotinibem a během léčby sledovat.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů ve věku od 2 do 18 let s chronickou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu byla stanovena bezpečnost a účinnost nilotinibu (viz body 4.8, 5.1 a 5.2). Neexistují žádné zkušenosti s léčbou u pediatrických pacientů do 2 let věku nebo u pediatrických pacientů s chronickou a akcelerovanou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu nebo s CML v akcelerované fázi nebo blastické krizi. Neexistují žádné údaje u nově diagnostikovaných pediatrických pacientů do 10 let a jsou jen omezené údaje týkající se pediatrických pacientů ve věku do 6 let s rezistencí na imatinib nebo jeho nesnášenlivostí.

Způsob podání

Přípravek Nilotinib Zentiva má být užíván dvakrát denně přibližně po 12 hodinách a nesmí se užívat s jídlem. Tvrdé tobolky musí být spolknuty celé s vodou. Dvě hodiny před užitím dávky a alespoň jednu hodinu po užití dávky nesmí být konzumována žádná potrava.

U pacientů, kteří nejsou schopni tvrdé tobolky spolknout, včetně pediatrických pacientů, je vhodné místo přípravku Nilotinib Zentiva **použít jiný léčivý přípravek s obsahem nilotinibu**.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

Léčba nilotinibem je spojena s trombocytopenií, neutropenií a anemií (stupeň 3 a 4 podle kritérií National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Výskyt je častější u pacientů s CML

rezistentních na imatinib nebo jeho nesnášenlivostí, zejména u pacientů s akcelерованou fází CML. Kompletní vyšetření krevního obrazu má být prováděno v prvních 2 měsících léčby každé dva týdny a dále pak jednou měsíčně, nebo podle klinické indikace. Myelosuprese byla zpravidla reverzibilní a obvykle byla zvládnuta dočasným vysazením nilotinibu nebo snížením dávky (viz bod 4.2).

Prodloužení intervalu QT

Ukázalo se, že nilotinib u dospělých a pediatrických pacientů prodlužuje repolarizaci srdečních komor; délka naměřeného intervalu QT na EKG byla závislá na koncentraci.

V klinickém hodnocení fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi, kteří užívali 300 mg nilotinibu dvakrát denně, byla změna časově zprůměrovaného intervalu QTcF v ustáleném stavu od výchozí hodnoty 6 ms. U žádného pacienta nebyl QTcF > 480 ms. Nebyly pozorovány epizody torsade de pointes.

V klinickém hodnocení fáze 2 u pacientů s CML v chronické a akcelерованé fázi, kteří byli rezistentní na léčbu imatinibem nebo ji netolerovali a užívali 400 mg nilotinibu dvakrát denně, byla změna časově zprůměrovaného intervalu QTcF v ustáleném stavu od výchozí hodnoty 5 a 8 ms. U < 1 % těchto pacientů byl pozorován interval QTcF > 500 ms. V klinických hodnoceních nebyly pozorovány žádné epizody torsade de pointes.

V klinickém hodnocení u zdravých dobrovolníků s expozicí srovnatelnou s expozicí pozorovanou u pacientů byla změna průměrné hodnoty QTcF od výchozí hodnoty, zprůměrované v čase a po odečtení hodnot placeba, 7 ms (CI ± 4 ms). Nikdo neměl hodnoty QTcF > 450 ms. Navíc nebyly během klinického hodnocení pozorovány žádné klinicky relevantní arytmie. Zejména nebyly pozorovány žádné epizody torsade de pointes (přechodné ani setrvalé).

Významné prodloužení intervalu QT se může objevit v případě, že je nilotinib nesprávně užíván se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo léčivými přípravky, o nichž je známo, že interval QT prodlužují, a/nebo s potravou (viz bod 4.5). Současná přítomnost hypokalemie nebo hypomagnezemie mohou tento účinek ještě zvyšovat. Prodloužení intervalu QT může vystavit pacienty riziku úmrtí.

Nilotinib má být užíván opatrně u pacientů s prodlouženým intervalem QTc nebo u pacientů, kteří mají významné riziko vývoje prodloužení intervalu QTc, jako jsou pacienti:

- s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QT.
- s nekompenzovaným nebo významným srdečním onemocněním, zahrnujícím nedávný infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, nestabilní anginu pectoris nebo klinicky významnou bradykardii.
- užívající antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, které prodlužují interval QT.

Doporučuje se pečlivé monitorování účinku na interval QTc a provedení výchozího EKG před zahájením léčby nilotinibem a dle klinické potřeby. Hypokalemie nebo hypomagnezemie musí být korigovány před podáním nilotinibu a mají být pravidelně sledovány během léčby.

Náhlá smrt

U pacientů s anamnézou onemocnění srdce nebo významnými kardiologickými rizikovými faktory byly u CML rezistentní na imatinib nebo s jeho nesnášenlivostí v chronické nebo akcelерованé fázi hlášeny méně časté případy (0,1 až 1 %) náhlé smrti. Často se navíc spolu se základním maligním onemocněním vyskytovaly komorbidity léčené jinými souběžně podávanými přípravky. Poruchy repolarizace komor mohou být přispívajícími faktory. V klinickém hodnocení fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi nebyly hlášeny žádné případy náhlé smrti.

Retence tekutin a edém

Závažné formy retence tekutin související s přípravkem, jako je pleurální výpotek, plicní edém a perikardiální výpotek, byly pozorovány méně často (0,1 až 1 %) v klinickém hodnocení fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou CML. Podobné příhody byly pozorovány v hlášeních po uvedení přípravku na trh. Nečekaný rychlý nárůst tělesné hmotnosti má být pečlivě vyšetřen. Pokud se během léčby nilotinibem objeví známky závažné retence tekutin, má být vyhodnocena etiologie a pacienti

mají být léčeni příslušným způsobem (pokyny ke zvládnutí nehematologických toxicit viz bod 4.2).

Kardiovaskulární příhody

Kardiovaskulární příhody byly hlášeny v randomizovaném klinickém hodnocení fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou CML a pozorovány v hlášeních po uvedení přípravku na trh. V tomto klinickém hodnocení s mediánem doby trvání léčby 60,5 měsíců se vyskytly případy kardiovaskulárních příhod stupně 3–4 zahrnující periferní arteriální okluze (1,4 % při dávce 300 mg nilotinibu dvakrát denně a 1,1 % při dávce 400 mg nilotinibu dvakrát denně), ischemickou chorobu srdeční (2,2 % při dávce 300 mg nilotinibu dvakrát denně a 6,1 % při dávce 400 mg nilotinibu dvakrát denně) a ischemické cerebrovaskulární příhody (1,1 % při dávce 300 mg nilotinibu dvakrát denně a 2,2 % při dávce 400 mg nilotinibu dvakrát denně). Pacienti musí být poučeni o nutnosti neprodleně vyhledat lékaře, pokud se u nich projeví akutní známky nebo příznaky kardiovaskulárních příhod. V průběhu léčby nilotinibem je třeba vyhodnotit kardiovaskulární stav pacientů a sledovat a aktivně zvládat kardiovaskulární rizikové faktory podle standardních doporučení. Ke zvládnutí kardiovaskulárních rizikových faktorů má být předepsána příslušná léčba (viz bod 4.2 pokyny ke zvládnutí nehematologických toxicit).

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči viru hepatitidy B, došlo po zahájení léčby inhibitory tyrozininázy BCR-ABL k reaktivaci viru. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater, nebo došlo k úmrtí pacienta.

Před zahájením léčby nilotinibem je třeba pacienty vyšetřit na infekci HBV. Před zahájením léčby u pacientů s pozitivní sérologií na hepatitidu B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) a u pacientů, u nichž v průběhu léčby vyjde pozitivní test infekce HBV, je třeba se obrátit na hepatology se zkušeností s léčbou hepatitidy B. Nosiči HBV, kteří potřebují léčbu nilotinibem, mají být po celou dobu léčby a několik měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt známek a příznaků aktivní infekce HBV (viz bod 4.8).

Zvláštní monitorování dospělých pacientů s Ph+ CML v chronické fázi, kteří dosáhli setrvalé hluboké molekulární odpovědi

Předpoklady pro přerušení léčby

U vybraných pacientů, u nichž je potvrzeno, že exprimují typické transkripty BCR-ABL, e13a2/b2a2 nebo e14a2/b3a2, může být zváženo přerušení léčby. Pacienti musí mít typické transkripty BCR-ABL umožňující kvantifikaci BCR-ABL, hodnocení hloubky molekulární odpovědi a určení možné ztráty molekulární remise po přerušení léčby nilotinibem.

Monitorování pacientů, kteří přerušili léčbu

Časté monitorování hladin transkriptu BCR-ABL u pacientů vybraných k přerušení léčby musí být prováděno kvantitativním diagnostickým testem validovaným k měření hladin molekulární odpovědi s citlivostí alespoň MR4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$). Hladiny transkriptu BCR-ABL musí být hodnoceny před přerušením léčby a v průběhu jejího přerušení (viz body 4.2 a 5.1).

Ztráta velké molekulární odpovědi ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ IS}$) u pacientů s CML, kterým byl nilotinib podán jako léčba první nebo druhé linie, nebo potvrzená ztráta MR4 (dvě po sobě následující měření v odstupu nejméně 4 týdnů ukazující ztrátu MR4 ($\text{MR 4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}$)) u pacientů s CML, kterým byl nilotinib podán jako léčba druhé linie, je důvodem znovuzahájení léčby během 4 týdnů od doby, kdy se objevila ztráta remise. Během období bez léčby může dojít k molekulárnímu relapsu, údaje z dlouhodobých klinických hodnocení zatím nejsou k dispozici. K detekci možné ztráty remise je proto důležité provádět časté monitorování hladin transkriptu BCR-ABL a krevní obraz s diferenciálním rozpočtem (viz bod 4.2). U pacientů, u nichž se po 3 měsících opětovného zahájení léčby nepodaří dosáhnout MMR, má být provedeno testování mutace BCR-ABL kinázové domény.

Laboratorní testy a monitorování

Krevní lipidy

V klinickém hodnocení fáze 3 u nově diagnostikovaných pacientů s CML vykazovalo 1,1 % pacientů léčených 400 mg nilotinibu dvakrát denně zvýšení hladin celkového cholesterolu stupně 3–4; žádné zvýšení stupně 3–4 však nebylo pozorováno ve skupině léčené 300 mg dvakrát denně (viz bod 4.8). Doporučuje se stanovit lipidové profily před zahájením léčby nilotinibem a vyhodnocovat je ve 3. a 6. měsíci po zahájení léčby a dále během chronické léčby nejméně jednou za rok (viz bod 4.2). Pokud je potřeba podávat inhibitor HMG-CoA reduktázy (látky snižující hladinu lipidů), přečtěte si před zahájením léčby bod 4.5, neboť některé inhibitory HMG-CoA reduktázy jsou rovněž metabolizovány systémem CYP3A4.

Glykémie

V klinickém hodnocení fáze 3 u nově diagnostikovaných pacientů s CML vykazovalo 6,9 % pacientů léčených 400 mg nilotinibu dvakrát denně a 7,2 % pacientů léčených 300 mg nilotinibu dvakrát denně zvýšení hladin glukózy stupně 3–4. Před zahájením léčby nilotinibem se doporučuje stanovit glykémii a monitorovat ji během léčby dle klinické indikace (viz bod 4.2). Pokud z výsledků testů vyplývá potřeba léčby, mají se lékaři řídit místními standardy a doporučenými postupy k léčbě.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Nilotinib nemá být podáván s látkami, které jsou silnými inhibitory CYP3A4 (včetně mimo jiného ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, klarithromycinu, telithromycinu, ritonaviru). V případě, že je léčba těmito látkami nezbytná, doporučuje se, pokud je to možné, léčbu nilotinibem přerušit (viz bod 4.5). Jestliže přechodné přerušování léčby není možné, je třeba nemocného pečlivě sledovat z hlediska prodloužení intervalu QT (viz body 4.2, 4.5 a 5.2).

Při souběžném užívání nilotinibu s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A4 (např. fenytoin, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a třezalka tečkovaná), je pravděpodobné snížení expozice nilotinibu až v klinicky významném rozsahu. Z tohoto důvodu mají být pacientům užívajícím nilotinib souběžně podávány alternativní léčivé látky s nižším potenciálem k indukci CYP3A4 (viz bod 4.5).

Vliv potravy

Biologická dostupnost nilotinibu je zvýšena příjmem potravy. Přípravek Nilotinib Zentiva nesmí být užíván spolu s jídlem (viz body 4.2 a 4.5) a má být užíván 2 hodiny po jídle. Nejméně jednu hodinu po užití dávky nemá být přijímána žádná potrava. Grapefruitová šťáva a jiné potraviny, o nichž je známo, že inhibují CYP3A4, nemají být požívány.

U pacientů, kteří nejsou schopni tvrdé tobolky spolknout, včetně pediatrických pacientů, je vhodné místo přípravku Nilotinib Zentiva **použít jiný léčivý přípravek s obsahem nilotinibu**.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater má mírný vliv na farmakokinetiku nilotinibu. Výsledkem podání jednorázové dávky 200 mg nilotinibu bylo zvýšení AUC o 35 % u subjektů s lehkou poruchou funkce jater, o 35 % u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater a o 19 % u jedinců s těžkou poruchou funkce jater v porovnání s kontrolní skupinou jedinců s normální jaterní funkcí. Došlo ke zvýšení predikované C_{max} nilotinibu v ustáleném stavu o 29 %, 18 %, respektive o 22 %. Z klinických hodnocení byli vyloučeni pacienti s hodnotami alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST) $> 2,5$ násobku (nebo > 5 násobku, pokud souvisely s onemocněním) horní hranice normálních hodnot, a/nebo pokud měli celkový bilirubin $> 1,5$ násobek horní hranice normálních hodnot. Nilotinib je metabolizován především v játrech. Pacienti s poruchou funkce jater proto mohou mít zvýšenou expozici nilotinibu a mají být léčeni s opatrností (viz bod 4.2).

Sérová lipáza

Bylo pozorováno zvýšení lipázy v séru. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze se doporučuje opatrnost. Pokud je zvýšení lipázy spojené s abdominálními příznaky, má být léčba nilotinibem přerušena a mají být provedena příslušná diagnostická vyšetření za účelem vyloučení pankreatitidy.

Totální gastrektomie

Biologická dostupnost nilotinibu může být u pacientů s totální gastrektomií omezená (viz bod 5.2). Má se zvážit častější sledování těchto pacientů.

Syndrom nádorového rozpadu

Před zahájením léčby nilotinibem se doporučuje úprava klinicky významné dehydratace a léčba vysokých hladin kyseliny močové z důvodu možného výskytu syndromu nádorového rozpadu (TLS) (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

U dětí byly pozorovány laboratorní abnormality s přechodným lehkým až středně těžkým zvýšením hladin jaterních aminotransferáz a celkového bilirubinu s vyšší frekvencí než u dospělých, což naznačuje vyšší riziko hepatotoxicity u pediatrické populace (viz bod 4.8). Funkce jater (hladina bilirubinu a jaterních aminotransferáz) má být sledována jednou měsíčně nebo dle klinické indikace. Zvýšená hladina bilirubinu a jaterních aminotransferáz má být zvládána dočasným vysazením nilotinibu, snížením dávky a/nebo ukončením léčby nilotinibem (viz bod 4.2). V klinickém hodnocení u pediatrické populace s CML bylo pozorováno zpomalení růstu u pacientů léčených nilotinibem (viz bod 4.8). U pediatrických pacientů léčených nilotinibem se doporučuje pečlivé sledování růstu.

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nilotinib může být podáván v kombinaci s hematopoetickými růstovými faktory, jako je erytropoetin nebo faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF), pokud je podání klinicky indikováno. Může být podáván s hydroxykarbamidem (hydroxyureou) nebo anagrelidem, pokud je podání klinicky indikováno.

Nilotinib je metabolizován převážně játry, kde se na oxidativním metabolismu zřejmě podílí hlavně CYP3A4. Nilotinib je také substrátem pro efluxní pumpu mnoha léků, P-glykoprotein (P-gp). Proto může být absorpce a následná eliminace systémově absorbovaného nilotinibu ovlivněna látkami, které působí na CYP3A4 a/nebo P-gp.

Látky, které mohou zvyšovat koncentrace nilotinibu v séru

Souběžné podání nilotinibu a imatinibu (substrát a moderátor P-gp a CYP3A4) mělo mírný inhibiční účinek na CYP3A4 a/nebo P-gp. Došlo ke zvýšení AUC imatinibu o 18 % až 39 % a zvýšení AUC nilotinibu o 18 % až 40 %. Tyto změny pravděpodobně nejsou klinicky významné.

Při souběžném podání silného inhibitoru CYP3A4, ketokonazolu, zdravým dobrovolníkům byla expozice nilotinibu zvýšena 3krát. Z tohoto důvodu nemají být současně podávány silné inhibitory CYP3A4, včetně ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, ritonaviru, klarithromycinu a telithromycinu (viz bod 4.4). Zvýšenou expozici nilotinibu je možné také očekávat se středně silnými inhibitory CYP3A4. Je třeba zvážit alternativní přípravky, které nemají žádné nebo mají minimální inhibiční účinky na CYP3A4.

Látky, které mohou snižovat koncentrace nilotinibu v séru

Rifampicin, silný induktor CYP3A4, snižuje $C_{\max}$ nilotinibu o 64 % a snižuje AUC nilotinibu o 80 %. Rifampicin a nilotinib se nemají užívat souběžně.

Souběžné podávání jiných léčivých přípravků, které indukují CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a třezalka tečkovaná), může pravděpodobně také v klinicky významném rozsahu snižovat expozici nilotinibu. U pacientů, u nichž jsou induktory CYP3A4 indikovány, se má uvažovat o výběru alternativních přípravků s menším enzymovým indukčním potenciálem.

Rozpustnost nilotinibu je závislá na pH; při vyšším pH je rozpustnost nižší. U zdravých pacientů, kterým bylo podáváno 40 mg esomeprazolu jednou denně po dobu 5 dnů, se výrazně zvýšilo žaludeční pH, ale absorpce nilotinibu se snížila jen mírně (27% snížení C_{max} a 34% snížení $AUC_{0-\infty}$). Nilotinib může být v případě potřeby užíván současně s esomeprazolem nebo jinými inhibitory protonové pumpy.

Ve studii u zdravých dobrovolníků nebyly při podání jednorázové dávky 400 mg nilotinibu 10 hodin po podání famotidinu a 2 hodiny před podáním famotidinu zjištěny významné změny ve farmakokinetice nilotinibu.

V případě nutného souběžného užívání může být H₂-blokátor podáván přibližně 10 hodin před podáním dávky nilotinibu a přibližně 2 hodiny poté.

Ve stejné studii podávání antacid (hydroxid hlinitý/hydroxid hořečnatý/simetikon) 2 hodiny před jednorázovou dávkou 400 mg nilotinibu nebo po ní také nezměnilo farmakokinetiku nilotinibu. Pokud je to nutné, mohou být antacida podávána přibližně 2 hodiny před podáním dávky nilotinibu nebo přibližně 2 hodiny po podání nilotinibu.

Látky, jejichž systémové koncentrace mohou být změněny nilotinibem

Nilotinib je *in vitro* relativně silný inhibitor CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a UGT1A1, s nejnižší hodnotou K_i pro CYP2C9 ($K_i = 0,13 \mu M$).

Ve studii lékových interakcí u zdravých dobrovolníků po jednorázovém podání 25 mg warfarinu, citlivého substrátu CYP2C9, a 800 mg nilotinibu nedošlo k žádným změnám farmakokinetických parametrů nebo farmakodynamiky warfarinu, měřených jako protrombinový čas (PT) a mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Nejsou k dispozici údaje o rovnovážném stavu. Tato studie naznačuje, že při dávce warfarinu do 25 mg je klinicky významná léková interakce mezi nilotinibem a warfarinem méně pravděpodobná. Protože není dostatek údajů o rovnovážném stavu, doporučuje se po zahájení léčby nilotinibem (minimálně během prvních 2 týdnů) kontrola farmakodynamických ukazatelů warfarinu (INR nebo PT).

U pacientů s CML zvýšil nilotinib podávaný v dávce 400 mg dvakrát denně po dobu 12 dní systémovou expozici (AUC a C_{max}) perorálního midazolamu (substrát CYP3A4) 2,6násobně, respektive 2,0násobně. Nilotinib je středně silný inhibitor CYP3A4. Proto může při souběžném podávání s nilotinibem dojít ke zvýšení systémové expozice dalších léčivých přípravků primárně metabolizovaných CYP3A4 (např. některé inhibitory HMG-CoA reduktázy). Pro přípravky, které jsou CYP3A4 substráty a které mají úzký terapeutický index (například alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, sirolimus a takrolimus) může být při souběžném podávání s nilotinibem nezbytné příslušné sledování a úprava dávky.

Kombinace nilotinibu se statiny, které jsou eliminovány hlavně prostřednictvím CYP3A4, může zvýšit potenciál pro statinem indukovanou myopatii, včetně rhabdomyolýzy.

Antiarytmika a jiné látky, které mohou prodlužovat interval QT

Nilotinib má být podáván s opatrností pacientům s prodloužením intervalu QT nebo pacientům, u nichž se může prodloužení QT vyvinout, včetně pacientů, kteří užívají antiarytmika, jako jsou amiodaron, disopyramid, prokainamid, chinidin a sotalol, nebo jiné léčivé přípravky, které mohou vést k prodloužení QT intervalu, např. chlorochin, halofantrin, klarithromycin, haloperidol, methadon a moxifloxacin (viz bod 4.4).

Interakce s potravou

Absorpce a biologická dostupnost nilotinibu jsou zvýšeny při současném příjmu potravy s následným zvýšením koncentrace v séru (viz body 4.2, 4.4 a 5.2). Je třeba se vyhnout grapefruitové šťávě a jiným potravinám, o kterých je známo, že inhibují CYP3A4.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby nilotinibem a dva týdny po jejím ukončení používat vysoce účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání nilotinibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Nilotinib nesmí být během těhotenství užíván, pokud klinický stav pacientky nevyžaduje léčbu nilotinibem. Pokud je přípravek užíván během těhotenství, musí být pacientka informována o potenciálním riziku pro plod.

Pokud žena léčená nilotinibem plánuje otěhotnět, má být zvážena možnost vysazení léčby na základě kritérií vhodných pro přerušení léčby, která jsou popsána v bodech 4.2 a 4.4. Existuje omezené množství dat týkajících se těhotenství v období remise bez léčby (TFR). Pokud pacientka plánuje během fáze TFR otěhotnět, musí být informována o možné nutnosti opětovného zahájení léčby nilotinibem během těhotenství (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Není známo, zda se nilotinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování nilotinibu do mléka (viz bod 5.3). Protože riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit, ženy nemají během léčby nilotinibem a 2 týdny po poslední dávce kojit.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly vliv na fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nilotinib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Doporučuje se však, aby pacienti, kteří pozorují závratě, únavu, poruchu zraku nebo jiné nežádoucí účinky s potenciálním vlivem na schopnost bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje, nevykonávali tyto činnosti, dokud nežádoucí účinky přetrvávají (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil je založen na sdružených datech od 3 422 pacientů léčených nilotinibem ve 13 klinických hodnoceních ve schválených indikacích: dospělí a pediatričtí pacienti s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií (CML) s přítomností filadelfského chromozomu (Ph chromozom) v chronické fázi (5 klinických hodnocení s 2 414 pacienty), dospělí pacienti s chronickou a akcelerovanou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu, kteří jsou rezistentní na předchozí léčbu včetně imatinibu nebo tuto léčbu netolerovali (6 klinických hodnocení s 939 pacienty) a pediatričtí pacienti s chronickou fází CML s pozitivním filadelfským chromozomem, kteří jsou rezistentní na předchozí léčbu včetně imatinibu nebo tuto léčbu netolerovali (2 klinická hodnocení s 69 pacienty). Tyto sdružené údaje představují 9 039,34 pacientoroků expozice.

Bezpečnostní profil nilotinibu je konzistentní ve všech indikacích.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (výskyt $\geq 15\%$) ze sdružených údajů týkajících se bezpečnosti byly: vyrážka (26,4 %), infekce horních cest dýchacích (včetně faryngitidy, nazofaryngitidy, rinitidy) (24,8 %), bolest hlavy (21,9 %), hyperbilirubinémie (včetně zvýšené hladiny bilirubinu v krvi) (18,6 %), artralgie (15,8 %), únava (15,4 %), nauzea (16,8 %), pruritus (16,7 %) a trombocytopenie (16,4 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení a hlášení po uvedení přípravku na trh (tabulka 3) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3 Nežádoucí účinky léku

Infekce a infestace	
Velmi časté:	infekce horních cest dýchacích (včetně faryngitidy, nazofaryngitidy, rinitidy)
Časté:	folikulitida, bronchitida, kandidóza (včetně orální kandidózy), pneumonie, gastroenteritida, infekce močových cest
Méně časté:	herpetické infekce, anální absces, kandidóza (kandidová infekce), furunkl, sepse, subkutánní absces, tinea pedis
Vzácné:	reaktivace hepatitidy B
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Méně časté:	kožní papilom
Vzácné:	orální papilom, paraproteinémie
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	anémie, trombocytopenie
Časté:	leukopenie, leukocytóza, neutropenie, trombocytémie
Méně časté:	eozinofilie, febrilní neutropenie, lymfopenie, pancytopenie
Poruchy imunitního systému	
Méně časté:	hypersenzitivita
Endokrinní poruchy	
Velmi časté:	retardace růstu
Časté:	hypotyreóza
Méně časté:	hypertyreóza
Vzácné:	sekundární hyperparatyreóza, tyroiditida
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté:	dysbalance elektrolytů (zahrnuje hypomagnezémii, hyperkalemii, hypokalemii, hyponatémii, hypokalcémii, hyperkalcémii, hyperfosfatémii), diabetes mellitus, hyperglykémie, hypercholesterolemie, hyperlipidémie, hypertriacylglycerolemie, snížená chuť k jídlu, dna, hyperurikémie, hypofosfatémie (včetně snížení krevního fosforu)
Méně časté:	dehydratace, zvýšená chuť k jídlu, dyslipidémie, hypoglykémie
Vzácné:	porucha chuti k jídlu, syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy	
Časté:	deprese, insomnie, anxieta
Méně časté:	amnézie, stav zmatenosti, dezorientace
Vzácné:	dysforie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	bolest hlavy
Časté:	závratě, hypestezie, parestezie, migréna
Méně časté:	cerebrovaskulární příhoda, intrakraniální/cerebrální krvácení, ischemická cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, mozkový infarkt, ztráta vědomí (včetně synkopy), třes, porucha pozornosti, hyperestezie, dysestezie, letargie, periferní neuropatie, syndrom neklidných nohou, obrna lícního nervu
Vzácné:	stenóza v oblasti bazilární tepny, edém mozku, optická neuritida

Poruchy oka	
Časté:	konjunktivitida, suché oči (včetně xeroftalmie), podráždění očí, hyperemie (sklerální, spojivková, oční), rozmazané vidění
Méně časté:	porucha vidění, krvácení do spojivky, snížená zraková ostrost, otok očních víček, blefaritida, fotopsie, alergická konjunktivitida, diplopie, krvácení do oka, bolest oka, svědění oka, otok oka, poškození povrchu oka, periorbitální edém, fotofobie
Vzácné:	chorioretinopatie, edém papily
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	vertigo, bolest ucha, tinitus
Méně časté:	zhoršení sluchu (hypakuze)
Srdeční poruchy	
Časté:	angina pectoris, arytmie (včetně atrioventrikulární blokády, srdečního flutteru, ventrikulárních extrasystol, tachykardie, fibrilace síní, bradykardie), palpitace, prodloužení intervalu QT na EKG, ischemická choroba srdeční
Méně časté:	infarkt myokardu, srdeční šelest, perikardiální výpotek, srdeční selhání, diastolická dysfunkce, blokáda levého Tawarova raménka, perikarditida
Vzácné:	cyanóza, snížení ejekční frakce
Není známo:	ventrikulární dysfunkce
Cévní poruchy	
Časté:	hypertenze, návaly, periferní arteriální okluzivní choroba
Méně časté:	hypertenzní krize, intermitentní klaudikace, periferní arteriální stenóza, hematom, arterioskleróza, hypotenze, trombóza
Vzácné:	hemoragický šok
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté:	kašel
Časté:	dušnost, námahová dušnost, epistaxe, orofaryngeální bolest
Méně časté:	plicní edém, pleurální výpotek, intersticiální plicní procesy, pleurální bolest, pleuritida, podráždění hrdla, dysfonie, plicní hypertenze, sípot
Není známo:	faryngolaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	nauzea, bolest v horní části břicha, zácpa, průjem, zvracení
Časté:	pankreatitida, abdominální dyskomfort, abdominální distenze, flatulence, bolest břicha, dyspepsie, gastritida, gastroezofageální reflux, hemoroidy, stomatitida
Méně časté:	gastrointestinální krvácení, meléna, ulcerace v ústech, ezofageální bolest, sucho v ústech, citlivost zubů (hyperestezie zubů), dysgeuzie, enterokolitida, žaludeční vřed, gingivitida, hiátová hernie, rektální krvácení
Není známo:	perforace gastrointestinálního vředu, hematemeza, jícnový vřed, ulcerózní ezofagitida, retroperitoneální hemoragie, subileus
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi časté:	hyperbilirubinemie (včetně zvýšení krevního bilirubinu)
Časté:	abnormální jaterní funkce
Méně časté:	hepatotoxicita, toxická hepatitida, žloutenka, cholestáza, hepatomegalie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	vyrážka, pruritus, alopecie
Časté:	noční pocení, ekzém, urtikarie, hyperhidróza, kontuze, akné, dermatitida (včetně alergické, exfoliativní a akneiformní), suchá kůže, erytém
Méně časté:	exfoliativní vyrážka, poléková vyrážka, bolest kůže, ekchymóza, otok obličeje, puchýře, kožní cysty, erythema nodosum, hyperkeratóza, petechie, fotosenzitivita, psoriáza, změna barvy kůže, exfoliace kůže, hyperpigmentace kůže, hypertrofie kůže, kožní vřed
Vzácné:	erythema multiforme, syndrom palmoplantární erytrodyssestzie, hyperplazie mazových žláz, atrofie kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	myalgie, artralgie, bolest zad, bolest končetin

Časté:	muskuloskeletální bolest hrudníku, bolest svalů a kostí, bolest šíje, svalová slabost, svalové křeče, bolest kostí
Méně časté:	muskuloskeletální ztuhlost, otok kloubů, artritida, bolest v boku
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	polakisurie, dysurie
Méně časté:	urgentní močení, nykturie, chromaturie, hematurie, renální selhání, močová inkontinence
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	erektální dysfunkce, menoragie
Méně časté:	bolest prsů, gynekomastie, otok bradavky
Vzácné:	indurace prsu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	únava, pyrexie
Časté:	bolest na hrudi (včetně nekardiální bolesti na hrudi), bolest, hrudní dyskomfort, malátnost, astenie a periferní edém, zimnice, onemocnění podobné chřipce
Méně časté:	otoky obličeje, gravitační otoky, pocit změny tělesné teploty (zahrnující pocit horka, pocit chladu), lokalizovaný edém
Vzácné:	Náhlá smrt
Vyšetření	
Velmi časté:	zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená lipáza
Časté:	snížení hladiny hemoglobinu, zvýšená amyláza v krvi, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost, zvýšená hladina kreatininu, zvýšená hladina celkového cholesterolu
Méně časté:	zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina nekonjugovaného bilirubinu v krvi, zvýšení parathormonu v krvi, zvýšená hladina triacylglycerolů v krvi, snížená hladina globulinů, zvýšená hladina cholesterolu (včetně LDL a HDL cholesterolu), zvýšená hladina troponinu
Vzácné:	snížená glykemie, snížená hladina inzulinu v krvi, zvýšená hladina inzulinu v krvi, snížená hladina C-peptidu inzulinu

Poznámka: V pediatrických klinických hodnoceních nebyly pozorovány všechny nežádoucí účinky.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Náhlá smrt

Méně časté případy (0,1 až 1 %) náhlé smrti byly hlášeny v klinických hodnoceních nilotinibu a/nebo při podávání z humánních důvodů u pacientů s CML v chronické nebo akcelerované fázi rezistentních na imatinib nebo s jeho nesnášenlivostí, u kterých se v minulosti vyskytlo onemocnění srdce nebo u pacientů s významnými kardiálními rizikovými faktory (viz bod 4.4).

Reaktivace hepatitidy B

V souvislosti s inhibitory tyrozinkinázy BCR-ABL (BCR-ABL TKI) byla zaznamenána reaktivace viru hepatitidy B. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo ve fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost nilotinibu u pediatrických pacientů (ve věku od 2 do < 18 let) s chronickou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu (n = 58) byla hodnocena v jednom hlavním klinickém hodnocení po dobu více než 60 měsíců (viz bod 5.1). U pediatrických pacientů byla frekvence, typ a intenzita pozorovaných nežádoucích účinků obecně shodná s frekvencí pozorovanou u dospělých, s výjimkou hyperbilirubinémie / zvýšené hladiny bilirubinu (stupeň 3/4: 10,3 %) a zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz (AST stupeň 3/4 : 1,7 %, ALT stupeň 3/4: 12,1 %), které byly hlášeny s vyšší frekvencí než u dospělých pacientů. Během léčby je třeba sledovat hladiny bilirubinu a jaterních aminotransferáz (viz body 4.2 a 4.4).

Růstová retardace u pediatrických pacientů

V klinickém hodnocení u pediatrických pacientů s CML bylo pozorováno zpomalení růstu u osmi pacientů (překročení alespoň dvou hlavních percentilových linií od výchozí hodnoty) s mediánem expozice 51,9 měsíců u nově diagnostikovaných pacientů a 59,9 měsíců u pacientů s rezistencí na imatinib/dasatinib nebo u pacientů s Ph+ CML-CP rezistentních na imatinib: pět pacientů (8,6 %) překročilo dvě hlavní percentilové linie od výchozí hodnoty a tři pacienti (5,2 %) překročili tři hlavní percentilové linie od výchozí hodnoty.

Nežádoucí účinky spojené se zpomalením růstu byly hlášeny u 3 pacientů (5,2 %). U pediatrických pacientů léčených nilotinibem se doporučuje pečlivé sledování růstu (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Byly hlášeny ojedinělé případy záměrného předávkování nilotinibem, kdy byl požit nespecifikovaný počet tvrdých tobolek obsahujících nilotinib v kombinaci s alkoholem a jinými léčivými přípravky. Příhody zahrnuly neutropenii, zvracení a ospalost. Nebyly hlášeny změny na EKG nebo hepatotoxicita. Bylo hlášeno úplné uzdravení pacienta.

V případě předávkování je třeba pacienta sledovat a poskytnout mu vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, tyrozinkinázové inhibitory BCR-ABL, ATC kód: L01EA03

Mechanismus účinku

Nilotinib je silný inhibitor aktivity ABL tyrozinkinázy BCR-ABL onkoproteinu v buněčných liniích i v primárně leukemických buňkách s pozitivním filadelfským chromozomem. Přípravek se s vysokou afinitou váže na vazebná místa ATP, a tím účinně inhibuje divoký typ BCR-ABL. Přípravek je účinný proti 32 ze 33 mutantních forem BCR-ABL rezistentních na imatinib. V důsledku této biochemické aktivity nilotinib selektivně inhibuje proliferaci a vyvolává apoptózu v buněčných liniích a u primárně leukemických buněk s pozitivním filadelfským chromozomem pacientů s CML. U myších modelů CML nilotinib po perorálním podání samostatně redukuje nádorovou zátěž a prodlužuje přežití.

Farmakodynamické účinky

Nilotinib má malý nebo žádný účinek na většinu dalších hodnocených proteinkináz, včetně Src, s výjimkou PDGF, KIT a Ephrin receptorových kináz, které jsou inhibovány v rozmezí hodnot koncentrací dosažených po perorálním podání terapeutických dávek doporučených k léčbě CML (viz tabulka 4).

Tabulka 4 Kinázový profil nilotinibu (fosforylace IC50 nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinická účinnostKlinické studie u nově diagnostikované CML v chronické fázi

Bylo provedeno otevřené, multicentrické, randomizované klinické hodnocení fáze 3 za účelem stanovení účinnosti nilotinibu v porovnání s imatinibem u 846 dospělých pacientů s cytogeneticky potvrzenou nově diagnostikovanou CML v chronické fázi s přítomností filadelfského chromosomu. Pacienti byli diagnostikováni maximálně 6 měsíců před zařazením do klinického hodnocení a nebyli dříve léčeni s výjimkou hydroxykarbamidu (hydroxyurey) a/nebo anagrelidu. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k podávání nilotinibu 300 mg dvakrát denně (n = 282), nilotinibu 400 mg dvakrát denně (n = 281) nebo imatinibu 400 mg jednou denně (n = 283). Randomizace byla stratifikována pomocí Sokalova skóre v době diagnózy.

Výchozí charakteristiky tří léčebných ramen byly dobře vyvážené. Průměrný věk byl 47 let v obou ramenech s nilotinibem a 46 let v rameni s imatinibem. V rameni s nilotinibem 300 mg dvakrát denně bylo 12,8 % pacientů starších 65 let, v rameni s nilotinibem 400 mg dvakrát denně bylo 10,0 % pacientů starších 65 let a v rameni s imatinibem 400 mg jednou denně bylo 12,4 % pacientů starších 65 let. Počet mužů byl mírně vyšší než počet žen (56,0 % v rameni s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 62,3 % v rameni s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 55,8 % v rameni s imatinibem 400 mg jednou denně). Více než 60 % všech pacientů byli běloši a 25 % všech pacientů byli Asijci.

Časový bod primární analýzy údajů byl dokončení 12 měsíců léčby všemi 846 pacienty (či dříve při předčasném ukončení léčby). Následné analýzy hodnotí stav pacientů po dokončení 24, 36, 48, 60 a 72 měsíců léčby (nebo předčasném ukončení léčby). Medián doby na léčbě byl přibližně 70 měsíců v léčebných skupinách s nilotinibem a 64 měsíců ve skupině s imatinibem. Medián reálné intenzity dávky byl 593 mg/den pro nilotinib 300 mg dvakrát denně, 772 mg/den pro nilotinib 400 mg dvakrát denně a 400 mg/den pro imatinib 400 mg jednou denně. Klinické hodnocení stále probíhá.

Primárním cílovým parametrem týkajícím se účinnosti bylo dosažení velké molekulární odpovědi (MMR) ve 12. měsíci. MMR byla definovaná jako $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL% dle mezinárodní stupnice (IS) měřená RQ-PCR, což odpovídá ≥ 3 log redukcí transkriptu BCR-ABL oproti standardizované výchozí úrovni. Míra MMR ve 12. měsíci byla statisticky významně vyšší pro nilotinib 300 mg dvakrát denně v porovnání s imatinibem 400 mg jednou denně (44,3 % vs. 22,3 %, $p < 0,0001$). Míra MMR ve 12. měsíci byla také statisticky významně vyšší pro nilotinib 400 mg dvakrát denně v porovnání s imatinibem 400 mg jednou denně (42,7 % vs. 22,3 %, $p < 0,0001$).

Míra MMR pro nilotinib 300 mg dvakrát denně byla 8,9 % ve 3. měsíci, 33 % v 6. měsíci, 43,3 % v 9. měsíci a 44,3 % ve 12. měsíci, pro nilotinib 400 mg dvakrát denně 5,0 % ve 3. měsíci, 29,5 % v 6. měsíci, 38,1 % v 9. měsíci a 42,7 % ve 12. měsíci a pro imatinib 400 mg jednou denně 0,7 % ve 3. měsíci, 12,0 % v 6. měsíci, 18,0 % v 9. měsíci a 22,3 % ve 12. měsíci.

Míry MMR ve 12., 24., 36., 48., 60. a 72. měsíci jsou uvedené v tabulce 5.

Tabulka 5 Míra MMR

	Nilotinib 300 mg dvakrát denně n = 282 (%)	Nilotinib 400 mg dvakrát denně n = 281 (%)	Imatinib 400 mg jednou denně n = 283 (%)
MMR ve 12. měsíci			
Odpověď (95% CI)	44,3 ¹ (38,4–50,3)	42,7 ¹ (36,8–48,7)	22,3 (17,6–27,6)

	Nilotinib 300 mg dvakrát denně n = 282 (%)	Nilotinib 400 mg dvakrát denně n = 281 (%)	Imatinib 400 mg jednou denně n = 283 (%)
MMR ve 24. měsíci			
Odpověď (95% CI)	61,7 ¹ (55,8–67,4)	59,1 ¹ (53,1–64,9)	37,5 (31,8–43,4)
MMR ve 36. měsíci²			
Odpověď (95% CI)	58,5 ¹ (52,5–64,3)	57,3 ¹ (51,3–63,2)	38,5 (32,8–44,5)
MMR ve 48. měsíci³			
Odpověď (95% CI)	59,9 ¹ (54,0–65,7)	55,2 (49,1–61,1)	43,8 (38,0–49,8)
MMR v 60. měsíci⁴			
Odpověď (95% CI)	62,8 (56,8–68,4)	61,2 (55,2–66,9)	49,1 (43,2–55,1)
MMR v 72 měsíci⁵			
Odpověď (95% CI)	52,5 (46,5–58,4)	57,7 (51,6–63,5)	41,7 (35,9–47,7)

¹ Cochranův-Mantelův-Haenszelův (CMH) test statistické významnosti pro míru odpovědi (vs. imatinib 400 mg)
p < 0,0001

² Jako respondéři jsou zahrnuti pouze pacienti, u nichž bylo ve specifickém časovém bodě dosaženo MMR. Ve 36. měsíci nebylo MMR možné hodnotit celkem u 199 (35,2 %) pacientů (87 pacientů ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně a 112 pacientů ve skupině s imatinibem) z důvodu chybějících/nehodnotitelných výsledků PCR (n = 17), atypických transkriptů ve výchozím stavu (n = 7) nebo ukončení před 36. měsícem léčby (n = 175).

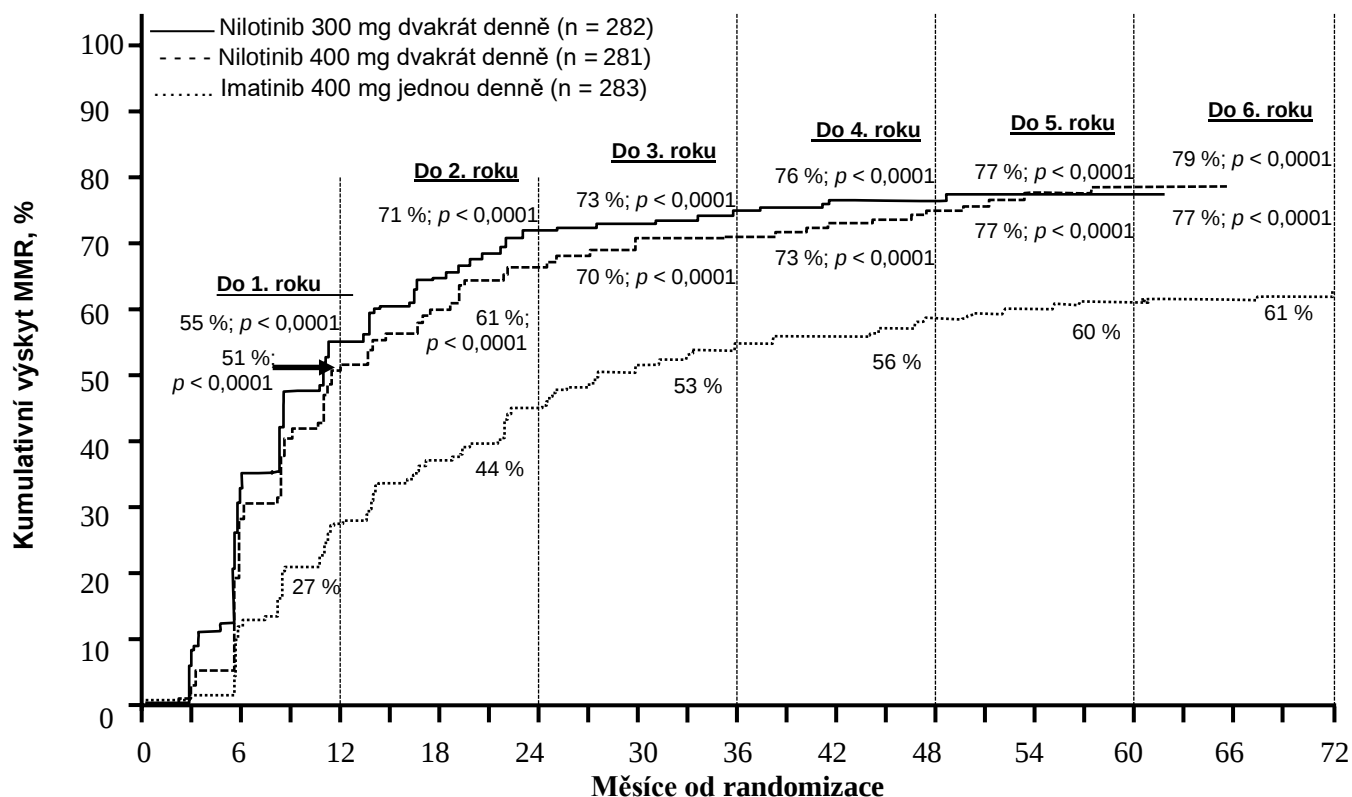
³ Jako respondéři jsou zahrnuti pouze pacienti, u nichž bylo ve specifickém časovém bodě dosaženo MMR. Ve 48. měsíci nebylo MMR možné hodnotit celkem u 305 (36,1 %) (98 pacientů ve skupině s nilotinibem 300 mg podávaným dvakrát denně, 88 pacientů ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 119 pacientů ve skupině s imatinibem) z důvodu chybějících/nehodnotitelných výsledků PCR (n = 18), atypických transkriptů ve výchozím stavu (n = 8) nebo ukončení před 48. měsícem léčby (n = 279).

⁴ Jako respondéři jsou zahrnuti pouze pacienti, u nichž bylo ve specifickém časovém bodě dosaženo MMR. V 60. měsíci nebylo MMR možné hodnotit celkem u 332 (38,1 %) pacientů (99 pacientů ve skupině s nilotinibem 300 mg podávaným dvakrát denně, 93 pacientů ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 130 pacientů ve skupině s imatinibem) z důvodu chybějících/nehodnotitelných výsledků PCR (n = 9), atypických transkriptů ve výchozím stavu (n = 8) nebo pro ukončení před 60. měsícem léčby (n = 305).

⁵ Jako respondéři jsou zahrnuti pouze pacienti, u nichž bylo ve specifickém časovém bodě dosaženo MMR. V 72. měsíci nebylo MMR možné hodnotit celkem u 395 (46,7 %) pacientů (130 pacientů ve skupině s nilotinibem 300 mg podávaným dvakrát denně, 110 pacientů ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 155 pacientů ve skupině s imatinibem) z důvodu chybějících/nehodnotitelných výsledků PCR (n = 25), atypických transkriptů ve výchozím stavu (n = 8) nebo pro ukončení před 72. měsícem léčby (n = 362).

Míry MMR podle různých časových bodů (včetně pacientů (respondérů), u nichž bylo dosaženo MMR v těchto časových bodech nebo před těmito časovými body) jsou znázorněny pomocí kumulativní incidence MMR (viz obrázek 1).

Obrázek 1 Kumulativní incidence MMR



Pro všechny rizikové skupiny dle Sokalova skóre zůstala ve všech časových bodech míra MMR konzistentně vyšší v obou skupinách s nilotinibem v porovnání se skupinou s imatinibem.

V retrospektivních analýzách bylo u 91 % (234/258) pacientů na nilotinibu 300 mg dvakrát denně dosaženo hodnot $\text{BCR-ABL} \leq 10\%$ ve 3. měsíci léčby v porovnání s 67 % (176/264) pacientů na imatinibu 400 mg jednou denně. Pacienti s hodnotami $\text{BCR-ABL} \leq 10\%$ ve 3. měsíci léčby vykazovali vyšší celkové přežití v 72. měsíci v porovnání s pacienty, u nichž této úrovně molekulární odpovědi dosaženo nebylo (94,5 % vs. 77,1 % [$p = 0,0005$]).

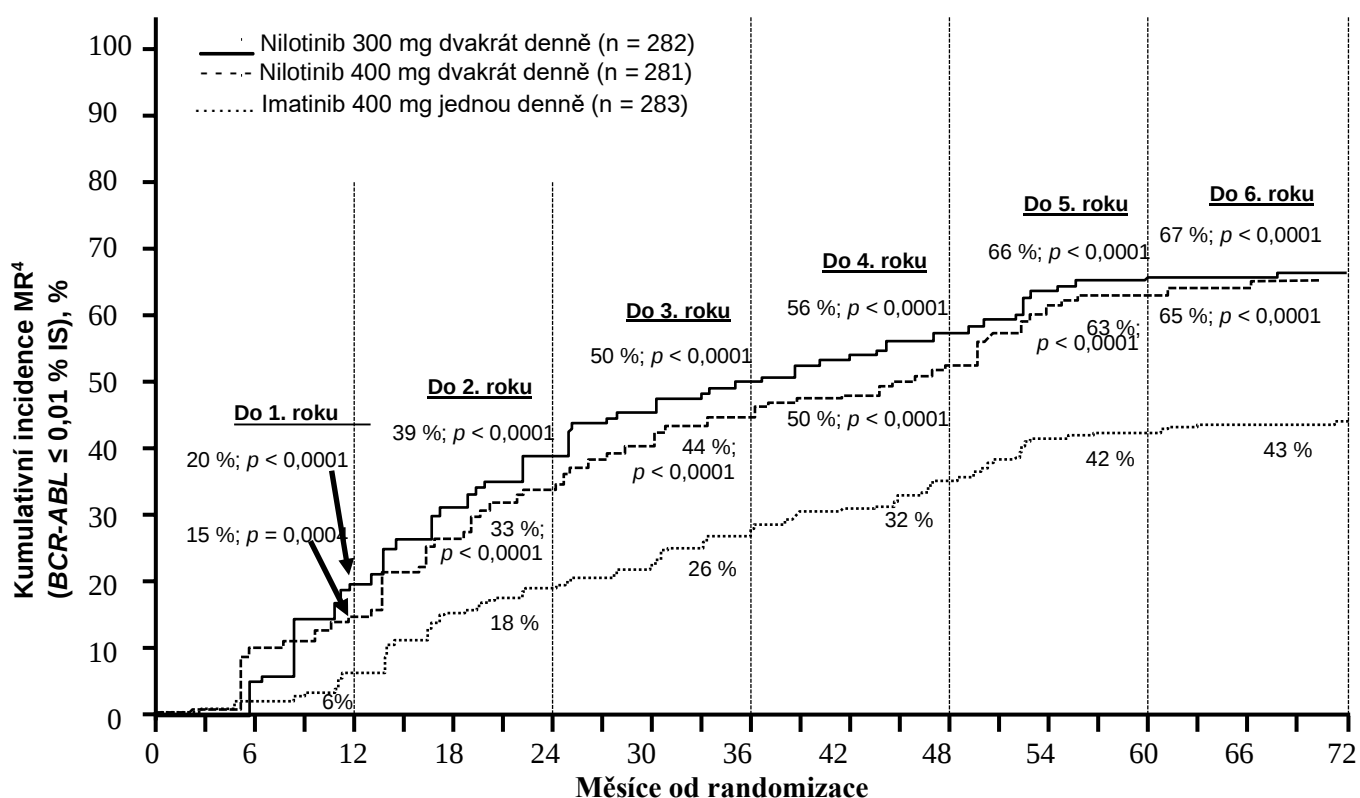
Na základě Kaplanovy-Meierovy analýzy doby do první MMR byla pravděpodobnost dosažení MMR v různých časových bodech vyšší pro nilotinib v dávkách 300 mg a 400 mg dvakrát denně v porovnání s imatinibem 400 mg jednou denně (HR = 2,17 a stratifikovaný log-rank $p < 0,0001$ mezi nilotinibem 300 mg dvakrát denně a imatinibem 400 mg jednou denně; HR = 1,88 a stratifikovaný log-rank $p < 0,0001$ mezi nilotinibem 400 mg dvakrát denně a imatinibem 400 mg jednou denně).

Podíly pacientů, u nichž bylo dosaženo molekulární odpovědi $\leq 0,01\%$ a $\leq 0,0032\%$ podle IS v různých časových bodech, jsou uvedeny v tabulce 6, a podíly pacientů, u nichž bylo dosaženo molekulární odpovědi $\leq 0,01\%$ a $\leq 0,0032\%$ podle IS v různých časových bodech, jsou znázorněny na obrázcích 2 a 3. Molekulární odpověď $\leq 0,01\%$ IS odpovídá ≥ 4 log redukci hladiny transkriptu BCR-ABL a $\leq 0,0032\%$ IS odpovídá $\geq 4,5$ log redukci hladiny transkriptu BCR-ABL oproti standardizovanému výchozímu stavu.

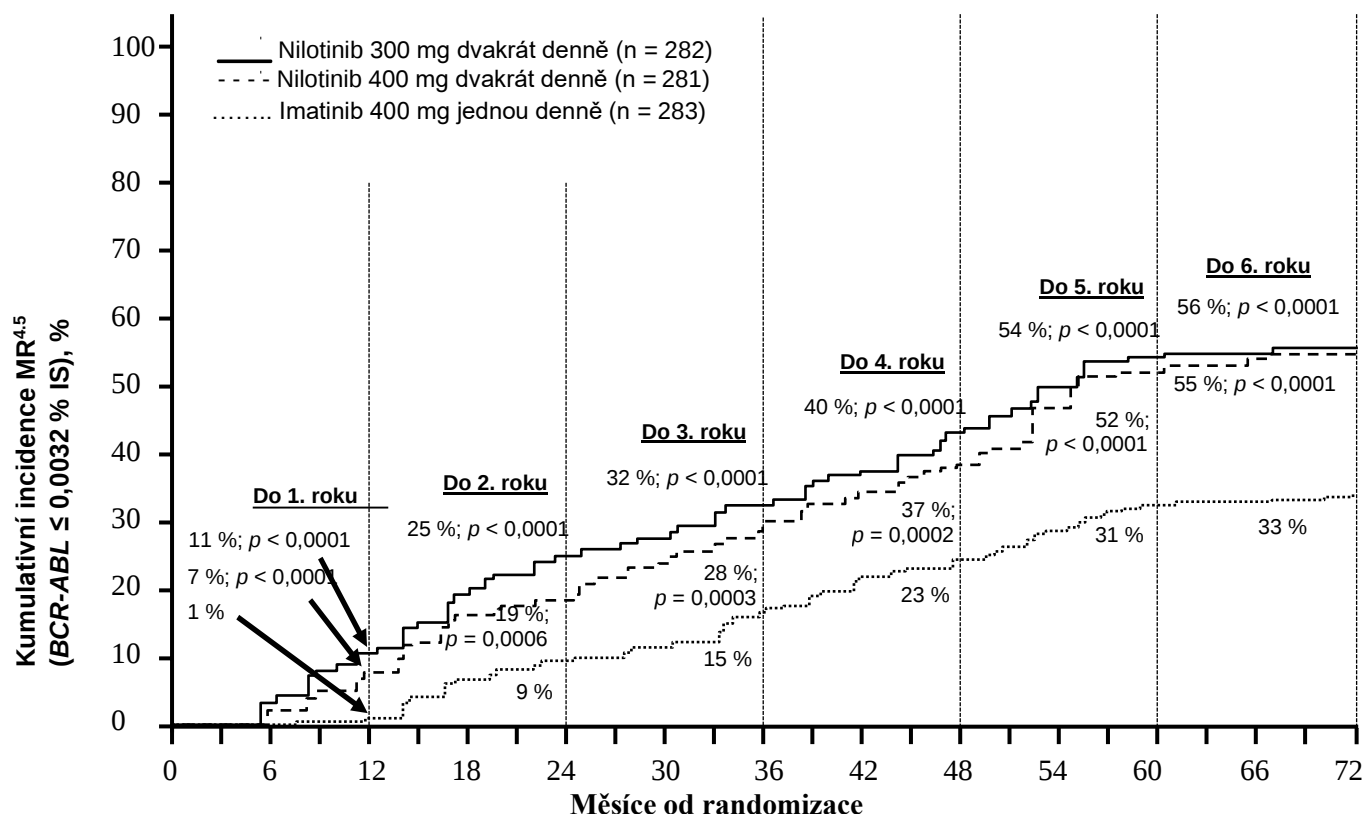
Tabulka 6 Podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo molekulární odpovědi $\leq 0,01$ % (4 log redukce) a $\leq 0,0032$ % (4,5 log redukce)

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

Obrázek 2 Kumulativní incidence molekulární odpovědi $\leq 0,01$ % (4 log redukce)



Obrázek 3 Kumulativní incidence molekulární odpovědi $\leq 0,0032$ % (4,5 log redukce)



Na základě Kaplanových-Meierových analýz trvání první MMR byl podíl pacientů, u nichž byla udržena odpověď po dobu 72 měsíců, mezi pacienty, u nichž bylo MMR dosaženo, 92,5 % (95% CI: 88,6–96,4 %) ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 92,2 % (95% CI: 88,5–95,9 %) ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 88,0 % (95% CI: 83,0–93,1 %) ve skupině s imatinibem 400 mg jednou denně.

Kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) byla definována jako 0 % Ph+ metafází v kostní dřeni na základě minimálně 20 vyhodnocených metafází. Nejlepší dosažená míra CCyR ve 12. měsíci (zahrnuje pacienty, u nichž bylo CCyR dosaženo ve 12. měsíci nebo dříve, jako respondéry) byla statisticky vyšší pro nilotinib 300 mg a 400 mg dvakrát denně v porovnání s imatinibem 400 mg jednou denně, viz tabulka 7.

Míra CCyR do 24. měsíce (zahrnuje pacienty, u nichž bylo dosaženo CCyR ve 24. měsíci nebo dříve, jako respondéry) byla statisticky významně vyšší pro nilotinib 300 mg a 400 mg dvakrát denně v porovnání s imatinibem 400 mg jednou denně.

Tabulka 7 Nejlepší míra CCyR

	Nilotinib 300 mg dvakrát denně n = 282 (%)	Nilotinib 400 mg dvakrát denně n = 281 (%)	Imatinib 400 mg jednou denně n = 283 (%)
Do 12. měsíce			
Odpověď (95% CI)	80,1 (75,0–84,6)	77,9 (72,6–82,6)	65,0 (59,2–70,6)
Žádná odpověď	19,9	22,1	35,0
CMH test p-hodnoty pro míru odpovědi (vs. imatinib 400 mg jednou denně)	< 0,0001	0,0005	

Do 24. měsíce			
Odpověď (95% CI)	86,9 (82,4–90,6)	84,7 (79,9–88,7)	77,0 (71,7–81,8)
Žádná odpověď	13,1	15,3	23,0
CMH test p-hodnoty pro míru odpovědi (vs. imatinib 400 mg jednou denně)	0,0018	0,0160	

Na základě Kaplanových-Meierových analýz byl podíl pacientů, u nichž byla odpověď udržena po dobu 72 měsíců, mezi pacienty, u nichž bylo CCyR dosaženo, 99,1 % (95% CI: 97,9–100 %) ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 98,7 % (95% CI: 97,1–100 %) ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 97,0 % (95% CI: 94,7–99,4 %) ve skupině s imatinibem 400 mg jednou denně.

Progrese do akcelerované fáze (AP) nebo blastické krize (BC) během léčby je definovaná jako doba od data randomizace do první dokumentované progrese onemocnění do akcelerované fáze nebo blastické krize nebo úmrtí související s CML. Progrese do akcelerované fáze nebo blastické krize v průběhu léčby byla pozorována celkem u 17 pacientů: u 2 pacientů na nilotinibu 300 mg dvakrát denně, u 3 pacientů na nilotinibu 400 mg dvakrát denně a u 12 pacientů na imatinibu 400 mg jednou denně. Odhadované podíly pacientů bez progrese do akcelerované fáze nebo blastické krize v 72. měsíci byly 99,3 %, 98,7 % a 95,2 % (HR = 0,1599 a stratifikovaný log-rank p = 0,0059 mezi nilotinibem 300 mg dvakrát denně a imatinibem jednou denně; HR = 0,2457 a stratifikovaný log-rank p = 0,0185 mezi nilotinibem 400 mg dvakrát denně a imatinibem jednou denně). Od 2leté analýzy nebyly při léčbě hlášené nové případy progrese do AP/BC.

Při zahrnutí klonální evoluce jako kritéria progrese progredovalo do akcelerované fáze nebo blastické krize během léčby do data ukončení sběru údajů celkem 25 pacientů (3 ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 5 ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 17 ve skupině s imatinibem 400 mg jednou denně). Odhadované podíly pacientů bez progrese do akcelerované fáze nebo blastické krize zahrnující klonální evoluci v 72. měsíci byly 98,7 %, 97,9 % a 93,2 % (HR = 0,1626 a stratifikovaný log-rank p = 0,0009 mezi nilotinibem 300 mg dvakrát denně a imatinibem jednou denně; HR = 0,2848 a stratifikovaný log-rank p = 0,0085 mezi nilotinibem 400 mg dvakrát denně a imatinibem jednou denně).

Během léčby nebo během doby sledování po ukončení léčby zemřelo celkem 55 pacientů (21 pacientů ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 11 pacientů ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 23 pacientů ve skupině s imatinibem 400 mg jednou denně). Dvacet šest (26) z těchto 55 úmrtí souviselo s CML (6 ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 4 ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 16 ve skupině s imatinibem 400 mg jednou denně). Odhadovaná procenta přeživších pacientů v 72. měsíci byla 91,6 %, 95,8 % a 91,4 % (HR = 0,8934 a stratifikovaný log-rank p = 0,7085 mezi nilotinibem 300 mg dvakrát denně a imatinibem; HR = 0,4632 a stratifikovaný log-rank p = 0,0314 mezi nilotinibem 400 mg dvakrát denně a imatinibem). Vezmou-li se v úvahu pouze úmrtí související s CML, odhadované míry celkového přežití v 72. měsíci byly 97,7 %, 98,5 % a 93,9 % (HR = 0,3694 a stratifikovaný log-rank p = 0,0302 mezi nilotinibem 300 mg dvakrát denně a imatinibem; HR = 0,2433 a stratifikovaný log-rank p = 0,0061 mezi nilotinibem 400 mg dvakrát denně a imatinibem).

Klinická hodnocení u CML v chronické fázi a akcelerované fázi rezistentní na imatinib nebo s jeho nesnášenlivostí

Otevřené, nekontrolované, multicentrické klinické hodnocení fáze 2 bylo provedeno s cílem stanovit účinnost nilotinibu u dospělých pacientů s CML rezistentních na imatinib nebo s jeho nesnášenlivostí. Klinické hodnocení mělo 2 oddělená ramena pro léčbu chronické a akcelerované fáze onemocnění. Účinnost byla stanovena na základě 321 pacientů v chronické fázi (CP) a 137 pacientů v akcelerované fázi (AP) zařazených do klinického hodnocení. Medián trvání léčby byl 561 dnů u pacientů v CP a 264 dnů u pacientů v AP (viz tabulka 8). Nilotinib byl podáván kontinuálně (dvakrát denně 2 hodiny po jídle a žádné jídlo nebylo podáváno nejméně jednu hodinu po podání), dokud nebyla prokázána nedostatečná odpověď nebo progrese onemocnění. Byla povolena dávka 400 mg dvakrát denně a byla povolena eskalace dávky na 600 mg dvakrát denně.

Tabulka 8 Trvání expozice nilotinibu

	Chronická fáze n = 321	Akcelerovaná fáze n = 137
Medián trvání léčby ve dnech (25.–75. percentil)	561 (196–852)	264 (115–595)

Rezistence na imatinib zahrnovala neschopnost dosáhnout kompletní hematologické odpovědi (do 3 měsíců), cytogenetické odpovědi (do 6 měsíců) nebo velké cytogenetické odpovědi (do 12 měsíců) nebo progresi onemocnění po předchozí cytogenetické nebo hematologické odpovědi. Nesnášenlivost imatinibu zahrnovala pacienty, kteří ukončili léčbu imatinibem z důvodu toxicity a v době vstupu do klinického hodnocení u nich nebylo dosaženo velké cytogenetické odpovědi.

Celkem bylo 73 % pacientů rezistentních na imatinib, zatímco 27 % pacientů imatinib netolerovalo. Většina pacientů měla dlouhodobou anamnézu CML, včetně extenzivní předchozí léčby jinými cytostatiky zahrnujícími imatinib, hydroxykarbamid a interferon. Někteří pacienti byli po selhání transplantace orgánu (tabulka 9). Medián nejvyšší předchozí dávky imatinibu byl 600 mg/den. Nejvyšší předchozí dávka imatinibu byla ≥ 600 mg/den u 74 % všech pacientů, 40 % pacientů užívalo dávky imatinibu ≥ 800 mg/den.

Tabulka 9 Charakteristiky průběhu CML u zařazených pacientů

	Chronická fáze (n = 321)	Akcelerovaná fáze (n = 137)*
Medián doby od diagnózy v měsících (rozmezí)	58 (5–275)	71 (2–298)
Imatinib		
Rezistence	226 (70 %)	109 (80 %)
Nesnášenlivost bez MCyR	95 (30 %)	27 (20 %)
Medián doby léčby imatinibem ve dnech (25.–75. percentil)	975 (519–1 488)	857 (424–1 497)
Předchozí hydroxykarbamid	83 %	91 %
Předchozí interferon	58 %	50 %
Předchozí transplantace kostní dřeně	7 %	8 %
*Chybějící informace o stavu rezistence/nesnášenlivosti u jednoho pacienta.		

Primárním cílovým parametrem u pacientů v chronické fázi (CP) byla velká cytogenetická odpověď (MCyR) definovaná jako eliminace (CCyR, kompletní cytogenetická odpověď) nebo signifikantní snížení na < 35 % Ph⁺ metafází (částečná cytogenetická odpověď) Ph⁺ hematopoetických buněk. Kompletní hematologická odpověď (CHR) byla u pacientů v CP hodnocena jako sekundární cílový parametr. Primárním cílovým parametrem u pacientů v akcelerované fázi (AP) byla celková, potvrzená hematologická odpověď (HR), definovaná buď jako kompletní hematologická odpověď, žádný průkaz leukemie, nebo návrat do chronické fáze onemocnění.

Chronická fáze

Míra MCyR byla u 321 pacientů v CP 51 %. U většiny respondérů bylo MCyR dosaženo rychle během 3 měsíců (medián 2,8 měsíce) od zahájení léčby nilotinibem a tyto odpovědi byly dlouhodobé. Medián doby do dosažení CCyR lehce přesáhl 3 měsíce (medián 3,4 měsíce). Ve 24. měsíci stále vykazovalo MCyR 77 % (95% CI: 70–84 %) pacientů, kteří této odpovědi dosáhli. Medián trvání MCyR nebyl dosažen. Ve 24. měsíci stále vykazovalo CCyR 85 % (95% CI: 78–93 %) pacientů, kteří této odpovědi dříve dosáhli. Medián trvání CCyR nebyl dosažen. U pacientů, u nichž na počátku klinického hodnocení bylo dosaženo CHR, bylo MCyR dosaženo rychleji (1,9 vs. 2,8 měsíce). Z pacientů v CP, u nichž na počátku klinického hodnocení CHR dosaženo nebylo, bylo CHR dosaženo u 70 % pacientů, medián doby dosažení CHR byl 1 měsíc a medián trvání CHR byl 32,8 měsíců.

Odhadovaná míra 24měsíčního celkového přežití u pacientů s CML-CP byla 87 %.

Akcelerovaná fáze

Míra celkové potvrzené HR u 137 pacientů v AP byla 50 %. U většiny respondérů bylo HR při léčbě nilotinibem dosaženo časně (medián 1,0 měsíc) a tato odpověď byla dlouhodobá (medián trvání potvrzené HR byl 24,2 měsíce). Ve 24. měsíci stále vykazovalo HR 53 % (95% CI: 39–67 %) pacientů, kteří této odpovědi dříve dosáhli. Míra MCyR byla 30 % s mediánem doby do odpovědi 2,8 měsíce. Ve 24. měsíci stále vykazovalo MCyR 63 % (95% CI: 45–80 %) pacientů, kteří této odpovědi dříve dosáhli. Medián trvání MCyR byl 32,7 měsíce. Odhadovaná míra 24měsíčního celkového přežití u pacientů s CML-AP byla 70 %.

Míry odpovědi v obou ramenech léčby jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10 Odpověď u CML

(Míra nejlepší odpovědi)	Chronická fáze			Akcelerovaná fáze		
	Nesnášenlivost (n = 95)	Rezistence (n = 226)	Celkem (n = 321)	Nesnášenlivost (n = 27)	Rezistence (n = 109)	Celkem* (n = 137)
Hematologická odpověď (%)						
Souhrnně (95% CI)	-	-	-	48 (29–68)	51 (42–61)	50 (42–59)
Kompletní	87 (74–94)	65 (56–72)	70 ¹	37	28	30
NEL	-	-	(63–76)	7	10	9
Návrat do CP	-	-	-	4	13	11
Cytogenetická odpověď (%)						
Velká (95%CI)	57 (46–67)	49 (42–56)	51(46–57)	33 (17–54)	29 (21–39)	30 (22–38)
Kompletní	41	35	37	22	19	20
Částečná	16	14	15	11	10	10

NEL = žádný průkaz leukemie/odpověď kostní dřeně

¹ U 114 pacientů v CP bylo na počátku klinického hodnocení dosaženo CHR, nebyli proto hodnotitelní z hlediska kompletní hematologické odpovědi

* Chybějící informace o stavu rezistence/nesnášenlivosti u jednoho pacienta.

Data týkající se účinnosti u pacientů s CML v blastické krizi (CML-BC) nejsou dosud k dispozici. Do klinického hodnocení fáze 2 byla také zahrnuta samostatná léčebná ramena za účelem hodnocení nilotinibu ve skupině pacientů v CP a AP, kteří byli extenzivně předléčeni četnými druhy léčby zahrnujícími vedle imatinibu i jiný inhibitor tyrozinkinázy. Z těchto pacientů bylo 30 ze 36 (83 %) rezistentních, nemělo nesnášenlivost. U 22 pacientů v CP, hodnocených z hlediska účinnosti, vedla léčba nilotinibem u 32 % k MCyR a u 50 % k CHR. U 11 pacientů v AP, hodnocených z hlediska účinnosti, vedla léčba k míře celkové HR 36 %.

Po selhání léčby imatinibem bylo zaznamenáno 24 různých mutací BCR-ABL u 42 % pacientů v chronické fázi a u 54 % pacientů v akcelerované fázi CML, u nichž byl výskyt mutací hodnocen. U nilotinibu byla prokázána účinnost u pacientů nesoucích různé mutace BCR-ABL související s rezistencí na imatinib s výjimkou T315I.

Přerušeni léčby u dospělých pacientů s Ph+ CML v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem v první linii a u nichž bylo dosaženo setrvalé hluboké molekulární odpovědi

Do otevřeného, jednoramenného klinického hodnocení bylo zařazeno 215 dospělých pacientů s Ph+ CML v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem v první linii po dobu ≥ 2 roky a u nichž bylo dosaženo MR4,5 dle monitorování hladin transkriptu BCR-ABL (MolecularMD MRDx BCR-ABL test), do skupiny pokračující s léčbou nilotinibem po dalších 52 týdnů (konsolidační fáze léčby nilotinibem). Celkem 190 z 215 pacientů (88,4 %) vstoupilo do období remise bez léčby (TFR) po dosažení setrvalé hluboké molekulární odpovědi v průběhu konsolidační fáze léčby, definované podle následujících kritérií:

- hodnoty za 4 poslední čtvrtletí (aktualizováno každých 12 týdnů) byly nejméně MR4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS), udrženo po dobu jednoho roku

- poslední hodnota byla MR 4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$)
- ne více než dvě měření byla v hodnotách mezi MR4,0 a MR4,5 ($0,0032 \% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}$).

Primárním cílovým parametrem byl procentuální podíl pacientů s MMR ve 48. týdnu po začátku období TFR (pacient, který vyžadoval opětovné zahájení léčby, byl označen jako nonresponder).

Tabulka 11 Remise bez léčby po léčbě nilotinibem v první linii

Pacienti, kteří vstoupili do TFR fáze	190	
týdny od začátku TFR	48 týdnů	264 týdnů
pacienti, u nichž byla udržena MMR nebo lepší	98 (51,6 %, [95% CI: 44,2–58,9])	79 ^[2] (41,6 %, 95% CI: 34,5–48,9)
Pacienti, kteří ukončili TFR	93 ^[1]	109
kvůli ztrátě MMR	88 (46,3 %)	94 (49,5 %)
z ostatních důvodů	5	15
Pacienti, kteří opětovně zahájili léčbu po ztrátě MMR	86	91
opětovné dosažení MMR	85 (98,8 %)	90 (98,9 %)
opětovné dosažení MR4,5	76 (88,4 %)	84 (92,3 %)

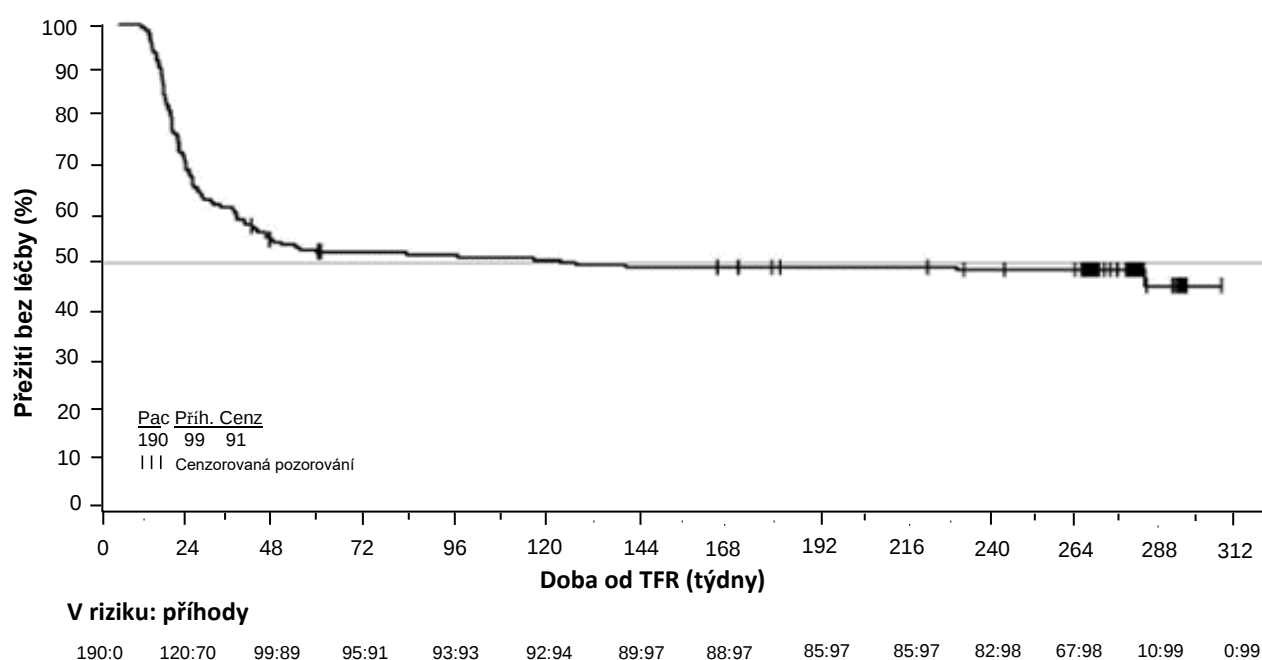
^[1] Jeden pacient neztratil MMR do 48. týdne, ale ukončil fázi TFR.

^[2] U dvou pacientů nebyl v 264. týdnu dostupný výsledek PCR, proto jejich odpověď nebyla zohledněna v analýze při ukončení sběru údajů v 264. týdnu.

Období, do kdy 50 % všech opětovně léčených pacientů znovu získalo MMR, bylo 7 týdnů, a MR4,5, bylo 12,9 týdnů. Kumulativní míra opětovného dosažení MMR ve 24. týdnu po opětovném zahájení léčby byla 97,8 % (89/91 pacientů) a opětovného dosažení MR4,5 ve 48. týdnu byla 91,2 % (83/91 pacientů).

Na základě Kaplanových-Meierových analýz byl medián doby přežití bez léčby (TFS) 120,1 týdnů (95% CI: 36,9, nelze odhadnout [NE]) (obrázek 4); u 91 ze 190 pacientů (47,9 %) k příhodě TFS nedošlo.

Obrázek 4 Kaplanův-Meierův odhad přežití bez léčby od počátku TFR (úplný soubor pro analýzu)



Přerušeni léčby u dospělých pacientů s CML v chronické fázi, u nichž bylo dosaženo setrvalé hluboké molekulární odpovědi při léčbě nilotinibem po předchozí léčbě imatinibem

Do otevřeného, jednoramenného klinického hodnocení bylo zařazeno 163 dospělých pacientů s Ph+ CML v chronické fázi, kteří užívali inhibitory tyrozinkinázy (TKI) po dobu ≥ 3 let (imatinib jako úvodní TKI léčba po dobu více než 4 týdnů bez prokazatelné MR4,5 na imatinibu v době převedení na nilotinib, následně léčba nilotinibem po dobu alespoň 2 let) a nichž bylo při léčbě nilotinibem dosaženo MR4,5 dle monitorování hladin transkriptu BCR-ABL (pomocí testu MolecularMD MRDx BCR-ABL), do skupiny pokračující s léčbou nilotinibem po dalších 52 týdnů (konsolidační fáze léčby nilotinibem). Celkem 126 ze 163 pacientů (77,3 %) vstoupilo do fáze TFR po dosažení setrvalé hluboké molekulární odpovědi v průběhu konsolidační fáze léčby, definované podle následujícího kritéria:

- hodnoty za 4 poslední čtvrtletí (aktualizováno každých 12 týdnů) nepotvrdily ztrátu MR4,5 (BCR-ABL/ABL 0,0032 % IS) v průběhu jednoho roku.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů bez potvrzené ztráty MR4,0 nebo ztráty MMR během 48 týdnů po ukončení léčby.

Tabulka 12 Remise bez léčby po léčbě nilotinibem po předchozí léčbě imatinibem

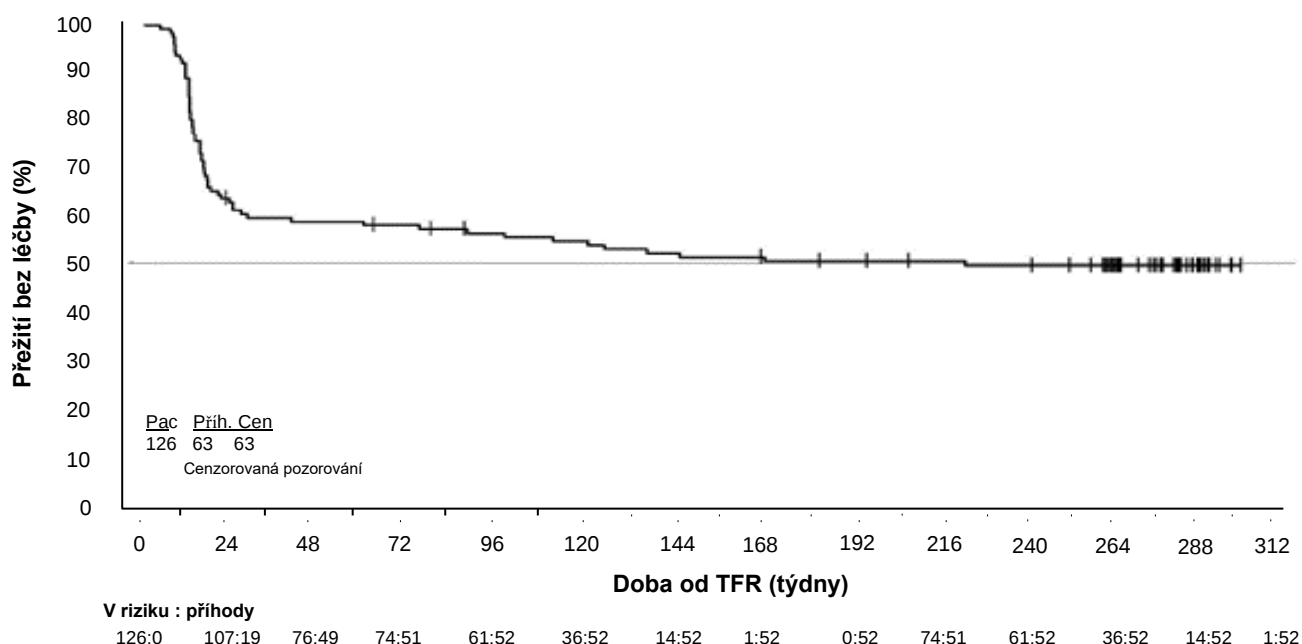
Pacienti, kteří vstoupili do fáze TFR	126	
týdny od začátku TFR	48 týdnů	264 týdnů
pacienti s MMR, nepotvrzenou ztrátou MR4,0 a bez opětovného zahájení léčby nilotinibem	73 (57,9 %, [95% CI: 48,8–66,7])	54 (42,9 % [54/126, 95% CI: 34,1–52,0])
Pacienti, kteří ukončili TFR	53	74 ^[1]
kvůli potvrzené ztrátě MR4,0 nebo ztrátě MMR	53 (42,1 %)	61 (82,4 %)
z ostatních důvodů	0	13
Pacienti s opětovným zahájením léčby po ztrátě MMR nebo potvrzené ztrátě MR4,0	51	59
opětovné dosažení MR4,0	48 (94,1 %)	56 (94,9 %)
opětovné dosažení MR4,5	47 (92,2 %)	54 (91,5 %)

^[1] Dva pacienti měli MMR (PCR hodnocení) ve 264. týdnu, ale později ukončili léčbu a neměli další PCR hodnocení.

Na základě Kaplanových-Meierových analýz byl odhadovaný medián doby léčby nilotinibem do opětovného dosažení MR4,0 11,1 týdnů (95% CI: 8,1–12,1) a MR4,5 13,1 týdnů (95% CI: 12,0–15,9). Kumulativní míra opětovného dosažení MR4 do 48. týdne po opětovném zahájení léčby byla 94,9 % (56/59 pacientů) a pro MR4,5 91,5 % (54/59 pacientů).

Na základě Kaplanova-Meierova odhadu je medián přežití bez léčby (TFS) 224 týdnů (95% CI: 39,9–NE) (obrázek 5); 63 ze 126 pacientů (50,0 %) nemělo příhodu TFS.

Obrázek 5 Kaplanův-Meierův odhad přežití bez léčby od počátku TFR fáze (úplný soubor pro analýzu)



Pediatrická populace

V hlavním pediatrickém klinickém hodnocení s nilotinibem byl nilotinib podáván celkem 58 pacientům ve věku od 2 do < 18 let (25 pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ CML v chronické fázi a 33 pacientů s Ph+ CML v chronické fázi rezistentním na imatinib/dasatinib nebo s jejich nesnášenlivostí) v dávce 230 mg/m² dvakrát denně, zaokrouhlo na nejbližší možnou dávku 50 mg (až na maximální jednorázovou dávku 400 mg). Údaje z klíčového klinického hodnocení jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13 Souhrn údajů hlavního pediatrického klinického hodnocení s nilotinibem

	Nově diagnostikovaná Ph+ CML-CP (n = 25)	Rezistence nebo nesnášenlivost Ph+ CML-CP (n = 33)
Medián doby léčby v měsících, (rozmezí hodnot)	51,9 (1,4–61,2)	60,5 (0,7–63,5)
Medián (rozmezí hodnot) reálné síly dávky (mg/m ² /den)	377,0 (149–468)	436,9 (196–493)
Relativní síla dávky (%) oproti plánované dávce 230 mg/m ² dvakrát denně		
Medián (rozmezí hodnot)	82,0 (32–102)	95,0 (43–107)
Počet pacientů s > 90 %	12 (48,0 %)	19 (57,6 %)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 %) IS ve 12 cyklech, (95% CI)	60 %, (38,7–78,9)	48,5 %, (30,8–66,5)
MMR do 12. cyklu, (95% CI)	64,0 %, (42,5–82,0)	57,6 %, (39,2–74,5)
MMR do 66. cyklu, (95% CI)	76,0 %, (54,9–90,6)	60,6 %, (42,1–77,1)
Medián doby MMR v měsících (95% CI)	5,56 (5,52–10,84)	2,79 (0,03–5,75)
Počet pacientů (%) s MR4,0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) do 66. cyklu	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)

Počet pacientů (%) s MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS) do 66. cyklu	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Potvrzená ztráta MMR u pacientů, u nichž bylo dosaženo MMR	3 z 19	Žádný z 20
Akutní mutace během léčby	Žádný	Žádný
Progrese onemocnění během léčby	1 pacient dočasně odpovídal technické definici pro progresi do AP/BC*	1 pacient progredoval do AP/BC po 10,1 měsících léčby
Celkové přežití Počet příhod Úmrtí během léčby Úmrtí během následného období sledování přežití	0 3 (12 %) Nelze odhadnout	0 1 (3 %) Nelze odhadnout

* Jeden pacient dočasně odpovídal technické definici pro progresi do AP/BC (kvůli zvýšenému počtu bazofilních granulocytů) jeden měsíc po zahájení léčby nilotinibem (s dočasným přerušением léčby na 13 dní během prvního cyklu). Pacient setrval v klinickém hodnocení, vrátil se do CP a byl v CHR a CCyR po 6 cyklech léčby nilotinibem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální koncentrace nilotinibu je dosaženo za 3 hodiny po perorálním podání. Absorpce nilotinibu po perorálním podání byla přibližně 30 %. Absolutní biologická dostupnost nilotinibu nebyla stanovena. V porovnání s perorálním roztokem (pH 1,2 až 1,3) je relativní biologická dostupnost tobolky s nilotinibem přibližně 50 %. Pokud byl zdravým dobrovolníkům podán nilotinib s jídlem, zvýšila se C_{max} nilotinibu o 112 % a plocha pod křivkou koncentrace v séru (AUC) o 82 % v porovnání s podáním nilotinibu nalačno. Po podání nilotinibu 30 minut nebo 2 hodiny po jídle se zvýšila biologická dostupnost nilotinibu o 29 %, respektive o 15 % (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Absorpce nilotinibu (relativní biologická dostupnost) může být snížena přibližně o 48 % u pacientů s totální gastrektomií a přibližně o 22 % u pacientů s částečnou gastrektomií.

Distribuce

Poměr krev/plazma nilotinibu je 0,71. Na základě *in vitro* experimentů je vazba na plazmatické bílkoviny přibližně 98 %.

Biotransformace

Hlavní metabolické cesty identifikované u zdravých subjektů jsou oxidace a hydroxylace. Nilotinib je hlavní cirkulující složkou v séru. Žádný z metabolitů nepřispívá významným způsobem k farmakologické aktivitě nilotinibu. Nilotinib je primárně metabolizován CYP3A4 s možným menším přispěním CYP2C8.

Eliminace

Po jednorázové dávce radioaktivně značeného nilotinibu zdravým subjektům bylo více než 90 % dávky vyloučeno během 7 dnů, a to převážně stolicí (94 % dávky). Nezměněný nilotinib odpovídal 69 % dávky.

Zdánlivý eliminační poločas stanovený z farmakokinetiky po opakovaném denním podávání byl přibližně 17 hodin. Variabilita farmakokinetiky mezi pacienty byla střední až vysoká.

Linearita/nelinearita

Expozice nilotinibu v rovnovážném stavu byla závislá na dávce. Při dávkách vyšších než 400 mg podávaných jednou denně byla systémová expozice méně úměrná dávce. Denní systémová expozice nilotinibu při dávkování 400 mg dvakrát denně byla v rovnovážném stavu o 35 % vyšší než při dávkování 800 mg jednou denně. Systémová expozice (AUC) nilotinibu v rovnovážném stavu při

dávce 400 mg dvakrát denně byla přibližně o 13,4 % vyšší oproti dávce 300 mg dvakrát denně. Průměrné minimální a maximální koncentrace nilotinibu po dobu 12 měsíců byly přibližně o 15,7 % a 14,8 % vyšší při dávkování 400 mg dvakrát denně v porovnání s dávkováním 300 mg dvakrát denně. Při zvýšení dávky ze 400 mg dvakrát denně na 600 mg dvakrát denně nebylo pozorováno žádné relevantní zvýšení expozice nilotinibu.

Podmínek rovnovážného stavu bylo v zásadě dosaženo do 8. dne. Zvýšení sérové expozice nilotinibu mezi první dávkou a rovnovážným stavem bylo přibližně 2násobné při dávkování jednou denně a 3,8násobné při dávkování dvakrát denně.

U pacientů, kteří nejsou schopni tvrdé tobolky spolknout, včetně pediatrických pacientů, je vhodné místo přípravku Nilotinib Zentiva **použít jiný léčivý přípravek s obsahem nilotinibu.**

Pediatrická populace

Po podání nilotinibu pediatrickým pacientům v dávce 230 mg/m² dvakrát denně, zaokrouhleno na nejbližší 50mg dávku (při maximální jednorázové dávce 400 mg), bylo zjištěno, že expozice v rovnovážném stavu a clearance nilotinibu jsou podobné dospělým pacientům léčeným dávkou 400 mg dvakrát denně (v mezích 2násobku). Farmakokinetická expozice nilotinibu po podání jednorázové nebo opakované dávky byla srovnatelná u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do < 10 let a ve věku od ≥ 10 let do < 18 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nilotinib byl hodnocen ve farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, reprodukční toxicity, fototoxicity a kancerogenity u potkanů a myší.

Farmakologické studie bezpečnosti

Nilotinib neměl účinky na CNS nebo respirační funkce. Výsledky *in vitro* studie kardiologické bezpečnosti provedené s nilotinibem na izolovaných králíčích srdcích prokázaly preklinický signál pro prodloužení intervalu QT: byla zřejmá blokáda hERG proudů a prodloužení trvání akčního potenciálu. Žádné účinky nebyly pozorovány při vyšetření EKG u psů nebo opic léčených až 39 týdnů nebo ve speciální telemetrické studii u psů.

Studie toxicity po opakovaném podání

Studie toxicity po opakovaném podávání u psů až po dobu 4 týdnů a makaků jávských po podávání až 9 měsíců ukázaly, že játra jsou primárním cílovým orgánem toxicity nilotinibu. Změny zahrnují zvýšení alaninaminotransferázy a aktivity alkalické fosfatázy a histopatologické nálezy (především hyperplazie/hypertrofie sinusoidálních buněk a Kupfferových buněk, hyperplazie žlučových a periportální fibróza). Po čtyřech týdnech rekonvalescence byly obvykle změny klinické biochemie plně reverzibilní a histologické změny částečně reverzibilní. Expozice při nejnižších hladinách dávky, při nichž byly pozorovány účinky na játra, byly nižší než expozice u člověka při dávce 800 mg/den. U myší nebo potkanů, léčených až 26 týdnů, byly pozorovány pouze malé změny na játrech. U potkanů, psů a opic bylo pozorováno převážně reverzibilní zvýšení hladin cholesterolu.

Studie genotoxicity

Studie genotoxicity na bakteriálních systémech *in vitro* a na savcích modelech *in vitro* a *in vivo* s metabolickou aktivací a bez ní nepřinesly žádný důkaz mutagenního potenciálu nilotinibu.

Studie kancerogenity

Ve 2leté studii kancerogenity u potkanů byla hlavním cílovým orgánem, kde vznikaly jiné než neoplastické léze, děloha (dilatace, vaskulární ektázie, hyperplazie endoteliálních buněk, zánět a/nebo epiteliální hyperplazie). Při podání nilotinibu v dávkách 5, 15 a 40 mg/kg/den nebyla kancerogenita prokázána. Expozice (vyjádřená pomocí AUC) při nejvyšší úrovni dávky představovaly přibližně 2- až 3násobek denní expozice nilotinibu v ustáleném stavu u člověka (na základě AUC) při dávce 800 mg/den.

Ve 26týdenní studii kancerogenity u myší (Tg.rasH2), v níž byl nilotinib podáván v dávkách 30, 100

a 300 mg/kg/den, byly pozorovány kožní papilomy/karcinomy při dávce 300 mg/kg, což představuje přibližně 30- až 40násobek expozice u člověka (na základě AUC) při maximální schválené dávce 800 mg/den (při dávkování 400 mg 2× denně). Hladina, při níž nebyl pozorován žádný účinek (No-Observed-Effect-Levels) na kožní neoplastické léze, byla 100 mg/kg/den, což představuje přibližně 10- až 20násobek expozice u člověka při maximální schválené dávce 800 mg/den (při dávkování 400 mg 2× denně). Hlavními cílovými orgány non-neoplastických lézí byly: kůže (epidermální hyperplazie), rostoucí zuby (degenerace/atrofie skloviny horních řezáků a zánět dásní/odontogenního epitelu řezáků) a thymus (zvýšená incidence a/nebo závažnost poklesu lymfocytů).

Studie reprodukční toxicity a fertility

Nilotinib neindukoval teratogenitu, ale v dávkách toxických pro matku byl embryo- a fetotoxický. Zvýšení postimplantační ztráty bylo pozorováno jak ve studii fertility, která zahrnovala léčbu samců i samic, tak ve studii embryotoxicity, která zahrnovala léčbu samic. Embryoletalita a účinky na plod (především snížení tělesné hmotnosti plodu, předčasný srůst obličejových kostí (fúze maxily a os zygomaticum), viscerální a skeletální změny) u potkanů a zvýšení resorpce plodů a změny na skeletu u králíků byly přítomny ve studiích embryotoxicity. Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů expozice nilotinibu u matek způsobila snížení tělesné hmotnosti u mláďat spojené se změnami fyzických vývojových parametrů, stejně jako snížení ukazatelů páření a fertility u potomků. Expozice nilotinibu u samic, při hladině bez nežádoucích účinků (No-Observed-Adverse-Effect-Levels), byla obvykle nižší nebo stejná jako u člověka při dávce 800 mg/den.

U samců a samic potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na počet/motilitu spermií nebo na fertilitu až po nejvyšší testované dávce, přibližně pětinašobek doporučené dávky pro člověka.

Studie na juvenilních zvířatech

Ve studii zaměřené na sledování vývoje v juvenilním období byl podáván nilotinib perorální sondou juvenilním potkanům od prvního týdne po narození do časně dospělosti (70. den po narození) v dávkách 2, 6 a 20 mg/kg/den. Vedle standardních parametrů studie bylo provedeno hodnocení vývojových mezníků, účinků na CNS, páření a fertilitu. Na základě snížení tělesné hmotnosti obou pohlaví a zpoždění separace prepucia u samců (které může být spojeno se snížením tělesné hmotnosti) byla stanovena výše dávky bez pozorovatelného efektu u juvenilních potkanů na 6 mg/kg/den. Juvenilní zvířata nevykazovala zvýšenou citlivost na nilotinib při porovnání s dospělými. Navíc byl profil toxicity u juvenilních potkanů srovnatelný s profilem toxicity zjištěným u dospělých potkanů.

Studie fototoxicity

Bylo zjištěno, že nilotinib absorbuje světlo v pásmu UV-B a UV-A a je distribuován do kůže a má tedy fototoxický potenciál *in vitro*. Tento účinek nebyl pozorován *in vivo*. Proto se riziko, že nilotinib u pacientů vyvolá fotosenzibilizaci, považuje ze velmi nízké.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Nilotinib Zentiva 150 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Monohydrát laktózy
Krospovidon typ A (E 1202)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 470b)

Tobolka

Hypromelóza (E 464)
Karagenan (E 407)
Chlorid draselný (E 508)
Erythrosin (E 127)

Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)
Čištěná voda

Černý potiskový inkoust

Šelak (E 904)
Propylenglykol (E 1520)
Hydroxid draselný (E 525)
Černý oxid železitý (E 172)

Nilotinib Zentiva 200 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Monohydrát laktózy
Krospovidon typ A (E 1202)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 470b)

Tobolka

Hypromelóza (E 464)
Karagenan (E 407)
Chlorid draselný (E 508)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)
Čištěná voda

Černý potiskový inkoust

Šelak (E 904)
Propylenglykol (E 1520)
Hydroxid draselný (E 525)
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Nilotinib Zentiva je dostupný v následujících velikostech balení:

Balení obsahující 28 nebo 112 tvrdých tobolek v PVC/PE/PVdC-Al nebo OPA/Al/PVC-Al blistrech. Vícečetná balení obsahující 112 tvrdých tobolek (4 balení po 28) nebo 120 tvrdých tobolek (3 balení po 40) v PVC/PE/PVdC-Al nebo OPA/Al/PVC-Al blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Nilotinib Zentiva 150 mg tvrdé tobolky: 44/145/23-C

Nilotinib Zentiva 200 mg tvrdé tobolky: 44/146/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 7. 2024

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 8. 2024