

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Viatris 150 mg  
Nilotinib Viatris 200 mg  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Nilotinib Viatris 150 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje dihydrát nilotiníbiu-chloridu zodpovedajúci 150 mg nilotinibu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 104 mg laktózy.

Nilotinib Viatris 200 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje dihydrát nilotiníbiu-chloridu zodpovedajúci 200 mg nilotinibu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 139 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Nilotinib Viatris 150 mg tvrdé kapsuly

Biely až žltkastý prášok v červených nepriehľadných tvrdých HPMC kapsulách, veľkosti 1 (približná dĺžka 19,3 mm), s čiernou horizontálnou potlačou „150 mg“ na tele kapsuly.

Nilotinib Viatris 200 mg tvrdé kapsuly

Biely až žltkastý prášok v svetložltých nepriehľadných tvrdých HPMC kapsulách, veľkosti 0 (približná dĺžka 21,4 mm), s čiernou horizontálnou potlačou „200 mg“ na tele kapsuly.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Nilotinib Viatris je indikovaný na terapiu:

- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou chronickou myelocytovou leukémiou (CML) s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze,
- dospelých pacientov s chronickou fázou a akcelerovanou fázou CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia s rezistenciou alebo intoleranciou na predchádzajúcu liečbu vrátane imatinibu. Údaje o účinnosti u pacientov s CML v blastickej kríze nie sú dostupné,
- pediatrických pacientov s chronickou fázou CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia s rezistenciou alebo intoleranciou na predchádzajúcu liečbu vrátane imatinibu.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu má začať lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe pacientov s CML.

### Dávkovanie

Terapia má pokračovať dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa neobjaví neprijateľná toxicita.

Ak sa vynechá dávka, pacient nemá užiť ďalšiu dávku, ale má užiť zvyčajnú predpísanú ďalšiu dávku.

### Dávkovanie pre dospelých pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia

Odporúčaná dávka je:

- 300 mg dvakrát denne u novodiagnostikovaných pacientov s CML v chronickej fáze,
- 400 mg dvakrát denne u pacientov s chronickou alebo akcelerovanou fázou CML s rezistenciou alebo intoleranciou na predchádzajúcu liečbu.

### Dávkovanie pre pediatrických pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia

Dávkovanie u pediatrických pacientov je individuálne a je založené na ploche povrchu tela (mg/m<sup>2</sup>). Odporúčaná dávka nilotinibu je 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne, zaokrúhlená na najbližšiu 50 mg dávku (na maximálnu jednotlivú dávku 400 mg) (pozri Tabuľku 1). Rôzne sily Nilotinibu Viatrix tvrdých kapsúl je možné kombinovať na dosiahnutie požadovanej dávky.

Nie sú žiadne skúsenosti s liečbou pediatrických pacientov mladších ako 2 roky. Nie sú žiadne údaje o novodiagnostikovaných pediatrických pacientoch mladších ako 10 rokov a obmedzené údaje u pediatrických pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou na imatinib mladších ako 6 rokov.

**Tabuľka 1 Pediatrická dávkovacia schéma nilotinibu 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne**

Plocha povrchu tela	Dávka v mg (dvakrát denne)
Do 0,32 m <sup>2</sup>	50 mg
0,33 – 0,54 m <sup>2</sup>	100 mg
0,55 – 0,76 m <sup>2</sup>	150 mg
0,77 – 0,97 m <sup>2</sup>	200 mg
0,98 – 1,19 m <sup>2</sup>	250 mg
1,20 – 1,41 m <sup>2</sup>	300 mg
1,42 – 1,63 m <sup>2</sup>	350 mg
≥1,64 m <sup>2</sup>	400 mg

### Dospelí pacienti s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze, ktorí dostávali nilotinib ako liečbu prvej voľby, a ktorí dosiahli trvalú hlbokú molekulárnu odpoveď (MR4.5)

U vhodných dospelých pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+) v chronickej fáze, ktorí boli liečení nilotinibom v dávke 300 mg dvakrát denne počas minimálne 3 rokov, sa môže zväziť prerušenie liečby, ak hlboká molekulárna odpoveď pretrváva minimálne jeden rok bezprostredne pred prerušením liečby. Ukončenie liečby nilotinibom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s CML (pozri časti 4.4 a 5.1).

Vhodní pacienti, ktorí prerušia liečbu nilotinibom, musia mať hladiny transkriptov BCR-ABL a kompletný krvný obraz s diferenciálom monitorované jedenkrát mesačne počas jedného roka, potom každých 6 týždňov počas druhého roka a potom každých 12 týždňov. Monitorovanie hladín transkriptov BCR-ABL sa musí vykonávať kvantitatívnym diagnostickým testom validovaným na meranie hladín molekulárnej odpovede na Medzinárodnej škále (*International Scale, IS*) s citlivosťou aspoň MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS).

Pre pacientov, ktorí stratili MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS), ale nie MMR

(MMR=BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  IS) počas fázy bez liečby, sa majú hladiny transkriptov BCR-ABL monitorovať každé 2 týždne, kým sa hladiny BCR-ABL nevrátia do rozsahu medzi MR4 a MR4,5. Pacienti, ktorí si udržia hladiny BCR-ABL medzi MMR a MR4 počas minimálne 4 po sebe nasledujúcich meraniach, sa môžu vrátiť k pôvodnému plánu monitorovania.

Pacienti, ktorí stratili MMR, musia znovu začať liečbu do 4 týždňov, keď je známe, že došlo k strate remisie. Liečba nilotinibom sa má znovu začať dávkou 300 mg dvakrát denne alebo zníženou dávkou 400 mg jedenkrát denne, ak sa u pacienta pred prerušením liečby znížila dávka. U pacientov, ktorí znovu začnú liečbu nilotinibom, sa majú hladiny transkriptov BCR-ABL monitorovať jedenkrát mesačne, kým sa znovu neobnoví MMR, a potom každých 12 týždňov (pozri časť 4.4).

Dospelí pacienti s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze, ktorí dosiahli trvalú hlbokú molekulárnu odpoveď (MR 4,5) na nilotinib po predchádzajúcej liečbe imatinibom  
Prerušenie liečby sa môže zväziť u vhodných dospelých pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+) v chronickej fáze, ktorí boli liečení nilotinibom minimálne 3 roky, ak hlboká molekulárna odpoveď pretrváva minimálne jeden rok bezprostredne pred prerušením liečby. Ukončenie liečby nilotinibom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s CML (pozri časti 4.4 a 5.1).

Vhodní pacienti, ktorí prerušia liečbu nilotinibom, musia mať hladiny transkriptov BCR-ABL a kompletný krvný obraz s diferenciálom monitorované jedenkrát mesačne počas jedného roka, potom každých 6 týždňov počas druhého roka a potom každých 12 týždňov. Monitorovanie hladín transkriptov BCR-ABL sa musí vykonávať kvantitatívnym diagnostickým testom validovaným na meranie hladín molekulárnej odpovede na Medzinárodnej škále (IS) s citlivosťou aspoň MR4,5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032\%$  IS).

Pacienti s potvrdenou stratou MR4 (MR4= BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01\%$  IS) počas fázy bez liečby (dve po sebe nasledujúce merania oddelené najmenej 4 týždňami ukazujúce stratu MR4) alebo stratou veľkej molekulárnej odpovede (MMR=BCR -ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  IS) musia znovu začať liečbu do 4 týždňov, keď je známe, že došlo k strate remisie. Liečba nilotinibom sa má znovu začať dávkou 300 mg alebo 400 mg dvakrát denne. U pacientov, ktorí znovu začnú liečbu nilotinibom, sa majú hladiny transkriptov BCR-ABL monitorovať jedenkrát mesačne, kým sa neobnoví predchádzajúca veľká molekulárna odpoveď alebo hladina MR4, a potom každých 12 týždňov (pozri časť 4.4).

#### Prispôsobenie alebo úprava dávky

Nilotinib môže byť potrebné dočasne vysadiť a/alebo znížiť dávku pre hematologickú toxicitu (neutropénia, trombocytopenia), ktorá nesúvisí so základnou leukémiou (pozri Tabuľku 2).

**Tabuľka 2 Úprava dávky pri neutropénii a trombocytopénii**

Dospelí pacienti s novodiagnostikovanou chronickou fázou CML pri dávke 300 mg dvakrát denne a s CML rezistentnou alebo intolerantnou na imatinib v chronickej fáze pri dávke 400 mg dvakrát denne	ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Liečba nilotinibom sa musí prerušiť a musí sa monitorovať krvný obraz.</li> <li>Liečba sa musí obnoviť do 2 týždňov predchádzajúcou dávkou, ak je ANC <math>&gt; 1,0 \times 10^9/l</math> a/alebo trombocyty <math>&gt; 50 \times 10^9/l</math>.</li> <li>Ak krvný obraz zostane nízky, môže byť potrebné zníženie dávky na 400 mg jedenkrát denne.</li> </ol>
Dospelí pacienti s CML rezistentnou alebo intolerantnou na imatinib v akcelerovanej fáze pri dávke 400 mg dvakrát denne	ANC* $< 0,5 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Liečba nilotinibom sa musí prerušiť a musí sa monitorovať krvný obraz.</li> <li>Liečba sa musí obnoviť do 2 týždňov predchádzajúcou dávkou, ak je ANC <math>&gt; 1,0 \times 10^9/l</math> a/alebo trombocyty <math>&gt; 20 \times 10^9/l</math>.</li> <li>Ak krvný obraz zostane nízky, môže byť potrebné zníženie dávky na 400 mg</li> </ol>

		jedenkrát denne.
Pediatrickí pacienti s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze pri dávke 230 mg/m <sup>2</sup> dvakrát denne a s CML rezistentnou alebo intolerantnou na imatinib v chronickej fáze pri dávke 230 mg/m <sup>2</sup> dvakrát denne	ANC* <1,0 × 10 <sup>9</sup> /l a/alebo počet trombocytov <50 × 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>Liečba nilotinibom sa musí prerušiť a musí sa monitorovať krvný obraz.</li> <li>Liečba sa musí obnoviť do 2 týždňov predchádzajúcou dávkou, ak je ANC &gt; 1,5 × 10<sup>9</sup>/l a/alebo trombocyty &gt; 75 × 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>Ak krvný obraz zostane nízky, môže byť potrebné zníženie dávky na 230 mg/m<sup>2</sup> raz denne.</li> <li>Ak sa udalosť vyskytne po znížení dávky, zvážiť ukončenie liečby.</li> </ol>

\*ANC = absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil count*)

Ak sa vyvinie klinicky významná stredne závažná alebo závažná nehematologická toxicita, podávanie sa má prerušiť a pacienti majú byť podľa toho monitorovaní a liečení. Ak bola predchádzajúca dávka 300 mg dvakrát denne u dospelých novodiagnostikovaných pacientov s CML v chronickej fáze alebo 400 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s CML rezistentnou alebo intolerantnou na imatinib v chronickej alebo akcelerovanej fáze, alebo 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne u pediatrických pacientov, dávkovanie môže byť obnovené na 400 mg jedenkrát denne u dospelých pacientov a na 230 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne u pediatrických pacientov po vymiznutí toxicity. Ak bola predchádzajúca dávka 400 mg jedenkrát denne u dospelých pacientov alebo 230 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne u pediatrických pacientov, liečba sa má prerušiť. Ak je to klinicky vhodné, opätovné zvýšenie dávky na počiatočnú dávku 300 mg dvakrát denne u dospelých novodiagnostikovaných pacientov s CML v chronickej fáze alebo na 400 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s CML rezistentnou alebo intolerantnou na imatinib v chronickej alebo akcelerovanej fáze alebo na 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne u pediatrických pacientov.

Zvýšená sérová lipáza: V prípade zvýšenia sérovej lipázy 3.-4. stupňa sa majú dávky u dospelých pacientov znížiť na 400 mg jedenkrát denne alebo sa má dávka prerušiť. U pediatrických pacientov sa musí liečba prerušiť, kým sa udalosť nevráti na stupeň ≤1. Následne, ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne, liečba môže pokračovať dávkou 230 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne. Ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne, liečba sa má prerušiť. Hladiny sérovej lipázy sa majú stanovovať mesačne alebo podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4).

Zvýšený bilirubín a pečeňové transaminázy: V prípade zvýšenia bilirubínu a pečeňových transamináz 3.-4. stupňa u dospelých pacientov sa má dávka znížiť na 400 mg jedenkrát denne alebo sa má podávanie prerušiť. V prípade zvýšenia bilirubínu na stupeň ≥ 2 alebo zvýšenie pečeňových transamináz na stupeň ≥ 3 u pediatrických pacientov sa musí liečba prerušiť, kým sa hladiny nevrátia na stupeň ≤ 1. Potom, ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne, liečba môže pokračovať dávkou 230 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne. Ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne a zotavenie na stupeň ≤1 trvá dlhšie ako 28 dní, liečba sa má prerušiť. Hladiny bilirubínu a pečeňových transamináz sa majú stanovovať mesačne alebo podľa klinickej indikácie.

### Osobitné populácie

#### *Starší*

Približne 12 % jedincov v III. fáze klinických štúdií u pacientov s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze a približne 30 % jedincov v II. fáze štúdií u pacientov s CML rezistentnou alebo intolerantnou na imatinib v chronickej fáze a akcelerovanej fáze malo 65 rokov alebo viac. Nepozorovali sa žiadne veľké rozdiely v bezpečnosti a účinnosti u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s dospelými vo veku 18 až 65 rokov.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Klinické štúdie sa neuskutočnili u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Keďže nilotinib a jeho metabolity sa nevylučujú obličkami, pokles celkového telesného klirensu sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nepredpokladá.

#### *Porucha funkcie pečene*

Porucha funkcie pečene má mierny vplyv na farmakokinetiku nilotinibu. Úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s poruchou funkcie pečene sa však majú liečiť s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy srdca*

Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s nekontrolovaným alebo významným srdcovým ochorením (napr. nedávny infarkt myokardu, kongestívne zlyhanie srdca, nestabilná angína pectoris alebo klinicky významná bradykardia). U pacientov s relevantnými srdcovými poruchami je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Pri liečbe nilotinibom bolo hlásené zvýšenie hladín celkového cholesterolu v sére (pozri časť 4.4). Lipidové profily sa majú stanoviť pred začatím liečby nilotinibom, vyhodnotiť v 3. a 6. mesiaci po začatí liečby a najmenej raz ročne počas dlhodobej liečby.

Pri liečbe nilotinibom bolo hlásené zvýšenie hladín glukózy v krvi (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby nilotinibom sa majú stanoviť hladiny glukózy v krvi a počas liečby sa majú monitorovať.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť nilotinibu bola stanovená u detí s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze vo veku od 2 do menej ako 18 rokov (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2). Nie sú žiadne skúsenosti u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky alebo u pediatrických pacientov s CML pozitívnym chromozómom Philadelphia v akcelerovanej fáze alebo blastickej kríze. Nie sú žiadne údaje o novodiagnostikovaných pediatrických pacientoch mladších ako 10 rokov a obmedzené údaje u pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov s rezistenciou alebo intoleranciou na imatinib.

#### Spôsob podávania

Nilotinib Viatris sa má užívať dvakrát denne s odstupom približne 12 hodín a nesmie sa užívať s jedlom. Tvrdé kapsuly sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou. 2 hodiny pred užitím dávky a najmenej jednu hodinu po užití dávky sa nemá konzumovať žiadne jedlo.

U pacientov s problémami s prehĺtaním vrátane pediatrických pacientov, ktorí nie sú schopní prehltáť tvrdé kapsuly, **sa majú namiesto Nilotinibu Viatris použiť iné lieky s nilotinibom.**

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Myelosupresia

Liečba nilotinibom je spojená s trombocytopéniou, neutropéniou a anémiou (všeobecné kritériá toxicity stupňa 3 a 4 podľa National Cancer Institute). Výskyt je častejší u pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou na imatinib, najmä u pacientov s akcelerovanou fázou CML. Kompletný krvný obraz sa má vykonávať každé dva týždne počas prvých 2 mesiacov a potom každý mesiac alebo podľa klinickej indikácie. Myelosupresia bola vo všeobecnosti reverzibilná a zvyčajne zvládnuteľná dočasným vysadením nilotinibu alebo znížením dávky (pozri časť 4.2).

#### Predĺženie QT intervalu

Ukázalo sa, že nilotinib predlžuje u dospelých a pediatrických pacientov repolarizáciu srdcových komôr, čo sa stanovilo prostredníctvom QT intervalu na povrchovom EKG v závislosti od koncentrácie.

V klinickej štúdií fázy III u pacientov s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze, ktorí dostávali 300 mg nilotinibu dvakrát denne, bola zmena stredného časovo spriemerovaného intervalu QTcF v rovnovážnom stave oproti východiskovej hodnote 6 ms. Žiadny pacient nemal QTcF > 480 ms. Neboli pozorované žiadne epizódy *torsade de pointes*.

V klinickej štúdií fázy II u pacientov s CML s rezistenciou a intoleranciou na imatinib v chronickej a akcelerovanej fáze, ktorí dostávali 400 mg nilotinibu dvakrát denne, bola zmena stredného časovo spriemerovaného intervalu QTcF v rovnovážnom stave oproti východiskovej hodnote 5 a 8 ms. QTcF > 500 ms sa pozoroval u < 1 % týchto pacientov. V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne epizódy *torsade de pointes*.

V klinickej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi pri expozíciách, ktoré boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u pacientov, bola stredná časová priemerná zmena QTcF po odpočítaní placebo od východiskovej hodnoty 7 ms (CI ± 4 ms). Žiadny účastník nemal QTcF > 450 ms. Okrem toho sa počas vykonávania štúdie nepozorovali žiadne klinicky významné arytmie. Najmä neboli pozorované žiadne epizódy *torsade de pointes* (prechodné alebo trvalé).

K významnému predĺženiu QT intervalu môže dôjsť, keď sa nilotinib nevhodne užíva so silnými inhibítormi CYP3A4 a/alebo liekmi so známym potenciálom predlžovať QT interval a/alebo s jedlom (pozri časť 4.5). Prítomnosť hypokaliémie a hypomagneziémie môže tento účinok ešte zosilniť. Predĺženie QT intervalu môže vystaviť pacientov riziku úmrtia.

Nilotinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú alebo u ktorých existuje významné riziko rozvoja predĺženia QTc, ako sú pacienti:

- s vrodeným výrazným predĺžením QT intervalu,
- s nekontrolovaným alebo významným srdcovým ochorením vrátane nedávneho infarktu myokardu, kongestívneho zlyhania srdca, nestabilnej angíny pectoris alebo klinicky významnej bradykardie.
- užívajúci antiarytmiká alebo iné látky, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu.

Odporúča sa dôkladné sledovanie účinku na QTc interval a vykonať východiskové EKG vyšetrenie pred začatím liečby nilotinibom, a ak je to klinicky indikované. Hypokaliémia alebo hypomagneziémia sa musia pred podaním nilotinibu upraviť a počas liečby sa majú pravidelne monitorovať.

### Náhle úmrtie

Menej časté prípady (0,1 až 1 %) náhlych úmrtí boli hlásené u pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou na imatinib v chronickej fáze alebo akcelerovanej fáze s anamnézou srdcového ochorenia alebo významných srdcových rizikových faktorov. Okrem základnej malignity boli často prítomné aj sprievodné ochorenia, ako aj súbežne podávané lieky. Abnormality komorovej repolarizácie mohli byť prispievajúcimi faktormi. V klinickej štúdií fázy III u novodiagnostikovaných pacientov s CML v chronickej fáze neboli hlásené žiadne prípady náhlej smrti.

### Retencia tekutín a edém

U novodiagnostikovaných pacientov s CML sa v klinickej štúdií fázy III menej často (0,1 až 1 %) pozorovali ťažké formy s liekom súvisiacej retencie tekutín ako pleurálny výpotok, pľúcny edém a perikardiálny výpotok. Podobné udalosti boli pozorované v hláseniach po uvedení lieku na trh. Neočakávaný rýchly nárast telesnej hmotnosti by sa mal starostlivo preskúmať. Ak sa počas liečby nilotinibom objavia príznaky závažnej retencie tekutín, má sa vyhodnotiť etiológia a pacienti sa majú podľa toho liečiť (pozri časť 4.2 pre pokyny na zvládnutie nehematologických toxicít).

### Kardiovaskulárne príhody

Kardiovaskulárne príhody boli hlásené v randomizovanej štúdií fázy III u novodiagnostikovaných pacientov s CML a pozorované v hláseniach po uvedení lieku na trh. V tejto klinickej štúdií

s mediánom trvania liečby 60,5 mesiacov sa vyskytli kardiovaskulárne príhody 3. až 4. stupňa vrátane periférnej arteriálnej okluzívnej choroby (1,4 % a 1,1 % pri 300 mg a 400 mg nilotinibu dvakrát denne), ischemickej choroby srdca (2,2 % a 6,1 % pri dávke 300 mg a 400 mg nilotinibu dvakrát denne) a ischemické cerebrovaskulárne príhody (1,1 % a 2,2 % pri dávke 300 mg a 400 mg nilotinibu dvakrát denne). Pacientov treba upozorniť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú akútne prejavy alebo príznaky kardiovaskulárnych príhod. Kardiovaskulárny stav pacientov sa má vyhodnotiť a kardiovaskulárne rizikové faktory monitorovať a aktívne riadiť počas liečby nilotinibom podľa štandardných smerníc.

Na kontrolu kardiovaskulárnych rizikových faktorov sa má predpísať vhodná liečba (pozri časť 4.2 pre pokyny na zvládanie nehematologických toxicít).

### Reaktivácia hepatitídy B

K reaktivácii hepatitídy B u pacientov, ktorí sú chronickými prenášačmi tohto vírusu, došlo po tom, čo títo pacienti užívali inhibítory tyrozínkinázy BCR-ABL. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie.

Pred začatím liečby nilotinibom majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym sérologickým testom na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) a u pacientov, ktorí majú počas liečby pozitívny test na infekciu HBV, je potrebné poradiť sa s odborníkmi na ochorenie pečene a liečbu hepatitídy B. Prenášači vírusu HBV, ktorí potrebujú liečbu nilotinibom, majú byť pozorne sledovaní na prejavy a symptómy aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

### Špeciálne monitorovanie dospelých pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze, ktorí dosiahli trvalú hlbokú molekulárnu odpoveď.

#### Vhodnosť na ukončenie liečby

Pacienti, u ktorých sa potvrdila expresia typických BCR-ABL transkriptov, e13a2/b2a2 alebo e14a2/b3a2, sa môžu považovať za vhodných na ukončenie liečby. Pacienti musia mať typické BCR-ABL transkripty, aby bolo možné kvantifikovať BCR-ABL, zhodnotiť hĺbku molekulárnej odpovede a určiť možnú stratu molekulárnej remisie po prerušení liečby nilotinibom.

#### Monitorovanie pacientov, ktorí ukončili liečbu

U pacientov vhodných na ukončenie liečby sa musí vykonávať časté monitorovanie hladín BCR-ABL transkriptov spolu s kvantitatívnym diagnostickým testom validovaným na meranie hladín molekulárnej odpovede s citlivosťou aspoň MR4,5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032\%$  IS). Hladiny BCR-ABL transkriptov sa musia vyhodnotiť pred a počas ukončenia liečby (pozri časti 4.2 a 5.1).

Strata veľkej molekulárnej odpovede (MMR=BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  IS) u pacientov s CML, ktorí dostávali nilotinib ako liečbu prvej alebo druhej línie, alebo potvrdená strata MR4 (dve po sebe idúce merania s odstupom najmenej 4 týždne ukazujúce stratu MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01\%$  IS)) u pacientov s CML, ktorí dostávali nilotinib ako liečbu druhej línie, bude impulzom pre opätovné začatie liečby v priebehu 4 týždňov od doby, odkedy je známe, že došlo k strate remisie. Molekulárny relaps sa môže vyskytnúť počas fázy bez liečby a údaje o dlhodobých výsledkoch zatiaľ nie sú k dispozícii. Je preto kľúčové vykonávať časté monitorovanie hladín BCR-ABL transkriptov a kompletného krvného obrazu s diferenciálom, aby sa zistila možná strata remisie (pozri časť 4.2). U pacientov, ktorí nedosiahnu MMR po troch mesiacoch od opätovného začatia liečby, by sa malo vykonať testovanie na mutácie kinázovej domény BCR-ABL.

### Laboratórne testy a monitorovanie

#### Lipidy v krvi

V štúdií fázy III u novodiagnostikovaných pacientov s CML vykazovalo 1,1% pacientov liečených 400 mg nilotinibu dvakrát denne zvýšenie celkového cholesterolu 3.-4. v skupine s dávkou 300 mg dvakrát denne sa však nepozorovalo žiadne zvýšenie stupňa 3-4 (pozri časť 4.8). Odporúča sa, aby sa lipidové profily stanovili pred začatím liečby nilotinibom, vyhodnotili sa v 3. a 6. mesiaci po začatí

liečby a aspoň raz ročne počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.2). Ak je potrebné podávanie inhibítora HMG-CoA reduktázy (liek znižujúci hladinu lipidov), pred začatím liečby si prečítajte časť 4.5, pretože niektoré inhibítory HMG-CoA reduktázy sa tiež metabolizujú prostredníctvom CYP3A4.

#### Glukóza v krvi

V štúdií fázy III u pacientov s novodiagnostikovanou CML vykazovalo 6,9% pacientov liečených 400 mg nilotinibu dvakrát denne a 7,2% pacientov liečených 300 mg nilotinibu dvakrát denne zvýšenie hladiny glukózy v krvi 3. – 4. stupňa. Odporúča sa stanoviť hladiny glukózy pred začatím liečby nilotinibom a monitorovať ich počas liečby, ako je to klinicky indikované (pozri časť 4.2). Ak výsledky testov vyžadujú liečbu, lekári sa majú riadiť miestnymi normami pre prax a smernicami pre liečbu.

#### Interakcie s inými liekmi

Je potrebné vyhnúť sa podávaniu nilotinibu s látkami, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4 (vrátane, ale nie výlučne, ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, klaritromycínu, telitromycínu, ritonaviru). Ak je potrebná liečba ktorýmkoľvek z uvedených liečiv, odporúča sa podľa možnosti, liečbu nilotinibom prerušiť (pozri časť 4.5). Ak prechodné prerušenie liečby nie je možné, je indikované dôkladné monitorovanie pacienta na predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.2).

Súbežné užívanie nilotinibu s liečivami, ktoré sú silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, rifampicín, karbamazepín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný), pravdepodobne zníži expozíciu nilotinibu v klinicky významnej miere. Preto sa má u pacientov užívajúcich nilotinib zvolať súbežné podávanie alternatívnych terapeutických látok s menším potenciálom indukcie CYP3A4 (pozri časť 4.5).

#### Vplyv jedla

Jedlo zvyšuje biologickú dostupnosť nilotinibu. Nilotinib Viatrix sa nesmie užívať spolu s jedlom (pozri časti 4.2 a 4.5) a má sa užiť 2 hodiny po jedle. Minimálne jednu hodinu po užití dávky sa nemá konzumovať žiadne jedlo. Je potrebné vyhnúť sa grapefruitovej šťave a iným potravinám, o ktorých je známe, že inhibujú CYP3A4.

Pre pacientov s problémami s prehĺtaním vrátane pediatrických pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tvrdé kapsuly, sa majú namiesto Nilotinibu Viatrix **použiť iné lieky s nilotinibom**.

#### Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene má mierny vplyv na farmakokinetiku nilotinibu. Jednorazové podanie 200 mg nilotinibu malo za následok zvýšenie AUC o 35%, 35% a 19% u jedincov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s kontrolnou skupinou jedincov s normálnou funkciou pečene. Predpokladaná  $C_{max}$  nilotinibu v rovnovážnom stave vykázala zvýšenie o 29%, 18% a 22%. Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti so zvýšením alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo aspartátaminotransferázy (AST) na >2,5-násobok (alebo na >5-násobok, ak súviselo s ochorením) hornej hranice normálneho rozmedzia a/alebo celkového bilirubínu na >1,5-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia. Metabolizmus nilotinibu prebieha prevažne v pečeni. Pacienti s poruchou funkcie pečene môžu mať preto zvýšenú expozíciu nilotinibu a pri ich liečbe je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

#### Sérová lipáza

Pozorovalo sa zvýšenie sérovej lipázy. U pacientov s predchádzajúcou anamnézou pankreatitídy sa odporúča opatrnosť. V prípade, že je zvýšenie lipázy sprevádzané abdominálnymi príznakmi, liečba nilotinibom sa má prerušiť a majú sa zvážiť vhodné diagnostické opatrenia na vylúčenie pankreatitídy.



### Totálna gastrektómia

Biologická dostupnosť nilotinibu môže byť znížená u pacientov s totálnou gastrektómiou (pozri časť 5.2). Je potrebné zvážiť častejšie sledovanie týchto pacientov.

### Syndróm z rozpadu nádoru

Vzhľadom na možný výskyt syndrómu z rozpadu nádoru (TLS) sa pred začatím liečby nilotinibom odporúča úprava klinicky významnej dehydratácie a liečba vysokých hladín kyseliny močovej (pozri časť 4.8).

### Pediatrická populácia

Laboratórne abnormality mierneho až stredného prechodného zvýšenia aminotransferáz a celkového bilirubínu sa pozorovali u detí s vyššou frekvenciou ako u dospelých, čo poukazuje na vyššie riziko hepatotoxicity v pediatrickej populácii (pozri časť 4.8). Funkcia pečene (hladiny bilirubínu a pečeňových aminotransferáz) sa má monitorovať jedenkrát mesačne alebo podľa klinickej indikácie. Zvýšenie bilirubínu a pečeňových aminotransferáz sa má manažovať dočasným vysadením nilotinibu, znížením dávky a/alebo ukončením podávania nilotinibu (pozri časť 4.2). V štúdií s pediatrickou populáciou s CML bolo u pacientov liečených nilotinibom zdokumentované spomalenie rastu (pozri časť 4.8). Odporúča sa dôsledné sledovanie rastu u pediatrických pacientov liečených nilotinibom.

### Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Nilotinib sa môže podávať v kombinácii s hematopoetickými rastovými faktormi, ako sú erytropoetín alebo faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF), ak je to klinicky indikované. Môže sa podávať s hydroxymočovinou (hydroxykarbamidom) alebo anagrelidom, ak je to klinicky indikované.

Nilotinib sa metabolizuje hlavne v pečeni, pričom sa predpokladá, že hlavný podiel pri oxidačnom metabolizme zohráva CYP3A4. Nilotinib je tiež substrátom pre efluxnú pumpu viacerých liečiv, P-glykoproteín (P-gp). Preto môže byť absorpcia a následná eliminácia systémovo absorbovaného nilotinibu ovplyvnená látkami, ktoré ovplyvňujú CYP3A4 a/alebo P-gp.

### Látky, ktoré môžu zvýšiť sérovú koncentráciu nilotinibu

Súbežné podávanie nilotinibu s imatinibom (substrát a moderátor P-gp a CYP3A4) malo mierny inhibičný účinok na CYP3A4 a/alebo P-gp. AUC imatinibu sa zvýšila o 18% až 39% a AUC nilotinibu sa zvýšila o 18% až 40%. Tieto zmeny pravdepodobne nebudú klinicky významné.

Expozícia nilotinibu sa u zdravých jedincov zvýšila 3-násobne pri súbežnom podávaní so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom. Preto sa treba vyhnúť súbežnej liečbe silnými inhibítormi CYP3A4, vrátane ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, ritonaviru, klaritromycínu a telitromycínu (pozri časť 4.4). Zvýšenú expozíciu nilotinibu možno očakávať aj pri stredne silných inhibítormi CYP3A4. Majú sa zvážiť alternatívne súbežne podávané lieky so žiadnou alebo minimálnou inhibíciou CYP3A4.

### Látky, ktoré môžu znížiť sérovú koncentráciu nilotinibu

Rifampicín, silný induktor CYP3A4, znižuje  $C_{max}$  nilotinibu o 64% a znižuje AUC nilotinibu o 80%. Rifampicín a nilotinib sa nemajú užívať súbežne.

Súbežné podávanie iných liečiv, ktoré indukujú CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný), pravdepodobne zníži expozíciu nilotinibu v klinicky významnej miere. U pacientov, ktorí majú indikovanú liečbu induktormi CYP3A4, sa majú zvoliť alternatívne liečivá s nižším potenciálom indukcie enzýmov.

Nilotinib má rozpustnosť závislú od pH, s nižšou rozpustnosťou pri vyššom pH. U zdravých jedincov, ktorí dostávali ezomeprazol v dávke 40 mg raz denne počas 5 dní, sa pH žalúdka výrazne zvýšilo, ale absorpcia nilotinibu sa znížila len mierne (27% zníženie  $C_{max}$  a 34% zníženie  $AUC_{0-\infty}$ ). Nilotinib sa môže podľa potreby užívať súbežne s ezomeprazolom alebo inými inhibítormi protonovej pumpy.

V štúdiu so zdravými jedincami nebola po podaní jednorazovej dávky 400 mg nilotinibu 10 hodín po a 2 hodiny pred famotidínom pozorovaná žiadna významná zmena vo farmakokinetike nilotinibu. V prípade, že je potrebná súčasná liečba H2 blokátormi, je možné ich podať približne 10 hodín pred a 2 hodiny po podaní nilotinibu.

V rovnakej štúdiu, ako je uvedené vyššie, farmakokinetiku nilotinibu nezmenilo ani podanie antacida (hydroxid hlinitý/hydroxid horečnatý/simetikón) 2 hodiny pred alebo po podaní jednorazovej dávky 400 mg nilotinibu. Preto, ak je to potrebné, antacidum možno podať približne 2 hodiny pred alebo približne 2 hodiny po dávke nilotinibu.

### Látky, ktorých systémovú koncentráciu môže zmeniť nilotinib

*In vitro* je nilotinib relatívne silným inhibítorom CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a UGT1A1, pričom hodnota  $K_i$  je najnižšia pre CYP2C9 ( $K_i=0,13$  mikroM).

Štúdiá liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov pri jednorazovom podaní 25 mg warfarínu, citlivého substrátom CYP2C9, a 800 mg nilotinibu nevedla k žiadnym zmenám vo farmakokinetických parametroch warfarínu alebo farmakodynamike warfarínu meraných ako protrombínový čas (PT, *prothrombin time*) a medzinárodný normalizovaný pomer (INR, *international normalised ratio*). Neexistujú žiadne údaje o rovnovážnom stave. Táto štúdia naznačuje, že klinicky významná lieková interakcia medzi nilotinibom a warfarínom je menej pravdepodobná do dávky 25 mg warfarínu. Vzhľadom na nedostatok údajov o rovnovážnom stave sa odporúča kontrola farmakodynamických markerov warfarínu (INR alebo PT) po začatí liečby nilotinibom (aspoň počas prvých 2 týždňov).

U pacientov s CML zvýšil nilotinib podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne počas 12 dní systémovú expozíciu (AUC a  $C_{max}$ ) perorálneho midazolamu (substrát CYP3A4) 2,6-násobne a 2,0-násobne. Nilotinib je stredne silný inhibítor CYP3A4. Pri súčasnom podávaní spolu s nilotinibom preto môže byť systémová expozícia iných liekov primárne metabolizovaných cez CYP3A4 (napr. určité inhibítory HMG-CoA reduktázy) zvýšená. Pri súbežnom podávaní liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a majú úzky terapeutický index (vrátane, ale nie výlučne, alfentanilu, cyklosporínu, dihydroergotamínu, ergotamínu, fentanylu, sirolimu a takrolimu) s nilotinibom, môže byť potrebné vhodné sledovanie a úprava dávky.

Kombinácia nilotinibu s tými statínmi, ktoré sú eliminované hlavne CYP3A4, môže zvýšiť potenciál statínmi indukovanej myopatie, vrátane rabdomyolýzy.

### Antiarytmiká a iné látky, ktoré môžu predĺžiť QT interval

Nilotinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú alebo sa u nich môže vyvinúť predĺženie QT intervalu, vrátane pacientov užívajúcich antiarytmiká, ako sú amiodarón, dizopyramid,

prokaínamid, chinidín a sotalol alebo iné liečivá, ktoré môžu viesť k predĺženiu QT intervalu, ako napr. chlorochín, halofantrín, klaritromycín, haloperidol, metadón a moxifloxacín (pozri časť 4.4).

#### Interakcie s jedlom

Absorpcia a biologická dostupnosť nilotinibu sa zvyšuje, ak sa užíva s jedlom, čo vedie k vyššej koncentrácii v sére (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2). Je potrebné vyhnúť sa grapefruitovej šťave a iným potravinám, o ktorých je známe, že inhibujú CYP3A4.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepčia

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby nilotinibom a ešte dva týždne po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepciu.

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo je len obmedzené množstvo údajov o použití nilotinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nilotinib sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu nilotinibom. Ak sa užíva počas gravidity, pacientka musí byť informovaná o možnom riziku pre plod.

Ak žena, ktorá sa lieči nilotinibom, zvažuje tehotenstvo, môže sa zväziť prerušenie liečby na základe kritérií vhodnosti na prerušenie liečby, ako je opísané v častiach 4.2 a 4.4. Existuje obmedzené množstvo údajov o gravidite u pacientok počas pokusu o remisiu bez liečby (TFR, treatment-free remission). Ak sa gravidita plánuje počas fázy TFR, pacientka musí byť informovaná o možnej potrebe opätovného začatia liečby nilotinibom počas gravidity (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa nilotinib vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie nilotinibu do mlieka (pozri časť 5.3). Keďže riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť, ženy nemajú dojčiť počas liečby nilotinibom a ešte 2 týždne po poslednej dávke.

#### Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nilotinib Viatrix nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Odporúča sa však, aby pacienti, u ktorých sa vyskytnú závraty, únava, zhoršenie zraku alebo iné nežiaduce účinky, ktoré môžu ovplyvňovať schopnosť bezpečne viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, nevykonávali tieto činnosti, kým nežiaduce účinky pretrvávajú (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil je založený na súhrnných údajoch od 3 422 pacientov liečených nilotinibom v 13 klinických štúdiách v schválených indikáciách: dospelí a pediatrickí pacienti s novodiagnostikovanou chronickou myelocytovou leukémiou (CML) s pozitívnym chromozómom

Philadelphia v chronickej fáze (5 klinických štúdií s 2 414 pacientmi), dospelí pacienti s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze a akcelerovanej fáze, s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcej liečbe vrátane imatinibu (6 klinických štúdií s 939 pacientmi) a pediatrickí pacienti s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcej liečbe vrátane imatinibu (2 klinické štúdie so 69 pacientmi). Tieto súhrnné údaje predstavujú 9 039,34 pacientorokov expozície.

Bezpečnostný profil nilotinibu je konzistentný vo všetkých indikáciách.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (incidencia  $\geq 15\%$ ) zo súhrnných údajov o bezpečnosti boli: vyrážka (26,4%), infekcia horných dýchacích ciest (vrátane faryngitídy, nazofaryngitídy, rinitídy) (24,8%) bolesť hlavy (21,9%), hyperbilirubinémia (vrátane zvýšeného bilirubínu v krvi) (18,6%), artralgia (15,8%), únava (15,4%), nauzea (16,8%), pruritus (16,7%) a trombocytopenia (16,4%).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií a hlásení po uvedení lieku na trh (Tabuľka 3) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované na základe nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

**Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie lieku**

<b>Infekcie a nákazy</b>	
Veľmi časté:	Infekcia horných dýchacích ciest (vrátane faryngitídy, nazofaryngitídy, rinitídy)
Časté:	Folikulitída, bronchitída, kandidóza (vrátane orálnej kandidózy), pneumónia, gastroenteritída, infekcia močových ciest
Menej časté:	Herpesvírusová infekcia, análny absces, kandidóza (kandidová infekcia), furunkul, sepsa, subkutánný absces, tinea pedis
Zriedkavé:	Reaktivácia hepatitídy B
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	
Menej časté:	Kožný papilóm
Zriedkavé:	Orálny papilóm, paraproteinémia
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Veľmi časté:	Anémia, trombocytopenia
Časté:	Leukopénia, leukocytóza, neutropénia, trombocytémia
Menej časté:	Eozinofília, febrilná neutropénia, lymfopénia, pancytopenia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Menej časté:	Hypersenzitivita
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	
Veľmi časté:	Spomalenie rastu
Časté:	Hypotyreóza
Menej časté:	Hypertyreóza
Zriedkavé:	Sekundárny hyperparatyroidizmus, tyreoiditída
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté:	Nerovnováha elektrolytov (vrátane hypomagneziémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyponatriémie, hypokalciémie, hyperkalciémie, hyperfosfatémie), diabetes mellitus, hyperglykémia, hypercholesterolémia, hyperlipidémia, hypertriglyceridémia, znížená chuť do jedla, dna, hyperurikémia, hypofosfatémia (vrátane zníženia fosforu v krvi)
Menej časté:	Dehydratácia, zvýšená chuť do jedla, dyslipidémia, hypoglykémia
Zriedkavé:	Poruchy chuti do jedla, syndróm z rozpadu nádoru
<b>Psychické poruchy</b>	
Časté:	Depresia, nespavosť, úzkosť

Menej časté:	Amnézia, zmätenosť, dezorientácia
Zriedkavé:	Dysfória
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy
Časté:	Závraty, hypestézia, parestézia, migréna
Menej časté:	Mozgovocievna príhoda, intrakraniálne/mozgové krvácanie, ischemická mozgová príhoda, prechodný ischemický záchvat, mozgový infarkt, strata vedomia (vrátane synkopy), tremor, porucha pozornosti, hyperestézia, dyzestézia, letargia, periférna neuropatia, syndróm nepokojných nôh, paralýza tváre
Zriedkavé:	Stenóza bazilárnej artérie, edém mozgu, zápal zrkového nervu
<b>Poruchy oka</b>	
Časté:	Konjunktivitída, suchosť očí (vrátane xeroftalmie), podráždenie očí, hyperémia (skléry, spojoviek, očí), neostré videnie
Menej časté:	Zhoršenie zraku, krvácanie do spojoviek, znížená zraková ostrosť, edém očných viečok, blefaritída, fotopsia, alergická konjunktivitída, diplopia, krvácanie do oka, bolesť očí, očný pruritus, opuch očí, ochorenie povrchu oka, periorbitálny edém, fotofóbia
Zriedkavé:	Chorioretinopatia, edém papily zrkového nervu
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté:	Vertigo, bolesť ucha, tinnitus
Menej časté:	Zhoršenie sluchu (hypoakúzia)
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Časté:	Angína pectoris, arytmia (vrátane átrioventrikulárnej blokády, srdcového flutteru, ventrikulárnych extrasystol, tachykardie, fibrilácie predsieni, bradykardie), palpitácie, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, ochorenie koronárnych artérií
Menej časté:	Infarkt myokardu, srdcový šelest, perikardiálny výpotok, zlyhávanie srdca, diastolická dysfunkcia, blok ľavého Tawarového ramienka, perikarditída
Zriedkavé:	Cyanóza, pokles ejekčnej frakcie
Neznáme:	Dysfunkcia komôr
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté:	Hypertenzia, návaly tepla, periférna arteriálna okluzívna choroba
Menej časté:	Hypertenzná kríza, intermitentná klaudikácia, periférna arteriálna stenóza, hematóm, artérioskleróza, hypotenzia, trombóza
Zriedkavé:	Hemoragický šok
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi časté:	Kašeľ
Časté:	Dyspnoe, námahové dyspnoe, epistaxa, orofaryngeálna bolesť
Menej časté:	Pľúcny edém, pleurálny výpotok, intersticiálna choroba pľúc, bolesť pohrudnice, pleuritída, podráždenie hrdla, dysfónia, pľúcna hypertenzia, sipot
Zriedkavé:	Faryngolaryngálna bolesť
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté:	Nauzea, bolesť v hornej časti brucha, zápcha, hnačka, vracanie
Časté:	Pankreatitída, nepríjemné pocity v bruchu, distenzia brucha, plynatosť, bolesť brucha, dyspepsia, gastritída, gastroezofageálny reflux, hemoroidy, stomatitída
Menej časté:	Gastrointestinálne krvácanie, meléna, ulcerácia ústnej dutiny, bolesť v ezofágu, suchosť v ústach, citlivosť zubov (hyperestézia zubov), dysgeúzia, enterokolitída, žalúdokový vred, gingivitída, hiátová hernia, rektálne krvácanie
Zriedkavé:	Perforácia gastrointestinálneho vredu, hemateméza, vred ezofágu, ulcerózna ezofagitída, retroperitoneálne krvácanie, subileus

<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Veľmi časté:	Hyperbilirubinémia (vrátane zvýšenia bilirubínu v krvi)
Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Menej časté:	Hepatotoxicita, toxická hepatitída, žltáčka, cholestáza, hepatomegália
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Veľmi časté:	Kožná vyrážka, pruritus, alopecia
Časté:	Nočné potenie, ekzém, urtikária, hyperhidróza, kontúzia, akné, dermatitída (vrátane alergickej, exfoliatívnej a akneiformnej), suchosť kože, erytém
Menej časté:	Exfoliatívny exantém, lieková erupcia, bolestivosť kože, ekchymóza, opuch tváre, pľuzgier, kožné cysty, erythema nodosum, hyperkeratóza, petechie, fotosenzitivita, psoriáza, zmena sfarbenia kože, exfoliácia kože, hyperpigmentácia kože, hypertrofia kože, kožný vred
Zriedkavé:	Multiformný erytém, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, sebaceózna hyperplázia, atrofia kože
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Veľmi časté:	Myalgia, artralgia, bolesť chrbta, bolesť končatín
Časté:	Muskuloskeletálna bolesť hrudníka, muskuloskeletálna bolesť, bolesti chrbta, bolesť šije, svalová slabosť, spazmy svalov, bolesť kostí
Menej časté:	Muskuloskeletálna stuhnutosť, opuch kĺbov, artritída, bolesť v boku
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Časté:	Polakizúria, dyzúria
Menej časté:	Nutkanie na močenie, noktúria, chromatúria, hematúria, zlyhanie obličiek, inkontinencia moču
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Časté:	Erektálna dysfunkcia, menoragia
Menej časté:	Bolesť prsníkov, gynekomastia, opuch prsných bradaviek
Zriedkavé:	Stvrdnutie prsníkov
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Veľmi časté:	Únava, pyrexia
Časté:	Bolesť v hrudníku (vrátane bolesti v hrudníku nekardiálneho pôvodu), bolesť, neprijemné pocity v hrudníku, celková nevoľnosť, asténia a periférny edém, zimnica, ochorenie podobné chrípke
Menej časté:	Edém tváre, gravitačný edém, pocit zmeny telesnej teploty (vrátane pocitu horúčavy, pocitu chladu), lokalizovaný edém
Zriedkavé:	Náhla smrť
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Veľmi časté:	Zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie lipázy
Časté:	Zníženie hemoglobínu, zvýšenie amylázy v krvi, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy, zvýšenie kreatinínfosfokinázy v krvi, pokles telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšenie kreatinínu, zvýšenie celkového cholesterolu
Menej časté:	Zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie nekonjugovaného bilirubínu v krvi, zvýšenie parathormónu v krvi, zvýšené triglyceridy v krvi, zníženie globulínov, zvýšenie lipoproteínového cholesterolu (vrátane lipoproteínu s nízkou a vysokou hustotou), zvýšenie troponínu
Zriedkavé:	Zníženie glukózy v krvi, zníženie inzulínu v krvi, zvýšenie inzulínu v krvi, zníženie C-peptidu pre inzulín

Poznámka: U pediatrických pacientov neboli pozorované všetky nežiaduce účinky.

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### Náhle úmrtie

Menej časté prípady (0,1 až 1%) náhleho úmrtia boli hlásené v klinických štúdiách nilotinibu a/alebo v programoch na použitie v naliehavých prípadoch u pacientov (*compassionate use*) s CML rezistentnou alebo intolerantnou na imatinib v chronickej fáze alebo akcelerovanej fáze, ktorí mali v anamnéze srdcové ochorenia alebo významné rizikové faktory srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

### Reaktivácia hepatitídy B

Reaktivácia hepatitídy B bola hlásená v súvislosti s inhibítormi BCR-ABL tyrozínkinázy. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť nilotinibu u pediatrických pacientov (vo veku od 2 do <18 rokov) s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze (n=58) sa skúmala v jednej hlavnej štúdii počas obdobia 60 mesiacov (pozri časť 5.1). U pediatrických pacientov bola frekvencia, typ a závažnosť pozorovaných nežiaducich reakcií vo všeobecnosti zhodná s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých, s výnimkou hyperbilirubinémie/zvýšenia bilirubínu v krvi (stupeň 3/4: 10,3%) a zvýšenia aminotransferáz (AST stupeň 3/4: 1,7%, ALT stupeň 3/4: 12,1%), ktoré boli hlásené s vyššou frekvenciou ako u dospelých pacientov. Počas liečby sa majú monitorovať hladiny bilirubínu a pečňových aminotrasferáz (pozri časti 4.2 a 4.4).

### *Spomalenie rastu u pediatrickej populácie*

V štúdii uskutočnenej na pediatrickej populácii s CML, s mediánom expozície 51,9 mesiaca u novodiagnostikovaných pacientov a 59,9 mesiacov u Ph+ CML-CP pacientov rezistentných na imatinib/dasatinib alebo intolerantných na imatinib, sa spomalenie rastu (prekročenie aspoň dvoch hlavných percentilových línií od východiskovej hodnoty) pozorovalo u ôsmich pacientov: päť (8,6%) prekročilo dve hlavné percentilové línie od východiskovej hodnoty a traja (5,2%) prekročili tri hlavné percentilové línie od východiskovej hodnoty. Udalosti súvisiace so spomalením rastu boli hlásené u 3 pacientov (5,2 %). Odporúča sa dôkladné sledovanie rastu u pediatrických pacientov liečených nilotinibom (pozri časť 4.4).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Boli hlásené ojedinelé hlásenia o úmyselnom predávkovaní nilotinibom, keď sa nešpecifikovaný počet tvrdých kapsúl nilotinibu požil v kombinácii s alkoholom a inými liekmi. Udalosti zahŕňali neutropéniu, vracanie a ospalosť. Neboli hlásené žiadne zmeny EKG ani hepatotoxicita. Podľa hlásení došlo následne k zotaveniu.

V prípade predávkovania je potrebné pacienta sledovať a podať mu vhodnú podpornú liečbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory BCR-ABL tyrozínkinázy, ATC kód: L01EA03.

### Mechanizmus účinku

Nilotinib je účinný inhibítor aktivity ABL tyrozínkinázy onkoproteínu BCR-ABL v bunkových líniiach aj v primárnych leukemických bunkách s pozitívnym chromozómom Philadelphia. Látka sa s vysokou afinitou viaže na ATP-väzbové miesto takým spôsobom, že je silným inhibítorom BCR-ABL divokého typu a udržiava aktivitu proti 32/33 mutaným formám BCR-ABL rezistentných na imatinib. V dôsledku tejto biochemickej aktivity nilotinib selektívne inhibuje proliferáciu a indukuje apoptózu v bunkových líniiach a v primárnych leukemických bunkách s pozitívnym chromozómom Philadelphia od pacientov s CML. Na myšiacích modeloch CML nilotinib ako jediná látka po perorálnom podaní znižuje nádorovú záťaž a predlžuje prežitie.

### Farmakodynamické účinky

Nilotinib má malý alebo žiadny účinok na väčšinu ostatných skúmaných proteínkináz, vrátane Src, s výnimkou PDGF, KIT a Ephrin receptorových kináz, ktoré inhibuje v koncentráciách v rozmedzí dosahovanom po perorálnom podaní terapeutických dávok odporúčaných na liečbu CML (pozri Tabuľku 4).

**Tabuľka 4 Profil nilotinibu voči kinázam (fosforylácia IC<sub>50</sub> nM)**

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

### Klinická účinnosť

#### Klinické štúdie u novodiagnostikovanej CML v chronickej fáze

Uskutočnila sa otvorená, multicentrická, randomizovaná štúdia fázy III na stanovenie účinnosti nilotinibu oproti imatinibu u 846 dospelých pacientov s cytogeneticky potvrdenou novodiagnostikovanou CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze. Pacientom bolo ochorenie diagnostikované v priebehu posledných šiestich mesiacov a v minulosti neboli liečení, s výnimkou hydroxymočoviny (hydroxykarbamidu) a/alebo anagrelidu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1, aby dostávali buď nilotinib 300 mg dvakrát denne (n=282), nilotinib 400 mg dvakrát denne (n=281) alebo imatinib 400 mg jedenkrát denne (n=283). Randomizácia bola stratifikovaná podľa Sokalovho rizikového skóre v čase stanovenia diagnózy.

Východiskové charakteristiky boli medzi tromi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 47 rokov v oboch skupinách s nilotinibom a 46 rokov v skupine s imatinibom, pričom 12,8% pacientov bolo vo veku  $\geq$  65 rokov v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 10,0% v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 12,4% v skupine imatinibu 400 mg jedenkrát denne. Počet liečených mužov bol o niečo vyšší ako žien (56,0% v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 62,3% v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 55,8% v skupine s imatinibom 400 mg jedenkrát denne). Viac ako 60% všetkých pacientov boli belosi a 25% všetkých pacientov boli Ázijčania.

Primárna analýza údajov sa vykonala v čase, keď všetkých 846 pacientov ukončilo 12-mesačnú liečbu (alebo ju prerušilo skôr). Následné analýzy sa týkajú času, kedy pacienti ukončili 24, 36, 48, 60 a 72 mesiacov liečby (alebo prerušili skôr). Medián trvania liečby bol približne 70 mesiacov v skupinách liečených nilotinibom a 64 mesiacov v skupine s imatinibom. Medián skutočnej veľkosti dávky bol 593 mg/deň pre nilotinib 300 mg dvakrát denne, 772 mg/deň pre nilotinib 400 mg dvakrát denne a 400 mg/deň pre imatinib 400 mg jedenkrát denne. Táto štúdia naďalej prebieha.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola veľká molekulárna odpoveď (major molecular response, MMR) po 12 mesiacoch. MMR bola definovaná ako  $\leq$  0,1% BCR-ABL/ABL% podľa medzinárodnej stupnice (*international scale*, IS) meranej pomocou RQ-PCR, čo zodpovedá poklesu BCR-ABL transkriptov  $\geq$  3 log oproti štandardizovanej základnej hodnote. Miera MMR po 12 mesiacoch bola štatisticky významne vyššia pre nilotinib 300 mg dvakrát denne v porovnaní s imatinibom 400 mg jedenkrát denne (44,3% oproti 22,3%,  $p < 0,0001$ ). Miera MMR po 12 mesiacoch



bola tiež štatisticky významne vyššia pre nilotinib 400 mg dvakrát denne v porovnaní s imatinibom 400 mg jedenkrát denne (42,7% oproti 22,3%,  $p < 0,0001$ ).

Miery MMR po 3, 6, 9 a 12 mesiacoch boli 8,9%, 33,0%, 43,3% a 44,3% pre nilotinib 300 mg dvakrát denne, 5,0%, 29,5%, 38,1% a 42,7% pre nilotinib 400 mg dvakrát denne a 0,7%, 12,0%, 18,0% a 22,3% pre imatinib 400 mg jedenkrát denne.

Miera MMR v 12, 24, 36, 48, 60 a 72 mesiacoch je uvedená v Tabuľke 5.

**Tabuľka 5 Miery MMR**

	Nilotinib 300 mg dvakrát denne n=282 (%)	Nilotinib 400 mg dvakrát denne n=281 (%)	Imatinib 400 mg jedenkrát denne n=283 (%)
<b>MMR v 12. mesiaci</b>			
Odpoveď (95% IS)	44,3 <sup>1</sup> (38,4; 50,3)	42,7 <sup>1</sup> (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
<b>MMR v 24. mesiaci</b>			
Odpoveď (95% IS)	61,7 <sup>1</sup> (55,8; 67,4)	59,1 <sup>1</sup> (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
<b>MMR v 36. mesiaci<sup>2</sup></b>			
Odpoveď (95% IS)	58,5 <sup>1</sup> (52,5; 64,3)	57,3 <sup>1</sup> (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
<b>MMR v 48. mesiaci<sup>3</sup></b>			
Odpoveď (95% IS)	59,9 <sup>1</sup> (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
<b>MMR v 60. mesiaci<sup>4</sup></b>			
Odpoveď (95% IS)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
<b>MMR v 72. mesiaci<sup>5</sup></b>			
Odpoveď (95% IS)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

<sup>1</sup> Hodnota p testu Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) pre mieru odpovede (v porovnaní s imatinibom 400 mg)  $< 0,0001$

<sup>2</sup> Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v uvedenom čase, sú zahrnutí ako respondenti v danom čase. Celkovo u 199 (35,2%) všetkých pacientov nebolo možné hodnotiť MMR po 36 mesiacoch (87 v skupine s nilotinibom 300 mg dvakrát denne a 112 v skupine s imatinibom) pre chýbajúce/nevyhodnotiteľné vyšetrenie PCR (n=17), atypické transkripty na začiatku (n=7) alebo prerušenie pred 36-mesačným časovým bodom (n=175).

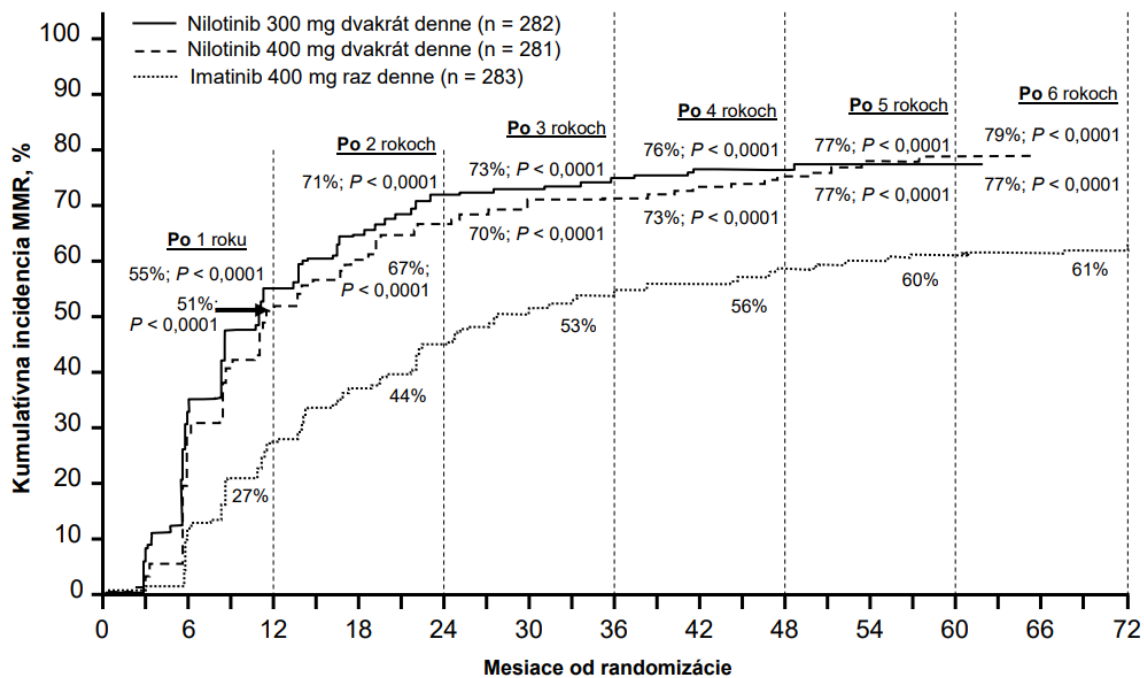
<sup>3</sup> Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v uvedenom čase, sú zahrnutí ako respondenti v danom čase. Celkovo u 305 (36,1%) všetkých pacientov nebolo možné vyhodnotiť MMR po 48 mesiacoch (98 v skupine s nilotinibom 300 mg dvakrát denne, 88 v skupine s nilotinibom 400 mg dvakrát denne a 119 v skupine s imatinibom) pre chýbajúce/nevyhodnotiteľné vyšetrenie PCR (n=18), atypické transkripty na začiatku (n=8) alebo prerušenie pred 48-mesačným časovým bodom (n=279).

<sup>4</sup> Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v uvedenom čase, sú zahrnutí ako respondenti v danom čase. Celkovo u 322 (38,1%) všetkých pacientov nebolo možné hodnotiť MMR po 60 mesiacoch (99 v skupine s nilotinibom 300 mg dvakrát denne, 93 v skupine s nilotinibom 400 mg dvakrát denne a 130 v skupine s imatinibom) pre chýbajúce/nevyhodnotiteľné vyšetrenie PCR (n=9), atypické transkripty na začiatku (n=8) alebo prerušenie pred 60-mesačným časovým bodom (n=305).

<sup>5</sup> Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v uvedenom čase, sú zahrnutí ako respondenti v danom čase. Celkovo u 395 (46,7%) všetkých pacientov nebolo možné hodnotiť MMR po 72 mesiacoch (130 v skupine s nilotinibom 300 mg dvakrát denne, 110 v skupine s nilotinibom 400 mg dvakrát denne a 155 v skupine s imatinibom) pre chýbajúce/nevyhodnotiteľné vyšetrenie PCR (n=25), atypické transkripty na začiatku (n=8) alebo prerušenie pred časovým bodom 72 mesiacov (n=362).

Miery MMR v rôznych časoch (vrátane pacientov, ktorí dosiahli MMR ako respondenti v tomto čase alebo skôr) sú uvedené v kumulatívnom výskyte MMR (pozri Obrázok 1).

**Obrázok 1 Kumulatívna incidencia MMR**



Pre všetky rizikové skupiny podľa Sokala boli podiely MMR v každom čase trvale vyššie v oboch skupinách nilotinibu ako v skupine imatinibu.

V retrospektívnej analýze 91% (234/258) pacientov užívajúcich nilotinib 300 mg dvakrát denne dosiahlo hladiny BCR-ABL  $\leq 10\%$  po 3 mesiacoch liečby v porovnaní so 67% (176/264) pacientov užívajúcich imatinib 400 mg raz denne. Pacienti s hladinami BCR-ABL  $\leq 10\%$  po 3 mesiacoch liečby vykazujú väčšie celkové prežítie po 72 mesiacoch v porovnaní s tými, ktorí nedosiahli túto hladinu molekulárnej odpovede (94,5% oproti 77,1% v uvedenom poradí [p=0,0005]).

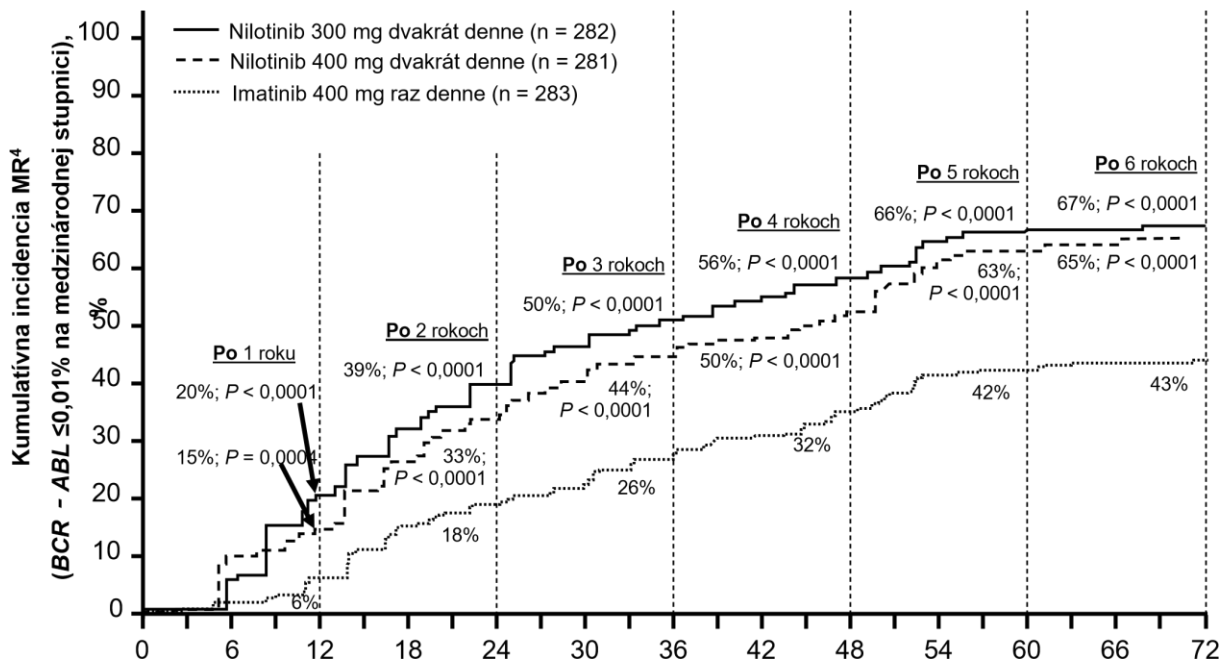
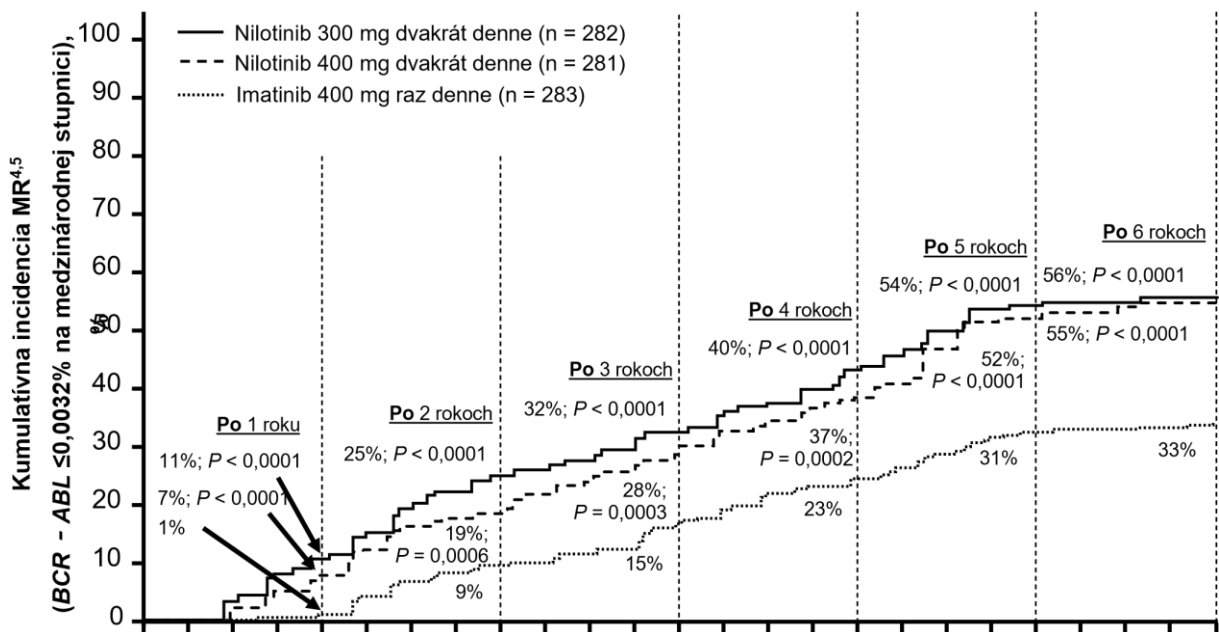
Na základe Kaplan-Meierovej analýzy času bola pravdepodobnosť dosiahnutia MMR v rôznych časových bodoch vyššia pre nilotinib v dávke 300 mg aj 400 mg dvakrát denne v porovnaní s imatinibom v dávke 400 mg raz denne (HR=2,17 a stratifikovaný log-rank p<0,0001 medzi nilotinibom 300 mg dvakrát denne a imatinibom 400 mg jedenkrát denne, HR=1,88 a stratifikovaný log-rank p<0,0001 medzi nilotinibom 400 mg dvakrát denne a imatinibom 400 mg jedenkrát denne).

Podiel pacientov, ktorí mali molekulárnu odpoveď  $\leq 0,01\%$  a  $\leq 0,0032\%$  podľa IS v rôznych časových bodoch, je uvedený v Tabuľke 6 a podiel pacientov, ktorí mali molekulárnu odpoveď  $\leq 0,01\%$  a  $\leq 0,0032\%$  podľa IS v rôznych časových bodoch sú uvedené na Obrázkoch 2 a 3. Molekulárne odozvy  $\leq 0,01\%$  a  $\leq 0,0032\%$  podľa IS zodpovedajú zníženiu transkriptov BCR -ABL  $\geq 4$  log a  $\geq 4,5$  log oproti štandardizovanej základnej línii.

**Tabuľka 6 Podiely pacientov, ktorí mali molekulárnu odpoveď  $\leq 0,01\%$  (zníženie 4 log) a  $\leq 0,0032\%$  (zníženie 4,5 log)**

	Nilotinib 300 mg dvakrát denne n=282 (%)		Nilotinib 400 mg dvakrát denne n=281 (%)		Imatinib 400 mg jedenkrát denne n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
V 12. mesiaci	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
V 24. mesiaci	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
V 36. mesiaci	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
V 48. mesiaci	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2

V 60. mesiaci	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
V 72. mesiaci	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

**Obrázok 2 Kumulatívna incidencia molekúlárnej odpovede  $\leq 0,01\%$  (zníženie 4 log)****Obrázok 3 Kumulatívna incidencia molekúlárnej odpovede  $\leq 0,0032\%$  (zníženie 4 log)**

Na základe Kaplan-Meierových odhadov trvania prvej MMR bol podiel pacientov, ktorí si udržali odpoveď počas 72 mesiacov, medzi pacientmi, ktorí dosiahli MMR, 92,5 % (95 % IS: 88,6 – 96,4 %) v skupine s nilotinibom 300 mg dvakrát denne, 92,2 (95% IS: 88,5 – 95,9 %) v skupine s nilotinibom 400 mg dvakrát denne a 88,0% (95 % IS: 83,0 – 93,1%) v skupine imatinibu 400 mg jedenkrát denne.

Kompletná cytogenetická odpoveď (CCyR) bola definovaná ako 0% Ph+ metafáz v kostnej dreni na základe hodnotenia minimálne 20 metafáz. Najlepší podiel CCyR po 12 mesiacoch (vrátane pacientov, ktorí dosiahli CCyR ako respondéri v 12. mesiaci alebo skôr) bol štatisticky vyšší pri nilotinibe 300 mg aj 400 mg dvakrát denne v porovnaní s imatinibom 400 mg raz denne, pozri Tabuľku 7.

Miera CCyR po 24 mesiacoch (zahŕňa pacientov, ktorí dosiahli CCyR ako respondéri v 24. mesiaci alebo skôr) bola štatisticky vyššia v skupinách s nilotinibom 300 mg dvakrát denne a 400 mg dvakrát denne v porovnaní so skupinou s imatinibom 400 mg jedenkrát denne.

**Tabuľka 7 Najlepší podiel CCyR**

	Nilotinib 300 mg dvakrát denne n=282 (%)	Nilotinib 400 mg dvakrát denne n=281 (%)	Imatinib 400 mg jedenkrát denne n=283 (%)
<b>V priebehu 12 mesiacov</b>			
Odpoveď (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Žiadna odpoveď	19,9	22,1	35,0
Hodnota p testu CMH pre podiel odpovede (oproti imatinibu 400 mg raz denne)	<0,0001	0,0005	
<b>V priebehu 24 mesiacov</b>			
Odpoveď (95 % CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Žiadna odpoveď	13,1	15,3	23,0
Hodnota p testu CMH pre podiel odpovede (oproti imatinibu 400 mg raz denne)	0,0018	0,0160	

Na základe Kaplan-Meierových odhadov bol podiel pacientov, ktorí si udržali odpoveď počas 72 mesiacov spomedzi pacientov, ktorí dosiahli CCyR, 99,1% (95% IS: 97,9 – 100%) v skupine s nilotinibom 300 mg dvakrát denne, 98,7% (95% CI: 97,1 – 100%) v skupine s nilotinibom 400 mg dvakrát denne a 97,0% (95% IS: 94,7 – 99,4%) v skupine s imatinibom 400 mg jedenkrát denne.

Progresia do akcelerovanej fázy (accelerated phase, AP) alebo blastickéj krízy (blast crisis, BC) počas liečby je definovaná ako čas od dátumu randomizácie do prvej zdokumentovanej progresie ochorenia do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy alebo úmrtia súvisiaceho s CML. Progresia do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy pri liečbe sa pozorovala celkovo u 17 pacientov: 2 pacienti užívajúci nilotinib 300 mg dvakrát denne, 3 pacienti užívajúci nilotinib 400 mg dvakrát denne a 12 pacientov užívajúcich imatinib 400 mg jedenkrát denne. Odhadovaná miera pacientov bez progresie do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy v 72 mesiacoch bola 99,3%, 98,7% a 95,2% v uvedenom poradí (HR=0,1599 a stratifikovaný log-rank p=0,0059 medzi nilotinibom 300 mg dvakrát denne a imatinibom jedenkrát denne HR=0,2457 a stratifikovaný log-rank p=0,0185 medzi nilotinibom 400 mg dvakrát denne a imatinibom jedenkrát denne). Žiadne nové prípady progresie do AP/BC neboli hlásené po analýze 2-ročného obdobia.

Pri zahrnutí vývinu klonov ako kritéria progresie, celkovo 25 pacientov progredovalo do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy počas liečby do dátumu ukončenia zberu údajov (3 v skupine s nilotinibom 300 mg dvakrát denne, 5 v skupine s nilotinibom 400 mg dvakrát denne a 17 v skupine s imatinibom 400 mg raz denne). Odhadované podiely pacientov bez progresie do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy vrátane klonálnej evolúcie po 72 mesiacoch boli 98,7%, 97,9% a 93,2% v uvedenom poradí (HR=0,1626 a stratifikovaný log-rank p=0,0009 medzi nilotinibom 300 mg dvakrát denne a imatinibom jedenkrát denne, HR=0,2848 a stratifikovaný log-rank p=0,0085 medzi nilotinibom 400 mg dvakrát denne a imatinibom jedenkrát denne).

Celkovo 55 pacientov zomrelo počas liečby alebo počas sledovania po ukončení liečby (21 v skupine s nilotinibom 300 mg dvakrát denne, 11 v skupine s nilotinibom 400 mg dvakrát denne a 23 v skupine s imatinibom 400 mg jedenkrát denne). Dvadsaťšesť (26) z týchto 55 úmrtí súviselo s CML (6 v skupine s nilotinibom 300 mg dvakrát denne, 4 v skupine s nilotinibom 400 mg dvakrát denne a 16 v skupine s imatinibom 400 mg jedenkrát denne). Odhadované podiely pacientov, ktorí žili v 72

mesiacoch boli 91,6%, 95,8% a 91,4%, v tomto poradí (HR=0,8934 a stratifikovaný log-rank  $p=0,7085$  medzi nilotinibom 300 mg dvakrát denne a imatinibom, HR=0,4632 a stratifikovaný log-rank  $p=0,0314$  medzi nilotinibom 400 mg dvakrát denne a imatinibom). Ak sa za udalosti považujú len úmrtia súvisiace s CML, odhadované podiely celkového prežívania po 72 mesiacoch boli 97,7%, 98,5% a 93,9%, v uvedenom poradí (HR=0,3694 a stratifikovaný log-rank  $p=0,0302$  medzi nilotinibom 300 mg dvakrát denne a imatinibom, HR = 0,2433 a stratifikovaný log-rank  $p=0,0061$  medzi nilotinibom 400 mg dvakrát denne a imatinibom).

Klinické štúdie u CML rezistentnej alebo intolerantnej na imatinib v chronickej fáze a akcelerovanej fáze

Uskutočnila sa otvorená, nekontrolovaná, multicentrická štúdia fázy II na stanovenie účinnosti nilotinibu u dospelých pacientov s CML rezistentnou alebo intolerantnou na imatinib s oddelenými ramenami liečby pre chronickú a akcelerovanú fázu ochorenia. Účinnosť sa stanovila u 321 pacientov s CP a 137 pacientov s AP. Medián trvania liečby bol 561 dní u pacientov s CP a 264 dní u pacientov s AP (pozri Tabuľku 8). Nilotinib sa podával nepretržite (dvakrát denne 2 hodiny po jedle a bez požitia jedla aspoň jednu hodinu po podaní), pokiaľ sa nepreukázala nedostatočná odpoveď alebo progresia ochorenia. Dávka bola 400 mg dvakrát denne a bolo povolené zvýšenie dávky na 600 mg dvakrát denne.

**Tabuľka 8 Trvanie expozície nilotinibu**

	Chronická fáza n=321	Akcelerovaná fáza n=137
Medián trvania liečby v dňoch (25.-75. percentil)	561 (196-852)	264 (115-595)

Rezistencia na imatinib zahŕňala nedosiahnutie úplnej hematologickej odpovede (do 3 mesiacov), cytogenetickej odpovede (do 6 mesiacov) alebo veľkej cytogenetickej odpovede (do 12 mesiacov) alebo progresiu ochorenia po predchádzajúcej cytogenetickej alebo hematologickej odpovede. Intolerancia voči imatinibu zahŕňala pacientov, ktorí prerušili liečbu imatinibom z dôvodu toxicity a v čase zaradenia do klinického skúšania nemali veľkú cytogenetickú odpoveď.

Celkovo 73% pacientov malo rezistenciu voči imatinibu a 27% intoleranciu voči imatinibu. Väčšina pacientov mala dlhodobú anamnézu CML, ktorá zahŕňala rozsiahlu predchádzajúcu liečbu inými antineoplastickými látkami vrátane imatinibu, hydroxymočoviny (hydroxykarbamidu), interferónu a u niektorých dokonca zlyhala transplantácia orgánu (Tabuľka 9). Medián najvyššej predchádzajúcej dávky imatinibu bol 600 mg/deň. Najvyššia predchádzajúca dávka imatinibu bola  $\geq 600$  mg/deň u 74% všetkých pacientov, pričom 40% pacientov dostávalo dávky imatinibu  $\geq 800$  mg/deň.

**Tabuľka 9 Charakteristika anamnézy CML**

	Chronická fáza (n=321)	Akcelerovaná fáza (n=137)*
Medián času od stanovenia diagnózy v mesiacoch (rozmedzie)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Rezistencia	226 (70 %)	109 (80 %)
Intolerancia bez MCyR	95 (30 %)	27 (20 %)
Medián trvania liečby imatinibom v dňoch (25.-75. percentil)	975 (519-1 488)	857 (424-1 497)
Predchádzajúca liečba hydroxymočovinou (hydroxykarbamidom)	83 %	91 %

Predchádzajúca liečba interferónom	58 %	50 %
Predchádzajúca transplantácia kostnej drene	7 %	8 %

\* U jedného pacienta chýbajú informácie o rezistencii/intolerancii voči imatinibu

Primárnym koncovým ukazovateľom u pacientov s CP bola veľká cytogenetická odpoveď (MCyR), definovaná ako eliminácia (CCyR, kompletná cytogenetická odpoveď) alebo významné zníženie na <35% Ph+ metafáz (čiastočná cytogenetická odpoveď) hematopoetických buniek s Ph+. Kompletná hematologická odpoveď (CHR) u pacientov s CP bola hodnotená ako sekundárny koncový ukazovateľ. Primárnym cieľovým ukazovateľom u pacientov s AP bola celková potvrdená hematologická odpoveď (HR), definovaná buď ako úplná hematologická odpoveď, žiadny dôkaz leukémie alebo návrat do chronickej fázy.

#### Chronická fáza

Podiel MCyR u 321 pacientov s CP bol 51%. Väčšina pacientov dosiahla svoje MCyR rýchlo do 3 mesiacov (medián 2,8 mesiaca) od začiatku liečby nilotinibom a táto odpoveď u nich pretrvávala. Medián času na dosiahnutie CCyR bol niečo nad 3 mesiace (medián 3,4 mesiaca). Z pacientov, ktorí dosiahli MCyR 77% (95% CI: 70% - 84%) si udržalo odpoveď po 24 mesiacoch. Medián trvania MCyR sa nedosiahol. Z pacientov, ktorí dosiahli CCyR, 85% (95% CI: 78% - 93%) si udržalo odpoveď po 24 mesiacoch. Medián trvania CCyR sa nedosiahol. Pacienti s CHR pri zaradení do klinického skúšania dosiahli MCyR rýchlejšie (1,9 oproti 2,8 mesiacom). Z pacientov s CP bez základnej línie CHR dosiahlo 70% CHR, medián času do dosiahnutia CHR bol 1 mesiac a medián trvania CHR bol 32,8 mesiaca. Odhadovaná 24-mesačná miera celkového prežívania u pacientov s CML-CP bola 87%.

#### Zrýchlená fáza

Celkový potvrdený podiel HR u 137 pacientov s AP bol 50%. Väčšina pacientov dosiahla skorú HR pri liečbe nilotinibom (medián 1,0 mesiaca) a táto odpoveď bola trvalá (medián trvania potvrdenej HR bol 24,2 mesiaca). Z pacientov, ktorí dosiahli HR, 53% (95% CI: 39% - 67%) si udržalo odpoveď po 24 mesiacoch. Miera MCyR bola 30% s mediánom času do odpovede 2,8 mesiaca. Z pacientov, ktorí dosiahli MCyR, 63% (95% CI: 45% - 80%) si udržalo odpoveď po 24 mesiacoch. Medián trvania MCyR bol 32,7 mesiaca. Odhadovaná 24-mesačná miera celkového prežívania u pacientov s CML-AP bola 70%.

Podiely odpovedí v dvoch ramenách liečby sú uvedené v Tabuľke 10.

**Tabuľka 10 Odpoveď pri CML**

(Najlepší podiel odpovedí)	Chronická fáza			Akcelerovaná fáza		
	Intolerancia a (n=95)	Rezistencia (n=226)	Celkovo (n=321)	Intolerancia (n=27)	Rezistencia (n=109)	Celkovo* (n=137)
Hematologická odpoveď (%)						
Celkovo (95% CI)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Kompletná	87 (74-94)	65 (56-72)	70 <sup>1</sup> (63-76)	37 -	28 -	30 -
NEL	-	-	-	7	10	9
Návrat do CP	-	-	-	4	13	11
Cytogenetická odpoveď (%)						
Veľká (95%CI)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Kompletná	41	35	37	22	19	20
Parciálna	16	14	15	11	10	10

NEL = žiadny dôkaz leukémie/odpovede kostnej drene

<sup>1</sup> 114 pacientov s CP malo CHR pri zaradení do klinického skúšania, preto u nich nebolo možné hodnotiť kompletnú hematologickú odpoveď

\* U jedného pacienta chýbajú informácie o rezistencii/intolerancii voči imatinibu.

Údaje o účinnosti u pacientov v blastickej kríze CML zatiaľ nie sú k dispozícii. Do klinického skúšania fázy II, ktoré skúmalo nilotinib v skupine pacientov s CP a AP extenzívne predliečených rôznymi druhmi liečby, vrátane ďalšieho inhibítora tyrozínkinázy popri imatinibe, malo tiež oddelené ramená liečby. Z týchto pacientov bolo 30/36 (83%) rezistentných na liečbu, nie intolerantných. U 22 pacientov s CP, u ktorých bola hodnotená účinnosť, bol podiel MCyR vyvolaných nilotinibom 32% a CHR 50%. U 11 pacientov s AP, hodnotených z hľadiska účinnosti, bol celkový podiel HR vyvolaných liečbou 36%.

Po zlyhaní imatinibu bolo zaznamenaných 24 rôznych mutácií BCR-ABL u 42% pacientov s CML v chronickej fáze a u 54% pacientov s akcelerovanou fázou CML, u ktorých boli hodnotené mutácie. Nilotinib preukázal účinnosť u pacientov s rôznymi BCR-ABL mutáciami spojenými s rezistenciou na imatinib, okrem T315I.

Ukončenie liečby u dospelých pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze, ktorí dostávali nilotinib ako liečbu prvej línie a ktorí dosiahli trvalú hlbokú molekulovú odpoveď

V otvorenej štúdií s jedným ramenom bolo zaradených 215 dospelých pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze liečených nilotinibom v prvej línii počas  $\geq 2$  rokov, ktorí dosiahli MR4,5 merané testom MolecularMD MRDx BCR-ABL, aby pokračovali v liečbe nilotinibom počas ďalších 52 týždňov (konsolidačná fáza nilotinibu). 190 z 215 pacientov (88,4%) vstúpilo do fázy TFR po dosiahnutí trvalej hlbokéj molekulárnej odpovede počas konsolidačnej fázy, definovanej podľa nasledujúcich kritérií:

- 4 posledné štvrtročné hodnotenia (vykonávané každých 12 týždňov) boli aspoň MR4,0 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01\%$  IS) a udržiavali sa počas jedného roka
- posledné hodnotenie je MR4,5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032\%$  IS)
- nie viac ako dve hodnotenia spadajúce medzi MR4,0 a MR4,5 ( $0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$ ).

Primárnym ukazovateľom bolo percento pacientov s MMR v 48. týždni od začatia fázy TFR (vzhľadom na každého pacienta, ktorý vyžadoval opätovné začatie liečby ako non-responder).

**Tabuľka 11 Remisia bez liečby po prvolíniovej liečbe nilotinibom**

Pacienti, ktorí vstúpili do fázy TFR	190	
	48 týždňov	264 týždňov
pacienti s pretrvávajúcou MMR alebo so zlepšením	98 (51,6%, [95% CI: 44,2; 58,9])	79 <sup>[2]</sup> (41,6%, 95% CI: 34,5; 48,9)
Pacienti, ktorí prerušili fázu TFR	93 <sup>[1]</sup>	109
z dôvodu straty MMR	88 (46,3%)	94 (49,5%)
z iných dôvodov	5	15
Pacienti, ktorí opätovne začali liečbu po strate MMR	86	91
obnovená MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
obnovená MR4.5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

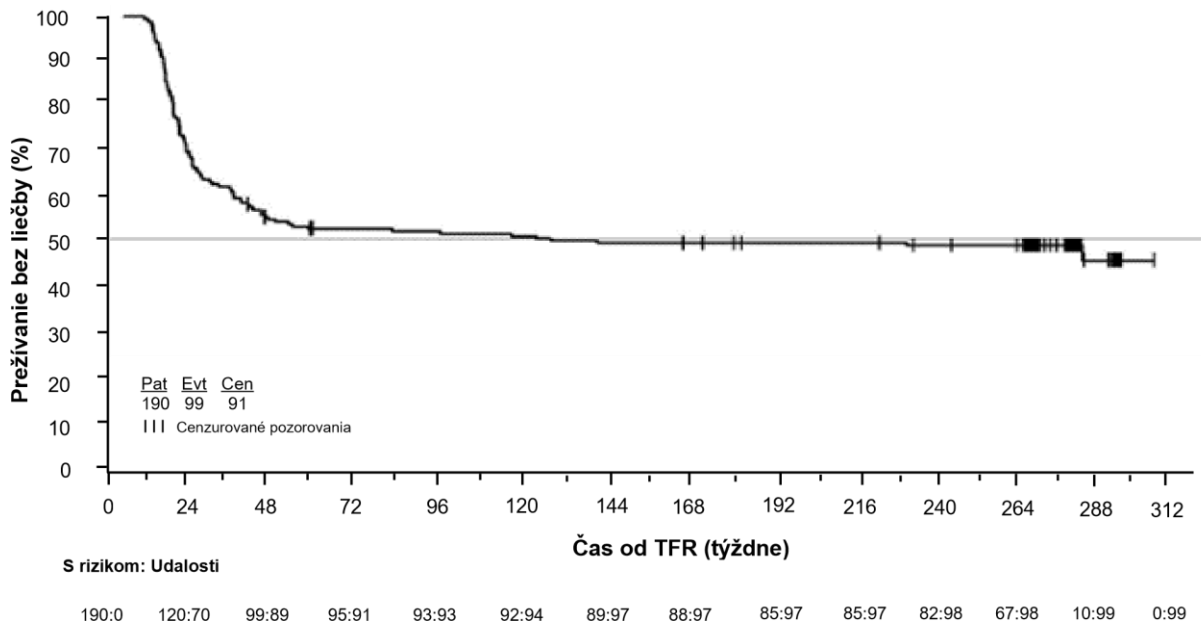
<sup>[1]</sup> Jeden pacient do 48. týždňa nestratil MMR, ale prerušil fázu TFR.

<sup>[2]</sup> U 2 pacientov nebolo v 264. týždni k dispozícii hodnotenie PCR, a preto sa ich odpoveď nezohľadnila v analýze v čase ukončenia štúdie v 264. týždni.

Čas, do ktorého 50% všetkých liečených pacientov znovu získalo MMR a MR4,5 bol 7 a 12,9 týždňov, v uvedenom poradí. Kumulatívna miera MMR obnovená za 24 týždňov po opätovnom začatí liečby bola 97,8% (89/91 pacientov) a obnovená MR4,5 po 48 týždňoch bola 91,2% (83/91 pacientov).

Odhadovaný medián prežívania bez liečby (treatment-free survival, TFS) podľa Kaplan-Meiera bol 120,1 týždňov (95% IS: 36,9, nehodnotiteľné [NE]) (Obrázok 4); 91 zo 190 pacientov (47,9%) nemalo udalosť TFS.

**Obrázok 4 Odhad prežívania bez liečby podľa Kaplan-Meiera od začiatku TFR (analýza celého súboru)**



*Ukončenie liečby u dospelých pacientov s CML v chronickej fáze, ktorí dosiahli trvalú hlbokú molekulovú odpoveď pri liečbe nilotinibom po predchádzajúcej liečbe imatinibom*

V otvorenej štúdií s jedným ramenom bolo zaradených 163 dospelých pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze užívajúcich inhibítory tyrozínkinázy (TKI) počas  $\geq 3$  rokov (imatinib ako úvodná liečba TKI počas viac ako 4 týždňov bez zdokumentovaného MR4,5 pri imatinibe v čase prechodu na nilotinib, potom prešli na nilotinib minimálne na dva roky) a ktorí dosiahli MR4,5 pri liečbe nilotinibom meranú pomocou testu MolecularMD MRDx BCR-ABL, do pokračovania liečby nilotinibom ďalších 52 týždňov (konsolidačná fáza nilotinibu). 126 zo 163 pacientov (77,3%) vstúpilo do fázy TFR po dosiahnutí trvalej hlbokéj molekulárnej odpovede počas konsolidačnej fázy, ktorá je definovaná podľa nasledujúcich kritérií:

- Posledné 4 štvrtročné hodnotenia (vykonané každých 12 týždňov) neukázali žiadnu potvrdenú stratu MR4,5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032\%$  IS) počas jedného roka.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel pacientov bez potvrdenej straty MR4,0 alebo straty MMR do 48 týždňov po prerušení liečby.



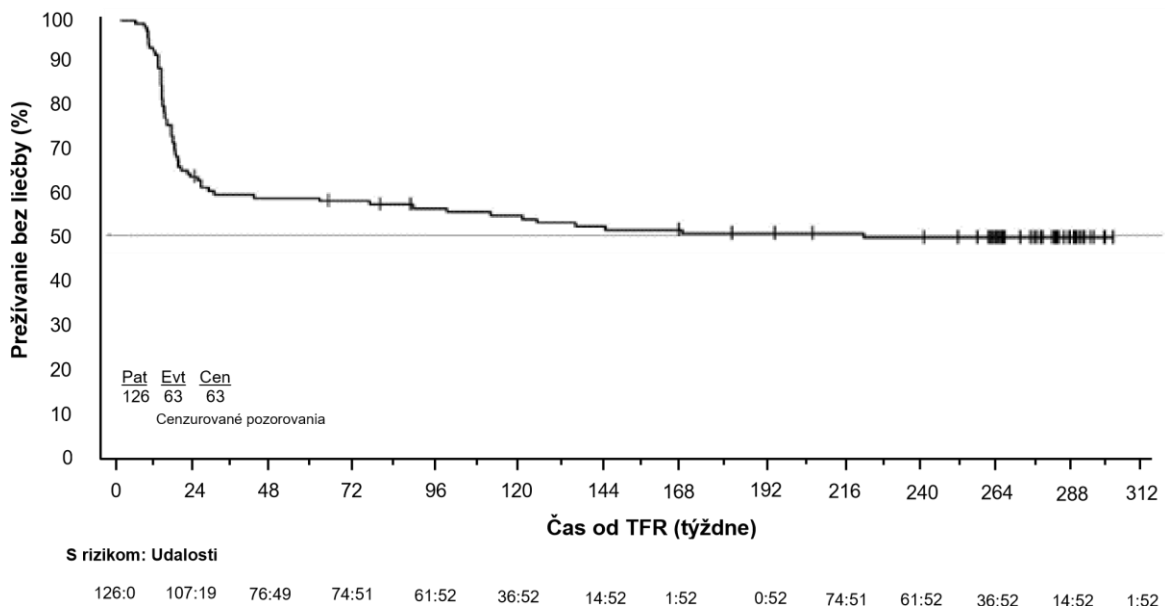
**Tabuľka 12 Remisia bez liečby po liečbe nilotinibom po predchádzajúcej liečbe imatinibom**

Pacienti, ktorí vstúpili do fázy TFR	126	
týždne po začatí fázy TFR	48 týždňov	264 týždňov
pacienti s pretrvávajúcou MMR, s nepotvrdenou stratou MR4,0 a neobnovenou liečbou nilotinibom	73 (57,9%, [95% CI: 48,8; 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% CI: 34,1; 52,0])
Pacienti, ktorí prerušili fázu TFR	53	74 [1]
z dôvodu straty MR4,0 alebo straty MMR	53 (42,1%)	61 (82,4%)
z iných dôvodov	0	13
Pacienti, ktorí opätovne začali liečbu po strate MMR alebo potvrdenej strate MR4,0	51	59
opätovné dosiahnutie MR4.0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
opätovné dosiahnutie MR4.5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] dvaja pacienti mali MMR v 264. týždni (hodnotenie PCR), ale liečba bola neskôr prerušená a ďalšie hodnotenie PCR sa nevykonalo.

Odhadovaný medián trvania liečby nilotinibom podľa Kaplan-Meiera pre opätovné dosiahnutie MR4,0 a MR4,5 bol 11,1 týždňa (95% IS: 8,1-12,1) a 13,1 týždňa (95% IS: 12,0-15,9), v uvedenom poradí. Kumulatívna miera MR4 a MR4,5 opätovne dosiahnutá počas 48 týždňov po opätovnom začatí liečby bola 94,9% (56/59 pacientov) a 91,5% (54/59 pacientov), v uvedenom poradí.

Odhadovaný medián TFS podľa Kaplan-Meiera je 224 týždňov (95% IS: 39,9, NE) (Obrázok 5); 63 zo 126 pacientov (50,0%) nemalo udalosť TFS.

**Obrázok 5 Odhad prežívania bez liečby podľa Kaplan-Meiera od začiatku TFR (analýza celého súboru)**

### Pediatrická populácia

V hlavnej pediatickej štúdií vykonanej s nilotinibom sa celkovo zúčastnilo 58 pacientov vo veku od 2 do <18 rokov (25 pacientov s novodiagnostikovanou Ph+ CML v chronickej fáze a 33 pacientov s Ph+ CML rezistentných na imatinib/dasatinib alebo s intoleranciou voči imatinibu v chronickej fáze), ktorí dostávali liečbu nilotinibom v dávke 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne, zaokrúhlenú na najbližšiu dávku 50 mg (do maximálnej jednotlivej dávky 400 mg). Kľúčové údaje štúdie sú zhrnuté v Tabuľke 13.

**Tabuľka 13 Súhrn údajov hlavnej pediatrickej štúdie uskutočnenej s nilotinibom**

	Novodiagnostikovaní s Ph+ CML-CP (n=25)	Rezistentní alebo s intoleranciou Ph+ CML-CP (n=33)
Medián (rozsah) trvania liečby v mesiaci	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Medián (rozsah) skutočnej veľkosti dávky (mg/m <sup>2</sup> /deň)	377,0 (149 – 468)	436,9 (196 – 493)
Relatívna veľkosť dávky (%) v porovnaní s plánovanou dávkou 230 mg/m <sup>2</sup> dvakrát denne		
Medián (rozsah)	82,0 (32-102)	95,0 (43-107)
Počet pacientov s >90 %	12 (48,0 %)	19 (57,6 %)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0.1 % IS) pri 12 cykloch, (95 % CI)	60%, (38,7; 78,9)	48,5%, (30,8; 66,5)
MMR počas 12. cyklu, (95 % CI)	64,0 %, (42,5; 82,0)	57,6 %, (39,2; 74,5)
MMR počas 66. cyklu (95 % CI)	76,0 %, (54,9; 90,6)	60,6 %, (42,1; 77,1)
Medián času do MMR v mesiaci (95 % IS)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Počet pacientov (%), ktorí dosiahli MR4,0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01 % IS) počas 66. cyklu	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)
Počet pacientov (%), ktorí dosiahli MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS) počas 66. cyklu	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Potvrdená strata MMR spomedzi pacientov, ktorí dosiahli MMR	3 z 19	Žiadny z 20
Mutácia vzniknutá počas liečby	Žiadny	Žiadny
Progresia ochorenia počas liečby	1 pacient dočasne zodpovedal technickej definícii progresii do AP/BC *	U 1 pacienta došlo k progresii do AP/BC po 10,1 mesiaci liečby
Celkové prežívanie		
Počet udalostí	0	0
Úmrtie počas liečby	3 (12 %)	1 (3 %)
Úmrtie počas sledovania v rámci dispenzarizácie	Nedá sa odhadnúť	Nedá sa odhadnúť

\* jeden pacient dočasne zodpovedal technickej definícii progresie do AP/BC (v dôsledku zvýšeného počtu bazofilných buniek), jeden mesiac po začatí liečby nilotinibom (s dočasným prerušením liečby na 13 dní počas prvého cyklu). Pacient zostal v štúdiu, vrátil sa k CP a bol v CHR a CCyR počas 6. cyklu liečby nilotinibom.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Maximálne koncentrácie nilotinibu sa dosiahnu 3 hodiny po perorálnom podaní. Absorpcia nilotinibu po perorálnom podaní bola približne 30 %. Absolútna biologická dostupnosť nilotinibu nebola stanovená. V porovnaní s perorálnym roztokom (pH 1,2 až 1,3) je relatívna biologická dostupnosť kapsuly nilotinibu približne 50 %. U zdravých dobrovoľníkov sa C<sub>max</sub> a plocha pod krivkou sérovej koncentrácie v závislosti od času (AUC) nilotinibu zvýšili o 112 % a 82 % v porovnaní so stavmi nalačno, keď sa nilotinib podával s jedlom. Podanie nilotinibu 30 minút po jedle zvýšilo biologickú dostupnosť nilotinibu o 29 %, 2 hodiny po jedle o 15 % (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Absorpcia nilotinibu (relatívna biologická dostupnosť) môže byť znížená približne o 48 % u pacientov s totálnou gastrektómiou a o 22 % u pacientov s čiastočnou gastrektómiou.

#### Distribúcia

Pomer nilotinibu v krvi a v plazme je 0,71. Väzba na bielkoviny plazmy podľa pokusov *in vitro* je približne 98 %.

#### Biotransformácia

Hlavné metabolické dráhy zistené u zdravých jedincov sú oxidácia a hydroxylácia. Nilotinib je hlavnou cirkulujúcou zložkou v sére. Žiadny z metabolitov významne neprispieva k farmakologickej aktivite nilotinibu. Nilotinib sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, s možným malým podielom CYP2C8.

#### Eliminácia

Po jednorazovej dávke rádioaktívne značeného nilotinibu u zdravých jedincov sa viac ako 90 % dávky vylúčilo do 7 dní, najmä stolicou (94 % dávky). Nezmenený nilotinib predstavoval 69 % dávky.

Zdanlivý eliminačný polčas odhadnutý z farmakokinetiky pri viacnásobnej dávke pri dennom podávaní bol približne 17 hodín. Variabilita farmakokinetiky nilotinibu medzi pacientmi bola stredne vysoká až vysoká.

#### Linearita/nelinearita

Expozícia nilotinibu v rovnovážnom stave bola závislá od dávky, pričom zvyšovanie systémovej expozície bolo nižšie, ako by bolo úmerné dávke pri dávkach vyšších ako 400 mg podávaných raz denne. Denná systémovej expozícia nilotinibu pri dávkovaní 400 mg dvakrát denne v rovnovážnom stave bola o 35 % vyššia ako pri dávkovaní 800 mg jedenkrát denne. Systémovej expozícia (AUC) nilotinibu v rovnovážnom stave pri dávke 400 mg dvakrát denne bola približne o 13,4 % vyššia ako pri dávke 300 mg dvakrát denne. Priemerné minimálne a maximálne koncentrácie nilotinibu počas 12 mesiacov boli približne o 15,7 % a 14,8 % vyššie pri dávke 400 mg dvakrát denne v porovnaní s dávkou 300 mg dvakrát denne. Keď sa dávka zvýšila zo 400 mg dvakrát denne na 600 mg dvakrát denne, nedošlo k žiadnemu relevantnému zvýšeniu expozície nilotinibu.

Podmienky rovnovážneho stavu sa v podstate dosiahli na 8. deň. Zvýšenie sérovej expozície nilotinibu medzi prvou dávkou a rovnovážnym stavom bolo približne 2-násobné pri dávkovaní jedenkrát denne a 3,8-násobné pri dávkovaní dvakrát denne.

U pacientov s ťažkosťami s prehĺtaním vrátane pediatrických pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tvrdé kapsuly, sa majú namiesto Nilotinibu **použiť iné lieky s nilotinibom**.

#### Pediatrická populácia

Po podaní nilotinibu pediatrickým pacientom v dávke 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne, zaokrúhlenej na najbližšiu 50 mg dávku (na maximálnu jednotlivú dávku 400 mg), sa zistilo, že expozícia v rovnovážnom stave a klírens nilotinibu sú podobné (do 2-násobku) u dospelých pacientov liečených dávkou 400 mg dvakrát denne. Farmakokinetická expozícia nilotinibu po jednorazovej alebo viacnásobnej dávke sa zdala byť porovnateľná medzi pediatrickými pacientmi vo veku od 2 rokov do <10 rokov a od ≥10 rokov do <18 rokov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nilotinib bol hodnotený v štúdiách farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity, fototoxicity a karcinogenity (na potkanoch a myšiach).

### Štúdie farmakologickej bezpečnosti

Nilotinib nemal účinky na CNS alebo dýchaciu sústavu. Štúdie kardiálnej bezpečnosti *in vitro* preukázali predklinický signál predĺženia QT intervalu na základe blokády hERG prúdov a predĺženia trvania akčného potenciálu v izolovaných srdciach králikov nilotinibom. Žiadne účinky v EKG meraniach sa nepozorovali u psov alebo opíc pri podávaní do 39 týždňov, ani u psov v špeciálnej telemetrickej štúdií.

### Štúdie toxicity pri opakovanom podávaní

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní u psov v trvaní do 4 týždňov a u makakov (*cynomolgus*) v trvaní do 9 mesiacov odhalili pečeň ako primárny cieľový orgán toxicity nilotinibu. Zmeny zahŕňali zvýšenú aktivitu alanínaminotransferázy a alkalickej fosfatázy a histopatologické nálezy (hlavne hyperplázia/hypertrofia sínusových buniek alebo Kupfferových buniek, hyperplázia žľčovodov a periportálna fibróza). Vo všeobecnosti boli zmeny v klinickej chémii plne reverzibilné po štvortýždňovom období zotavenia a histologické zmeny vykazovali čiastočnú reverzibilitu. Expozície pri najnižších dávkach, pri ktorých boli pozorované účinky na pečeň, boli nižšie ako expozícia u ľudí pri dávke 800 mg/deň. U myši alebo potkanov liečených až 26 týždňov boli pozorované len malé zmeny pečene. U potkanov, psov a opíc sa pozorovalo hlavne reverzibilné zvýšenie hladín cholesterolu.

### Štúdie genotoxicity

Štúdie genotoxicity v bakteriálnych systémoch *in vitro* a v systémoch cicavcov *in vitro* a *in vivo* s metabolickou aktiváciou a bez nej neodhalili žiadne dôkazy o mutagénnom potenciáli nilotinibu.

### Štúdie karcinogenity

V 2-ročnej štúdií karcinogenity na potkanoch bola hlavným cieľovým orgánom pre nenádorové lézie maternica (dilatácia, vaskulárna ektázia, hyperplázia endotelových buniek, zápal a/alebo epiteliálna hyperplázia). Pri podávaní nilotinibu v dávkach 5, 15 a 40 mg/kg/deň sa nepreukázala karcinogenita. Expozícia (v zmysle AUC) pri najvyššej dávke predstavovala približne 2- až 3-násobok dennej expozície nilotinibu v rovnovážnom stave (na základe AUC) u ľudí v dávke 800 mg/deň.

V 26-týždňovej štúdií karcinogenity na myšiach Tg.rasH2, v ktorej sa nilotinib podával v dávkach 30, 100 a 300 mg/kg/deň, sa kožné papilómy/karcinómy zistili pri dávke 300 mg/kg, čo predstavuje približne 30 až 40-násobok expozície u ľudí pri (na základe AUC) pri maximálnej schválenej dávke 800 mg/deň (podávanej ako 400 mg dvakrát denne). Hladina bez pozorovaného účinku pre neoplastické lézie kože bola 100 mg/kg/deň, čo predstavuje približne 10 až 20-násobok expozície u ľudí pri maximálnej schválenej dávke 800 mg/deň (podávanej ako 400 mg dvakrát denne). Hlavnými cieľovými orgánmi pre nenádorové lézie bola koža (epidermálna hyperplázia), rastúce zuby (degenerácia/atrofia zubnej skloviny horných rezákov a zápal ďasien/odontogénneho epitelu rezákov) a týmus (zvýšená incidencia a/ alebo závažnosť poklesu lymfocytov).

### Štúdie reprodukčnej toxicity a fertility

Nilotinib neindukoval teratogenitu, ale vykazoval embryotoxicitu a fetotoxicitu pri dávkach, ktoré vykazovali toxicitu aj pre matku. Zvýšená postimplantačná strata sa pozorovala v štúdií fertility, ktorá zahŕňala liečbu samcov aj samíc, ako aj v štúdií embryotoxicity, ktorá zahŕňala liečbu samíc. V štúdiách embryotoxicity bola prítomná letalita embryí a účinky na plod (hlavne znížená hmotnosť plodu, predčasná fúzia tvárových kostí (zrastená maxila a líčna kosť), viscerálne a kostrové zmeny) u potkanov a zvýšená resorpcia plodov a zmeny kostry u králikov. V štúdií prenatalného a postnatalného vývoja u potkanov spôsobila expozícia matiek nilotinibu zníženú telesnú hmotnosť mláďat so súvisiacimi zmenami parametrov fyzického vývoja, ako aj znížené indexy párenia a plodnosti u potomstva. Expozícia nilotinibu u žien na úrovniach bez pozorovaných nežiaducich účinkov bola vo všeobecnosti nižšia alebo rovnaká ako u ľudí pri dávke 800 mg/deň.

Nepozorovali sa žiadne účinky na počet/pohyblivosť spermíí alebo na plodnosť potkaních samcov a samíc až do najvyššie testovanej dávky zodpovedajúcej približne 5-násobku odporúčaného dávkovania u ľudí.

#### Štúdie vývoja mláďat

V štúdií vývoja mláďat sa nilotinib podával perorálnou sondou mláďatám potkanov od prvého týždňa po narodení až po mladých dospelých (70. deň po pôrode) v dávkach 2, 6 a 20 mg/kg/deň. Okrem štandardných parametrov štúdie sa vykonalo hodnotenie vývojových medzníkov, účinkov na CNS, párenie a fertilitu. Na základe zníženia telesnej hmotnosti u oboch pohlaví a oneskoreného oddelenia predkožky u samcov (čo môže súvisieť so znížením hmotnosti) sa za dávku bez pozorovaného účinku považovalo u dospievajúcich potkanov 6 mg/kg/deň. Dospievajúce zvieratá nevykazovali zvýšenú citlivosť na nilotinib v porovnaní s dospelými. Okrem toho bol profil toxicity u mláďat potkanov porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých potkanov.

#### Štúdie fototoxicity

Ukázalo sa, že nilotinib absorbuje svetlo v rozsahu UVB a UVA, distribuuje sa do kože a vykazuje fototoxický potenciál *in vitro*, ale *in vivo* sa nepozorovali žiadne účinky. Preto sa riziko, že nilotinib spôsobí fotosenzibilizáciu u pacientov, považuje za veľmi nízke.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Nilotinib Viatris 150 mg tvrdé kapsuly

#### *Obsah kapsuly*

monohydrát laktózy  
krospovidón typu A (E1202)  
oxid kremičitý, koloidný bezvodý (E551)  
stearát horečnatý (E470b)

#### *Telo kapsuly*

hypromelóza (E464)  
karagénan (E407)  
chlorid draselný (E508)  
erytrozín (E127)  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)  
voda, čistená

#### *Tlačiarenský atrament, čierny*

šelak (E904)  
propylénglykol (E1520)  
hydroxid draselný (E525)  
čierny oxid železitý (E172)

Nilotinib Viatris 200 mg tvrdé kapsuly

#### *Obsah kapsuly*

monohydrát laktózy  
krospovidón typu A (E1202)  
oxid kremičitý, koloidný bezvodý (E551)  
stearát horečnatý (E470b)

*Telo kapsuly*

hypromelóza E464)

karagénan (E407)

chlorid draselný (E508)

žltý oxid železitý (E172)

oxid titaničitý (E171)

voda, čistená

*Tlačiarenský atrament, čierny*

šelak (E904)

propylénglykol (E1520)

hydroxid draselný (E525)

čierny oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

24 mesiacov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

### Nilotinib Viatris 150 mg tvrdé kapsuly

Jednotlivé balenia obsahujúce 28, 112 a 120 tvrdých kapsúl a multibalenia po 112 (4 balenia po 28) a 392 (14 balení po 28) tvrdých kapsúl v PVC/PE/PVdC//Al blistroch alebo OPA/Al/PVC//Al blistroch.

Jednotlivé balenia obsahujúce 112 x 1 a 120 x 1 tvrdých kapsúl a multibalenia po 112 x 1 (4 balenia po 28 x 1) tvrdých kapsúl v PVC/PE/PVdC//Al blistroch alebo OPA/Al/PVC//Al perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

### Nilotinib Viatris 200 mg tvrdé kapsuly

Jednotlivé balenia obsahujúce 28, 112 a 120 tvrdých kapsúl a multibalenia po 112 (4 balenia po 28), 120 (3 balenia po 40) a 392 (14 balení po 28) tvrdých kapsúl v PVC/PE/PVdC//Al blistroch alebo OPA/Al/PVC//Al blistroch.

Jednotlivé balenia obsahujúce 112 x 1 a 120 x 1 tvrdých kapsúl a multibalenia po 112 x 1 (4 balenia po 28 x 1) tvrdých kapsúl v PVC/PE/PVdC//Al blistroch alebo OPA/Al/PVC//Al perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublín 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

44/0224/24-S  
44/0225/24-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 10. septembra 2024

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2024