

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Zentiva 150 mg  
Nilotinib Zentiva 200 mg  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Nilotinib Zentiva 150 mg

Každá tvrdá kapsula obsahuje dihydrát nilotiníbiu-chloridu zodpovedajúci 150 mg nilotinibu.  
Pomocná látka so známym účinkom:  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 104 mg laktózy.

#### Nilotinib Zentiva 200 mg

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 (kapsula).

#### Nilotinib Zentiva 150 mg

Biely až žltkastý prášok v červenej nepriehľadnej tvrdej HPMC kapsule veľkosti 1 (s dĺžkou približne 19,3 mm), s čiernou horizontálnou potlačou „150 mg“ na tele.

#### Nilotinib Zentiva 200 mg

Biely až žltkastý prášok v svetložltej nepriehľadnej tvrdej HPMC kapsule veľkosti 0 (s dĺžkou približne 21,4 mm), s čiernou horizontálnou potlačou „200 mg“ na tele.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Nilotinib Zentiva je indikovaný na liečbu:

- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou chronickou myelocytovou leukémiou (CML) s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze,
- dospelých pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze a akcelerovanej fáze, s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcemu druhu liečby vrátane imatinibu. Údaje o účinnosti u pacientov v blastickej kríze CML nie sú dostupné.
- pediatrických pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcemu druhu liečby vrátane imatinibu.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou pacientov s CML.

#### Dávkovanie

Liečba má pokračovať dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos, alebo kým sa nevyskytne

neakceptovateľná toxicita.

Pri vynechaní dávky pacient nemá užiť dávku navyše, ale má užiť obvyklú predpísanú najbližšiu dávku.

Dávkovanie u 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 v chronickej alebo akcelerovanej fáze CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči predchádzajúcej liečbe.

Dávkovanie u pediatrických pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia

Dávkovanie sa u pediatrických pacientov stanovuje individuálne na základe plochy povrchu tela ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Odporúčaná dávka nilotinibu je  $230 \text{ mg}/\text{m}^2$  dvakrát denne, zaokrúhlená na najbližšiu 50 mg dávku (až po maximálnu jednotlivú dávku 400 mg) (pozri Tabuľku 1). Na dosiahnutie želanej dávky sa môžu kombinovať tvrdé kapsuly Nilotinibu Zentiva rôznych síl.

Nie sú skúsenosti s liečbou pediatrických pacientov mladších ako 2 roky. K dispozícii nie sú žiadne údaje od novodiagnostikovaných pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov a iba obmedzené údaje od pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu.

**Tabuľka 1**      **Pediatrická schéma dávkovania nilotinibu  $230 \text{ mg}/\text{m}^2$  dvakrát denne**

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

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

Ukončenie liečby možno zvážiť u vybraných dospelých CML pacientov s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+) v chronickej fáze, ktorí sa liečili nilotinibom 300 mg dvakrát denne počas minimálne 3 rokov, ak sa hlboká molekulová odpoveď udržala počas minimálne jedného roka bezprostredne pred ukončením liečby. Ukončenie liečby nilotinibom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s CML (pozri časť 4.4 a 5.1).

U pacientov, ktorí sú vhodní na ukončenie liečby nilotinibom, sa musia monitorovať hladiny BCR-ABL transkriptov a úplný krvný obraz s diferenciálom raz mesačne počas prvého roka, potom každých 6 týždňov počas druhého roka a potom každých 12 týždňov. Monitorovanie hladiny BCR-ABL transkriptov sa musí vykonať kvantitatívnym diagnostickým testom, validovaným na stanovenie hladiny molekulovej odpovede na Medzinárodnej škále (International Scale, IS), s citlivosťou najmenej MR4,5 ( $\text{BCR-ABL}/\text{ABL} \leq 0,0032\% \text{ IS}$ ).

U pacientov, ktorí stratia MR4 ( $\text{MR4} = \text{BCR-ABL}/\text{ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$ ), ale nie MMR ( $\text{MMR} = \text{BCR-ABL}/\text{ABL} \leq 0,1\% \text{ IS}$ ) počas fázy bez liečby, sa majú hladiny BCR-ABL transkriptov monitorovať každé 2 týždne, kým sa hladiny BCR-ABL vrátia do rozsahu medzi MR4 a MR4,5. U pacientov, ktorí si udržia hladiny BCR-ABL medzi MMR a MR4 počas najmenej 4 po sebe nasledujúcich meraní, sa možno vrátiť k pôvodnému monitorovaciemu plánu.

Pacienti, ktorí stratia MMR, musia znovu začať liečbu do 4 týždňov od doby, odkedy je známe, že došlo k strate remisie. Liečba nilotinibom sa má opakovane začať dávkou 300 mg dvakrát denne alebo na úrovni zníženej dávky 400 mg jedenkrát denne v tom prípade, ak pacient mal zníženú dávku pred ukončením liečby. U pacientov, ktorí znovu začali liečbu nilotinibom, sa majú hladiny BCR-ABL transkriptov monitorovať raz mesačne, až kým sa obnoví 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 molekulovú odpoveď (MR4,5) pri liečbe nilotinibom po predchádzajúcej liečbe imatinibom

Ukončenie liečby možno zvážiť u vybraných dospelých pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+) v chronickej fáze, ktorí sa liečili nilotinibom počas minimálne 3 rokov a ak sa hlboká molekulová odpoveď udržala počas minimálne jedného roka bezprostredne pred ukončením liečby. Ukončenie liečby nilotinibom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s CML (pozri časť 4.4 a 5.1).

U vybraných pacientov, ktorí ukončia liečbu nilotinibom, sa musia monitorovať hladiny BCR-ABL transkriptov a úplný krvný obraz s diferenciálom raz mesačne počas prvého roka, potom každých 6 týždňov počas druhého roka a potom každých 12 týždňov. Monitorovanie hladiny BCR-ABL transkriptov sa musí vykonať kvantitatívnym diagnostickým testom, validovaným na stanovenie hladiny molekulovej odpovede na Medzinárodnej škále (International Scale, IS), s citlivosťou najmenej MR4,5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032\%$  IS).

U pacientov s potvrdenou stratou MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01\%$  IS) počas fázy bez liečby (dve po sebe nasledujúce merania oddelené aspoň 4 týždne vykazujú stratu MR4) alebo stratou veľkej molekulovej odpovede (MMR=BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  IS) je nutné znovu začať liečbu v priebehu 4 týždňov, odkedy bolo známe, že došlo k strate remisie. Liečba nilotinibom sa má opakovane začať dávkou buď 300 mg, alebo 400 mg dvakrát denne. U pacientov, ktorí znovu začali liečbu nilotinibom, sa majú hladiny BCR-ABL transkriptov monitorovať každý mesiac, až kým sa predchádzajúca veľká molekulová odpoveď alebo úroveň MR4 znovu obnoví, a potom každých 12 týždňov (pozri časť 4.4).

Prispôsobenie alebo úprava dávky

Nilotinib môže byť potrebné dočasne vysadiť a/alebo znížiť jeho dávku pre príznaky hematologickej toxicity (neutropénia, trombocytopenia), ktoré nesúvisia so základným leukemickým ochorením (pozri Tabuľku 2).

**Tabuľka 2 Úprava dávky pre neutropéniu a trombocyténiu**

Dospelí pacienti s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze pri dávke 300 mg dvakrát denne a CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu 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>1. Liečba nilotinibom sa musí prerušiť a musí sa monitorovať krvný obraz.</li><li>2. Liečba sa musí znovu začať do 2 týždňov s predchádzajúcou dávkou, ak ANC <math>&gt; 1,0 \times 10^9/l</math> a/alebo trombocyty <math>&gt; 50 \times 10^9/l</math>.</li><li>3. Ak počty krviniek ostávajú nízke, môže byť potrebné znížiť dávku na 400 mg raz denne.</li></ol>
---	---	---

Dospelí pacienti s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v akcelerovanej fáze pri dávke 400 mg dvakrát denne	ANC* <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l a/alebo počet trombocytov <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Liečba nilotinibom sa musí prerušiť a musí sa monitorovať krvný obraz.</li> <li>2. Liečba sa musí znovu začať do 2 týždňov s predchádzajúcou dávkou, ak ANC &gt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l a/alebo trombocyty &gt;20 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>3. Ak počty krviniek ostávajú nízke, môže byť potrebné znížiť dávku na 400 mg raz denne.</li> </ol>
Pediatrickí pacienti s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze pri dávke 230 mg/m <sup>2</sup> dvakrát denne a CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v chronickej fáze pri dávke 230 mg/m <sup>2</sup> dvakrát denne	ANC* <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l a/alebo počet trombocytov <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Liečba nilotinibom sa musí prerušiť a musí sa monitorovať krvný obraz.</li> <li>2. Liečba sa musí znovu začať do 2 týždňov s predchádzajúcou dávkou, ak ANC &gt;1,5 x 10<sup>9</sup>/l a/alebo trombocyty &gt;75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>3. Ak počty krviniek ostávajú nízke, môže byť potrebné znížiť dávku na 230 mg/m<sup>2</sup> raz denne.</li> <li>4. Ak udalosť nastane po znížení dávky, zvážte ukončenie liečby.</li> </ol>

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

Ak sa vyvinú klinicky významné príznaky stredne ťažkej alebo ťažkej nehematologickej toxicity, podávanie sa má prerušiť a pacienti sa majú monitorovať a vhodne liečiť. Ak bola predchádzajúca dávka 300 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze, alebo 400 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v chronickej alebo akcelerovanej fáze, alebo 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne u pediatrických pacientov, podávanie sa má znova začať s dávkou 400 mg raz denne u dospelých pacientov a 230 mg/m<sup>2</sup> raz denne u pediatrických pacientov, keď toxické príznaky zmiznú. Ak bola predchádzajúca dávka 400 mg raz denne u dospelých pacientov alebo 230 mg/m<sup>2</sup> raz denne u pediatrických pacientov, liečba sa má ukončiť. Ak je to klinicky vhodné, má sa zvážiť opätovné zvýšenie dávky na začiatočnú dávku 300 mg dvakrát denne u novodiagnostikovaných dospelých pacientov s CML v chronickej fáze alebo na 400 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v chronickej alebo akcelerovanej fáze alebo na 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne u pediatrických pacientov.

Zvýšenie sérovej lipázy: Pri zvýšení sérovej lipázy stupňa 3-4 sa má dávka u dospelých pacientov znížiť na 400 mg raz denne alebo sa má prerušiť podávanie. U pediatrických pacientov sa liečba musí prerušiť až do zlepšenia príznakov na stupeň ≤1. Následne, ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne, môže sa liečba znova začať s dávkou 230 mg/m<sup>2</sup> raz denne. Ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m<sup>2</sup> raz denne, liečba sa má ukončiť. Hladina sérovej lipázy sa má stanovovať každý mesiac alebo ak je to klinicky indikované (pozri časť 4.4).

Zvýšenie bilirubínu a pečeňových aminotransferáz: Pri zvýšení bilirubínu a pečeňových aminotransferáz stupňa 3-4 sa má dávka u dospelých pacientov znížiť na 400 mg raz denne alebo prerušiť podávanie. U pediatrických pacientov sa musí pri zvýšení bilirubínu stupňa ≥2 alebo zvýšení pečeňových aminotransferáz stupňa ≥3 liečba prerušiť, kým sa hladiny vrátia na stupeň ≤1. Následne, ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne, môže sa liečba znova začať s dávkou 230 mg/m<sup>2</sup> raz denne. Ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m<sup>2</sup> raz denne a zlepšenie na stupeň ≤1

trvá dlhšie ako 28 dní, liečba sa má ukončiť. Hladina bilirubínu a pečňových aminotransferáz sa má stanovovať každý mesiac alebo ak je to klinicky indikované.

### Osobitné skupiny

#### *Starší ľudia*

Približne 12% osôb v klinickej štúdií fázy III u pacientov s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze a približne 30% osôb v klinickej štúdií fázy II u pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v chronickej a akcelerovanej fáze bolo vo veku 65 rokov alebo starších. Nepozorovali sa významné rozdiely v bezpečnosti a účinnosti u pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov v porovnaní s dospelými vo veku 18 až 65 rokov.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Klinické štúdie sa nevykonali u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek.

Vzhľadom na to, že nilotinib a jeho metabolity sa nevyklučujú obličkami, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nepredpokladá pokles celkového telesného klírensu.

#### *Porucha funkcie pečene*

Porucha funkcie pečene má mierny vplyv na farmakokinetiku nilotinibu. Úprava dávky sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nepovažuje za potrebnú. Pri liečbe pacientov s poruchou funkcie pečene je však potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy srdca*

Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s nekompenzovaným alebo významným ochorením srdca (napr. nedávnym infarktomyokardu, kongestívnym zlyhávaním srdca, nestabilnou anginou pectoris alebo klinicky významnou bradykardiou). U pacientov so závažnými poruchami srdca je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Počas liečby nilotinibom bolo zaznamenané zvýšenie hladiny celkového cholesterolu v sére (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby nilotinibom, po 3 a 6 mesiacoch od začatia liečby a najmenej raz ročne pri dlhodobej liečbe je potrebné stanoviť lipidový profil.

Počas liečby nilotinibom bolo zaznamenané zvýšenie hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby nilotinibom je potrebné stanoviť hladinu glukózy v krvi a monitorovať ju počas liečby.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť nilotinibu boli stanovené u pediatrických pacientov 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 skúsenosti u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky alebo u pediatrických pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v akcelerovanej fáze alebo blastickej kríze. K dispozícii nie sú žiadne údaje od novodiagnostikovaných pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov a iba obmedzené údaje od pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu.

### Spôsob podávania

Nilotinib Zentiva sa má užívať dvakrát denne s intervalom približne 12 hodín a nesmie sa užívať s jedlom. Tvrdé kapsuly sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou. Jedlo sa nemá požiť 2 hodiny pred užitím dávky a jedlo sa nemá požiť najmenej jednu hodinu po užití dávky.

Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltáť tvrdé kapsuly, obsah každej tvrdej kapsuly možno zmiešať s jednou čajovou lyžičkou jablčného pyré a ihneď ho užiť. Nesmie sa použiť viac než jedna lyžička jablčného pyré a nesmie sa požiť iné jedlo než jablčné pyré (pozri časti 4.4 a 5.2).

### **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 sa spája s trombocytopéniou, neutropéniou a anémiou (všeobecné kritériá toxicity stupňa 3 a 4 podľa National Cancer Institute). Vyskytujú sa častejšie u pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu, najmä u pacientov v akcelerovanej fáze CML. Kompletné vyšetrenie krvného obrazu je potrebné vykonať každé dva týždne počas prvých 2 mesiacov a potom každý mesiac, alebo ak je to klinicky indikované. Myelosupresia bola spravidla reverzibilná a zvyčajne ju bolo možné zvládnuť dočasným vysadením alebo znížením dávky nilotinibu (pozri časť 4.2).

##### Predĺženie QT intervalu

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

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. Ani u jedného pacienta sa nevyskytol interval QTcF >480 ms. Nepozorovali sa epizódy *torsade de pointes*.

V klinickom skúšaní fázy II u pacientov v chronickej a akcelerovanej fáze CML s rezistenciou a intoleranciou voči imatinibu, ktorí dostávali 400 mg nilotinibu dvakrát denne, bola zmena stredného časovo spriemerovaného intervalu QTcF v rovnovážnom stave oproti východiskovej hodnote 5 a 8 ms, v uvedenom poradí. QTcF >500 ms sa pozoroval u <1 % týchto pacientov. V klinických štúdiách sa nepozorovali epizódy *torsade de pointes*.

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi pri expozíciách porovnateľných s expozíciami pozorovanými u pacientov bola časovo spriemerovaná stredná zmena QTcF po odrátaní placebo oproti východiskovej hodnote 7 ms (IS ± 4 ms). Žiadny účastník nemal QTcF >450 ms. Okrem toho sa v priebehu skúšania nepozorovali klinicky významné arytmie. Predovšetkým sa nepozorovali epizódy *torsade de pointes* (prechodné alebo pretrvávajúce).

Významné predĺženie QT intervalu sa môže vyskytnúť, keď sa nilotinib nesprávne užíva so silnými inhibítormi CYP3A4 a/alebo s liekmi so známym potenciálom predlžovať QT interval, a/alebo s jedlom (pozri časť 4.5). Prítomnosť hypokaliémie a hypomagneziémie môže tento účinok ďalej zosilniť. Predĺženie QT intervalu môže pacientov vystaviť riziku úmrtia.

Nilotinib sa má používať opatrne u pacientov, ktorí majú alebo u ktorých je významné riziko, že sa u nich môže vyvinúť predĺženie QTc, ako sú pacienti:

- s vrodeným výrazným predĺžením QT.
- s nekompensovaným alebo významným ochorením srdca vrátane nedávneho infarktu myokardu, kongestívneho zlyhávania srdca, nestabilnej anginy pectoris alebo klinicky významnej bradykardie.
- užívajúci antiarytmiká alebo iné látky, ktoré spôsobujú predĺženie QT.

Odporúča sa dôsledne sledovať účinok na QTc interval a vykonať východiskové EKG vyšetrenie pred začiatkom liečby nilotinibom a ak je to klinicky indikované. Hypokaliémia alebo hypomagneziémia sa musia korigovať pred podaním nilotinibu a majú sa periodicky monitorovať počas liečby.

##### Náhla smrť

Menej časté prípady (0,1 až 1%) náhlej smrti boli hlásené u pacientov s CML v chronickej alebo akcelerovanej fáze s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu, ktorí v anamnéze mali ochorenie srdca alebo významné srdcové rizikové faktory. Popri základnej malignite boli často prítomné aj sprievodné ochorenia, ako aj súbežne podávané lieky. Prispievajúcimi faktormi mohli byť poruchy

repolarizácie komôr. Neboli hlásené žiadne prípady náhlej smrti u novodiagnostikovaných pacientov s CML v chronickej fáze v klinickej štúdií fázy III.

#### Retencia tekutín a edém

U novodiagnostikovaných pacientov s CML sa v klinickej štúdií fázy III menej často (0,1 až 1 %) pozorovali závažné formy s liekom súvisiacej retencie tekutín ako pleurálny výpotok, pľúcny edém a perikardiálny výpotok. Podobné udalosti sa zaznamenali aj z hlásení po uvedení lieku na trh. Nečakaný a rýchly nárast telesnej hmotnosti musí byť pozorne vyšetrený. Ak sa počas liečby nilotinibom objavia prejavy závažnej retencie tekutín, musí byť zhodnotená etiológia a pacienti majú byť náležite liečení (pozri časť 4.2, pokyny k zvládaniu nehematologických toxicít).

#### Srdcovocievne príhody

U novodiagnostikovaných pacientov s CML v randomizovanej klinickej štúdií fázy III a z hlásení po uvedení lieku na trh boli zaznamenané srdcovocievne príhody. V tejto klinickej štúdií s mediánom trvania liečby 60,5 mesiacov sa vyskytli srdcovocievne príhody 3. až 4. stupňa vrátane periférnej arteriálnej okluzívnej choroby (1,4 % pri 300 mg a 1,1 % pri 400 mg nilotinibu dvakrát denne), ischemická choroba srdca (2,2 % pri 300 mg a 6,1 % pri 400 mg nilotinibu dvakrát denne) a ischemické mozgovocievne príhody (1,1 % pri 300 mg a 2,2 % pri 400 mg nilotinibu dvakrát denne). Pacienti majú byť poučení, aby v prípade výskytu akútnych prejavov a príznakov srdcovocievnych príhod okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Srdcovocievny stav pacienta má byť zhodnotený a počas liečby nilotinibom majú byť podľa platných štandardných odporúčaní sledované a aktívne manažované srdcovocievne rizikové faktory. Na kontrolu srdcovocievnych rizík má byť predpísaná vhodná liečba (pozri časť 4.2, pokyny k zvládaniu nehematologických toxicít).

#### Reaktivácia hepatitídy B

Reaktivácia hepatitídy B u pacientov, ktorí sú chronickými prenášačmi tohto vírusu, sa vyskytla v prípade, že títo pacienti užívali inhibítory BCR-ABL-tyrozínkinázy. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie.

Pacienti majú byť vyšetrení na HBV infekciu pred začatím liečby nilotinibom. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym sérologickým testom na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) a u pacientov s pozitívnym testom na HBV infekciu počas liečby je potrebné konzultovať s odborníkmi na ochorenia 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).

#### Osobitné monitorovanie dospelých pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze, ktorí dosiahli trvalú hlbokú molekulovú 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, ktoré umožnia kvantifikáciu BCR-ABL, vyhodnotenie hĺbky molekulovej odpovede a stanovenie prípadnej straty molekulovej remisie po ukončení 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 molekulovej odpovede s citlivosťou najmenej MR4,5 (BCR-ABL/ABL  $\leq$  0,0032 % IS). Hladiny BCR-ABL transkriptov sa musia stanoviť pred a počas ukončenia liečby (pozri časti 4.2 a 5.1).

Strata veľkej molekulovej odpovede (MMR=BCR-ABL/ABL  $\leq$  0,1 % IS) u pacientov s CML, ktorým sa podával nilotinib ako prvo- alebo druholíniová liečba, alebo potvrdená strata MR4 (dve po sebe

idúce merania s odstupom aspoň 4 týždne ukazujúce stratu MR4 ( $MR4=BCR-ABL/ABL \leq 0,01 \% IS$ ) u pacientov s CML, ktorým sa podával nilotinib ako druholíniová liečba bude impulzom pre opätovné začatie liečby v priebehu 4 týždňov od doby, odkedy je známe, že došlo k strate remisie. Molekulový relaps sa môže vyskytnúť počas obdobia bez liečby a údaje o dlhodobých výsledkoch ešte nie sú k dispozícii. Veľmi dôležitá je preto časté monitorovanie hladín BCR-ABL transkriptov a úplného krvného obrazu s diferenciálom, aby sa zistila prípadná strata remisie (pozri časť 4.2). U pacientov, ktorí nedosiahnu MMR po troch mesiacoch od opätovného začatia liečby, sa má vykonať test na mutáciu v kinázovej doméne BCR-ABL.

### Laboratórne testy a monitoring

#### Lipidy v krvi

V klinickej štúdií fázy III u novodiagnostikovaných pacientov s CML sa u 1,1 % pacientov liečených 400 mg nilotinibu dvakrát denne vyskytlo zvýšenie celkového cholesterolu stupňa 3-4; v skupine s dávkovaním 300 mg dvakrát denne však nebolo pozorované žiadne zvýšenie stupňa 3-4 (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby nilotinibom, po 3 a 6 mesiacoch od začatia liečby a najmenej raz ročne pri dlhodobej liečbe sa odporúča stanoviť profily lipidov (pozri časť 4.2). Ak je potrebné podanie inhibítorov HMG-CoA reduktázy (liečiv znižujúcich hladinu lipidov), treba sa pred začatím liečby riadiť podľa časti 4.5, keďže určité inhibítory HMG-CoA reduktázy sú tiež metabolizované prostredníctvom CYP3A4.

#### Glukóza v krvi

V klinickej štúdií fázy III u novo diagnostikovaných pacientov s CML sa u 6,9 % pacientov liečených 400 mg nilotinibu dvakrát denne a u 7,2 % pacientov liečených 300 mg nilotinibu dvakrát denne vyskytlo zvýšenie glukózy v krvi stupňa 3-4. Pred začatím liečby nilotinibom sa odporúča stanoviť hladinu glukózy a podľa klinickej potreby ju monitorovať počas liečby (pozri časť 4.2). Ak výsledky testov oprávňujú 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 nielen s ketokonazolom, itrakonazolom, vorikonazolom, klaritromycínom, telitromycínom, ritonavirom). Ak sa vyžaduje liečba niektorou z uvedených látok, odporúča sa podľa možnosti prerušiť liečbu nilotinibom (pozri časť 4.5). Ak krátkodobé prerušenie liečby nie je možné, je indikované dôsledné monitorovanie pacienta vzhľadom na predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.2).

Súbežné užívanie nilotinibu a liekov, ktoré sú silné induktory CYP3A4 (napr. fenytoín, rifampicín, karbamazepín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný), pravdepodobne zníži expozíciu nilotinibu v klinicky významnej miere. Preto u pacientov, ktorí užívajú nilotinib, je potrebné zvoliť na súbežné podávanie alternatívne liečivá s nižším potenciálom indukovať CYP3A4 (pozri časť 4.5).

### Vplyv jedla

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

Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tvrdé kapsuly, obsah každej tvrdej kapsuly možno zmiešať s jednou čajovou lyžičkou jablčného pyré a ihneď ho užiť. Nesmie sa použiť viac než jedna lyžička jablčného pyré a nesmie sa požiť iné jedlo než jablčné pyré (pozri časť 5.2).

### Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene má malý vplyv na farmakokinetiku nilotinibu. Podanie jednorazovej dávky 200 mg nilotinibu spôsobilo u osôb s ľahkou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene zväčšenie AUC o 35 %, 35 % a 19 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s kontrolnou skupinou osôb s

normálnou funkciou pečene. Predpokladaná  $C_{max}$  nilotinibu v rovnovážnom stave sa zvýšila o 29 %, 18 % a 22 %, v uvedenom poradí. 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. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa preto môže zvýšiť expozícia nilotinibu a pri ich liečbe je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

### Sérová lipáza

Pozorovalo sa zvýšenie lipázy v sére. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze sa odporúča opatrnosť. Keď zvýšenie lipázy sprevádzajú abdominálne príznaky, liečba nilotinibom sa má prerušiť a majú sa zvážiť vhodné diagnostické postupy na vylúčenie pankreatitídy.

### Totálna gastrektómia

Biologická dostupnosť nilotinibu môže byť znížená u pacientov s totálnou gastrektómiou (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa majú zvážiť častejšie následné vyšetrenia.

### 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 vo forme ľahkých až stredne závažných prechodných zvýšení aminotransferáz a celkového bilirubínu sa u detí pozorovali s vyššou frekvenciou ako u dospelých, čo naznačuje zvýšené riziko hepatotoxicity v pediatrickej populácii (pozri časť 4.8). Funkcia pečene (hladiny bilirubínu a pečenej aminotransferáz) sa má monitorovať raz za mesiac alebo podľa klinickej indikácie. Zvýšenie bilirubínu a pečenej aminotransferáz sa má manažovať dočasným prerušením podávania nilotinibu, znížením dávky a/alebo ukončením podávania nilotinibu (pozri časť 4.2). V štúdiách s pediatrickou populáciou s CML bolo u pacientov liečených nilotinibom dokumentované spomalenie rastu (pozri časť 4.8). U pediatrických pacientov liečených nilotinibom sa odporúča dôkladné sledovanie rastu.

### 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 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 erythropoetín alebo faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF), ak je to klinicky indikované. Môže sa podávať s hydroxykarbamidom alebo anagrelidom, ak je to klinicky indikované.

Nilotinib sa metabolizuje prevažne v pečeni, pričom sa predpokladá, že hlavný podiel pri oxidačnom metabolizme zohráva CYP3A4. Nilotinib je tiež substrátom glykoproteínu P (P-gp), efluxnej pumpy

mnohých liečiv. Preto absorpciu a následnú elimináciu systémovo absorbovaného nilotinibu môžu ovplyvňovať látky, ktoré pôsobia na CYP3A4 a/alebo P-gp.

#### Látky, ktoré môžu zvýšiť sérové koncentrácie nilotinibu

Súbežné podávanie nilotinibu s imatinibom (substrát a moderátor P-gp a CYP3A4) malo slabý 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 %. Nie je pravdepodobné, že tieto zmeny sú klinicky významné.

Expozícia nilotinibu u zdravých osôb vzrástla 3-násobne, keď sa podával spolu so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom. Preto je potrebné vyhýbať sa 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, ktoré neinhibujú alebo len minimálne inhibujú CYP3A4.

#### Látky, ktoré môžu znížiť sérové koncentrácie nilotinibu

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

Súbežné podávanie iných liekov, ktoré indukujú CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný), pravdepodobne tiež zníži expozíciu nilotinibu v klinicky významnej miere. U pacientov, ktorí majú indikovanú liečbu induktormi CYP3A4, sa majú zvoliť alternatívne látky s menším potenciálom pre enzýmovú indukciu.

Rozpustnosť nilotinibu závisí od pH, pričom rozpustnosť je nižšia pri vyššom pH. U zdravých osôb, ktoré dostávali 40 mg ezomeprazolu raz denne počas 5 dní, sa pH žalúdka výrazne zvýšilo, ale absorpcia nilotinibu sa len mierne znížila (pokles  $C_{max}$  o 27 % a pokles  $AUC_{0-\infty}$  o 34 %). Nilotinib možno podľa potreby používať súčasne s ezomeprazolom alebo inými inhibítormi protónovej pumpy.

V štúdiu u zdravých osôb 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 súbežná liečba  $H_2$  blokátormi, možno ich podať približne 10 hodín pred a približne 2 hodiny po podaní nilotinibu.

Vo vyššie uvedenej štúdiu nemalo podanie antacida (hydroxid hlinitý/hydroxid horečnatý/simetikón) 2 hodiny pred alebo 2 hodiny po podaní jednorazovej dávky 400 mg nilotinibu taktiež vplyv na farmakokinetiku nilotinibu. V prípade potreby možno podať antacidum približne 2 hodiny pred alebo približne 2 hodiny po podaní nilotinibu.

#### Látky, ktorých systémové koncentrácie môže zmeniť nilotinib

*In vitro* je nilotinib pomerne silný inhibítor CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a UGT1A1, s hodnotou  $K_i$  najnižšou pre CYP2C9 ( $K_i=0,13 \mu M$ ).

Štúdiá liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov pri jednorazovom podaní 25 mg warfarínu, citlivého substrátu CYP2C9, a 800 mg nilotinibu nemala za následok žiadne zmeny farmakokinetických parametrov warfarínu alebo farmakodynamiky warfarínu, stanovených ako protrombínový čas (prothrombin time, PT) a medzinárodný normalizovaný pomer (international normalised ratio, INR). Nie sú údaje o rovnovážnom stave. Táto štúdiá naznačuje, že klinicky významná lieková interakcia medzi nilotinibom a warfarínom je menej pravdepodobná do dávky 25 mg warfarínu. Vzhľadom na chýbajúce údaje pri rovnovážnom stave sa odporúča kontrola farmakodynamických markerov warfarínu (INR alebo PT) po začatí liečby nilotinibom (najmenej počas prvých 2 týždňov).

U pacientov s CML nilotinib podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne po dobu 12 dní zvýšil systémovú expozíciu (AUC a  $C_{max}$ ) perorálne podaného midazolamu (substrát CYP3A4) 2,6- a 2-násobne, v uvedenom poradí. 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. U liekov s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi CYP3A4 (vrátane alfentanilu, cyklosporínu, dihydroergotamínu, ergotamínu, fentanyl, sirolimu a takrolimu ale nevynímajúc aj iné lieky), môže byť potrebný monitoring a úprava dávky, pokiaľ sa podávajú súbežne s nilotinibom.

Kombinácia nilotinibu s tými statínmi, ktoré sú eliminované prevažne cez CYP3A4, môže zvýšiť riziko vzniku statínmi indukovanej myopatie, vrátane rabdomyolýzy.

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

Nilotinib sa má používať opatrne u pacientov, ktorí majú alebo u ktorých sa môže vyvinúť predĺženie QT intervalu, vrátane pacientov užívajúcich antiarytmiká ako amiodarón, dizopyramid, prokaínamid, chinidín a sotalol, alebo iné liečivá, ktoré môžu viesť k predĺženiu QT ako chlorochín, halofantrín, klaritromycín, haloperidol, metadón a moxifloxacín (pozri časť 4.4).

#### Interakcie s jedlom

Absorpcia a biologická dostupnosť nilotinibu sa zvýšia, ak sa užíva s jedlom, čo má za následok jej vyššie sérové koncentrácie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2). Je potrebné vyhýbať sa grapefruitovej šťave a iným jedlám, 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 používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby nilotinibom a po dobu do dvoch týždňov od ukončenia liečby.

#### Gravidita

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

Ak žena, ktorá sa lieči nilotinibom, uvažuje o gravidite, možno zvážiť prerušenie liečby na základe kritérií vhodnosti pre prerušenie liečby, ako sú opísané v častiach 4.2 a 4.4. Existuje obmedzené množstvo údajov o graviditách u pacientok počas pokusu o remisiu bez liečby (treatment-free remission, TFR). Ak sa plánuje gravidita počas fázy TFR, pacientka musí byť informovaná o možnej nutnosti 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 u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené, ženy nemajú dojčiť počas liečby nilotinibom a ešte 2 týždne po poslednej dávke.

#### Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali účinok na fertilitu samcov a samíc potkana (pozri časť 5.3).

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

Nilotinib nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu sa odporúča, 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

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil vychádza zo zlúčených údajov 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 predchádzajúcemu druhu liečby 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 predchádzajúcemu druhu liečby vrátane imatinibu (2 klinické štúdie so 69 pacientmi). Tieto zlúčené údaje predstavujú 9 039,34 pacientorokov expozície.

Bezpečnostný profil nilotinibu je konzistentný naprieč indikáciami.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (incidencia  $\geq 1$  5%) zo zlúčených údajov o bezpečnosti boli: kožná 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 z hlásení po uvedení na trh (Tabuľka 3) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a 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 ( $< 1/10 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

#### Tabuľka 3 Nežiaduce liekové reakcie

<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:	Infekcia herpes vírusom, análny absces, kandidóza (infekcia kandidózy), 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:	Papilóm ústnej dutiny, 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 hyperparatyreoidizmus, 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:	Mozgovocievne príhody, intrakraniálne/mozgové krvácanie, ischemická mozgová príhoda, prechodný ischemický atak, mozgový infarkt, strata vedomia (vrátane synkopy), tremor, poruchy 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 mihalnice, 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, tinitus
Menej časté:	Zhoršenie sluchu (hypoakúzia)
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Časté:	Angina pectoris, arytmia (zahŕňa átrioventrikulárnu blokádu, srdcový flutter, ventrikulárne extrasystoly, tachykardiu, fibriláciu predsiení, bradykardiu), palpitácie, predĺženie QT na elektrokardiograme, koronárna choroba srdca
Menej časté:	Infarkt myokardu, srdcový šelest, perikardiálny výpotok, zlyhávanie srdca, diastolická dysfunkcia, blokáda 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, arterioskleróza, 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, neprijemné pocity v bruchu, distenzia brucha, flatulencia, bolesť brucha, dyspepsia, gastritída, gastroezofagálny reflux, hemoroidy, stomatitída
Menej časté:	Gastrointestinálne krvácanie, meléna, ulcerácia ústnej dutiny, bolesť v ezofágu, suchosť v ústach, citlivosť zubov (hyperestézia zubov), dysgeúzia, enterokolitída, žalúdočný vred, gingivitída, hiátová hernia, rektálne krvácanie
Zriedkavé:	Perforácia gastrointestinálneho vredu, hemateméza, vred ezofágu, ulcerózna ezofagitída, retroperitoneálne krvácanie, subileus
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	
Veľmi časté:	Hyperbilirubinémia (vrátane zvýšenia bilirubínu v krvi)
Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Menej časté:	Hepatotoxicita, toxická hepatitída, žltacka, 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:	Erythema multiforme, 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, menorágia
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 alkalickéj 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 sa nepozorovali všetky nežiaduce liekové reakcie.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### Náhla smrť

Menej časté prípady (0,1 až 1 %) náhlej smrti boli hlásené v klinických štúdiách nilotinibu a/alebo v programoch podávania z humanitárnych dôvodov (compassionate use programs) u pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v chronickej fáze alebo akcelerovanej fáze, ktorí mali v anamnéze ochorenie srdca alebo významné srdcové rizikové faktory (pozri časť 4.4).

#### Reaktivácia hepatitídy B

V súvislosti s inhibítorami BCR-ABL-tyrozínkinázy bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k 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), ktorí majú CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze (n=58) sa skúmala v jednej hlavnej štúdií počas obdobia 60 mesiacov (pozri časť 5.1). Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií pozorovaných u pediatrických pacientov sa vo všeobecnosti zhodovali s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých, s výnimkou hyperbilirubinémie/zvýšeného 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 častejšie ako u dospelých pacientov. Hladiny bilirubínu a aminotrasferáz sa majú počas liečby monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Spomalenie rastu u pediatrických pacientov

V štúdií uskutočnenej v pediatrickej populácii s CML s priemernou expozíciou 51,9 mesiacov u novodiagnostikovaných pacientov a 59,9 mesiacov u pacientov s rezistentnciou na imatinib/dasatinib alebo u pacientov s Ph+ CML-CP s intoleranciou voči imatinibu sa spomalenie rastu (prekročenie najmenej dvoch hlavných percentilových čiar od východiskovej hodnoty) pozorovalo u ôsmich pacientov: päť (8,6 %) prekročilo dve hlavné percentilové čiary od východiskovej hodnoty a traja (5,2 %) prekročili tri hlavné percentilové čiary od východiskovej hodnoty. Udalosti spojené so spomalením rastu boli hlásené u 3 pacientov (5,2 %). U pediatrických pacientov liečených nilotinibom sa odporúča dôkladné sledovanie rastu (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**

Zaznamenali sa ojedinelé správy 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. Zmeny EKG alebo hepatotoxicita neboli uvádzané. Podľa hlásení došlo následne k zotaveniu.

V prípade predávkovania má byť pacient pod dohľadom a má sa mu podať primeraná podporná liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, 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 viaže s vysokou afinitou na väzbové miesto ATP takým spôsobom, že je účinným inhibítom BCR-ABL divokého typu a zachováva si aktivitu voči 32/33 mutantných foriem BCR-ABL rezistentných voči imatinibu. V dôsledku tejto biochemickej aktivity nilotinib selektívne inhibuje proliferáciu a indukuje apoptózu bunkových línii a primárnych leukemických buniek s pozitívnym chromozómom Philadelphia od pacientov s CML. Na myšiacich modeloch CML nilotinib ako jediná použitá látka po perorálnom podávaní znižuje nádorovú záťaž a predlžuje prežívanie.

#### Farmakodynamické účinky

Nilotinib má malý alebo žiadny účinok na väčšinu iných skúmaných proteínkináz vrátane Src, okrem kináz receptorov PDGF, KIT a efrínu, 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 IC50 nM)**

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

#### Klinická účinnosť

##### *Klinické štúdie pri novodiagnostikovanej CML v chronickej fáze*

Na stanovenie účinnosti nilotinibu oproti imatinibu sa uskutočnila otvorená, multicentrická, randomizovaná klinická štúdia fázy III s 846 dospelými pacientmi s novodiagnostikovanou CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia v cytogeneticky potvrdennej chronickej fáze. Pacientom bolo ochorenie diagnostikované v priebehu posledných šiestich mesiacov a v minulosti neboli liečení, s výnimkou 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 raz denne (n=283). Randomizácia bola stratifikovaná podľa Sokalovho rizikového skóre v čase stanovenia diagnózy.

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

Primárna analýza údajov sa vykonala v čase, keď všetkých 846 pacientov ukončilo 12 mesiacov liečby (alebo ju vysadilo skôr). Následné analýzy sa týkajú času, keď pacienti ukončili 24, 36, 48, 60 a 72 mesiacov liečby (alebo ju vysadili skôr). Medián trvania liečby bol približne 70 mesiacov v skupinách liečby nilotinibom a 64 mesiacov v skupine imatinibu. Medián skutočnej veľkosti dávky bol 593 mg/deň pri nilotinibe 300 mg dvakrát denne, 772 mg/deň pri nilotinibe 400 mg dvakrát denne a 400 mg/deň pri imatinibe 400 mg raz denne. Táto štúdia naďalej pokračuje.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola veľká molekulová odpoveď (major molecular response, MMR) po 12 mesiacoch. MMR bola definovaná ako  $\leq 0,1$  % BCR-ABL/ABL % podľa medzinárodnej škály (international scale, IS) pri stanovení RQ-PCR, čo zodpovedá poklesu BCR-ABL transkriptov  $\geq 3$  log oproti štandardizovanej východiskovej hodnote. Podiel MMR po 12 mesiacoch bol štatisticky významne vyšší pri nilotinibe 300 mg dvakrát denne v porovnaní s imatinibom 400 mg raz denne (44,3 % oproti 22,3 %,  $p < 0,0001$ ). Podiel MMR po 12 mesiacoch bol tiež štatisticky významne vyšší pri nilotinibe 400 mg dvakrát denne v porovnaní s imatinibom 400 mg raz denne (42,7 % oproti 22,3 %,  $p < 0,0001$ ).

Podiel MMR po 3, 6, 9 a 12 mesiacoch bol 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % a 44,3 % pri nilotinibe 300 mg dvakrát denne, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % a 42,7 % pri nilotinibe 400 mg dvakrát denne a 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % a 22,3 % pri imatinibe 400 mg raz denne.

Podiely MMR v 12., 24., 36., 48., 60. a 72. mesiaci sú uvedené v Tabuľke 5.

**Tabuľka 5 Podiel MMR**

	Nilotinib 300 mg dvakrát denne n=282 (%)	Nilotinib 400 mg dvakrát denne n=281 (%)	Imatinib 400 mg raz 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; 45)
<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 pre podiel odpovedí (oproti imatinibu 400 mg)  $< 0,0001$  testu podľa Cochran-Mantel-Haenszela (CMH)

<sup>2</sup> Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v uvedenom čase, sú zahrnutí ako respondéri v danom čase. Zo všetkých pacientov nebolo možné u celkovo 199 (35,2 %) pacientov vyhodnotiť MMR v 36. mesiaci (87 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne a 112 v skupine imatinibu) pre chýbajúce/nevyhodnotiteľné vyšetrenie PCR (n=17), atypické východiskové transkripty (n=7) alebo pre ukončenie liečby pred 36. mesiacom (n=175).

<sup>3</sup> Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v uvedenom čase, sú zahrnutí ako respondéri v danom čase. Zo všetkých pacientov nebolo možné u celkovo 305 (36,1 %) pacientov vyhodnotiť MMR v 48. mesiaci (98 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 88 v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 119 v skupine imatinibu) pre chýbajúce/nevyhodnotiteľné vyšetrenie PCR (n=18), atypické východiskové transkripty (n=8) alebo pre ukončenie liečby pred 48. mesiacom (n=279).

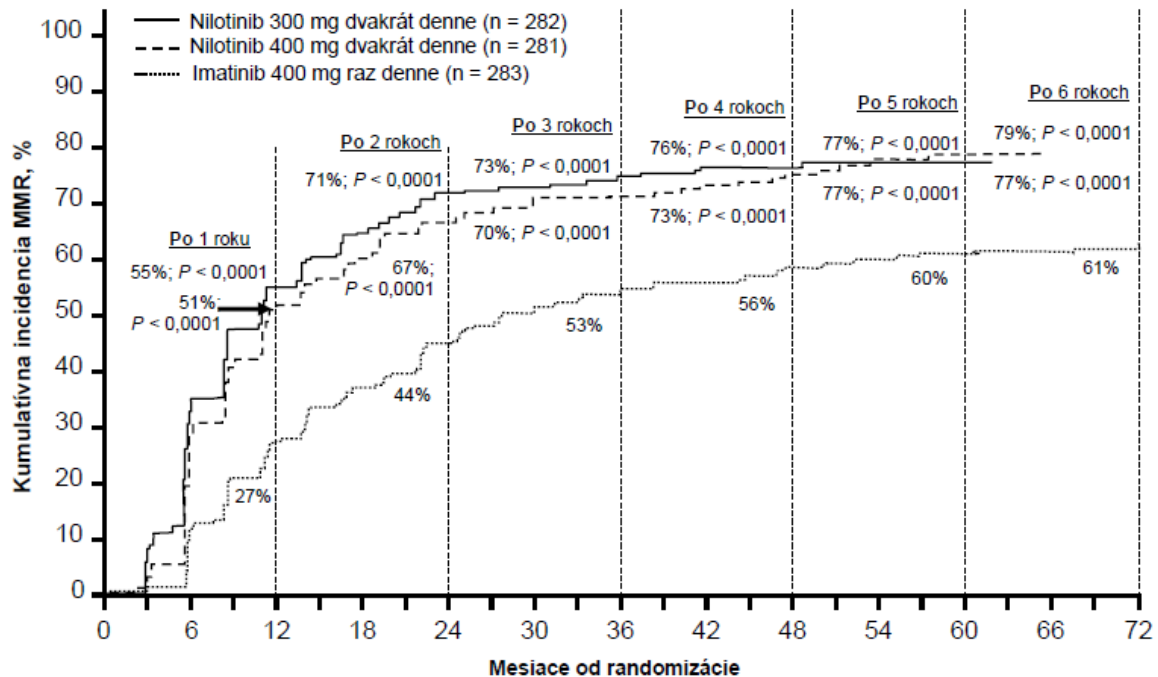
<sup>4</sup> Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v uvedenom čase, sú zahrnutí ako respondéri v danom čase. Zo všetkých pacientov nebolo možné u celkovo 322 (38,1 %) pacientov vyhodnotiť MMR v 60. mesiaci (99 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 93 v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 130

v skupine imatinibu) pre chýbajúce/nevyhodnotiteľné vyšetrenie PCR (n=9), atypické východiskové transkripty (n=8) alebo pre ukončenie liečby pred 60. mesiacom (n=305).

<sup>5</sup> Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v uvedenom čase, sú zahrnutí ako respondéri v danom čase. Zo všetkých pacientov nebolo možné u celkovo 395 (46,7 %) pacientov vyhodnotiť MMR v 72. mesiaci (130 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 110 v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 155 v skupine imatinibu) pre chýbajúce/nevyhodnotiteľné vyšetrenie PCR (n=25), atypické východiskové transkripty (n=8) alebo pre ukončenie liečby pred 72. mesiacom (n=362).

Podiely MMR v rôznych časoch (vrátane pacientov, ktorí dosiahli MMR ako respondéri v danom čase alebo skôr) sú uvedené v kumulatívnej incidencii MMR (pozri Obrázok 1).

**Obrázok 1 Kumulatívna incidencia MMR**



Vo všetkých skupinách rizika 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 liečených nilotinibom 300 mg dvakrát denne dosiahlo úroveň BCR-ABL  $\leq 10$  % po 3 mesiacoch liečby v porovnaní so 67 % (176/264) pacientov liečených nilotinibom 400 mg dvakrát denne. Pacienti s BCR-ABL na úrovni  $\leq 10$  % po 3 mesiacoch liečby preukázali väčšiu mieru celkového prežívania v 72. mesiaci v porovnaní s tými, ktorí nedosiahli takúto úroveň molekulovej odpovede (94,5 % oproti 77,1 % v uvedenom poradí [p=0,0005]).

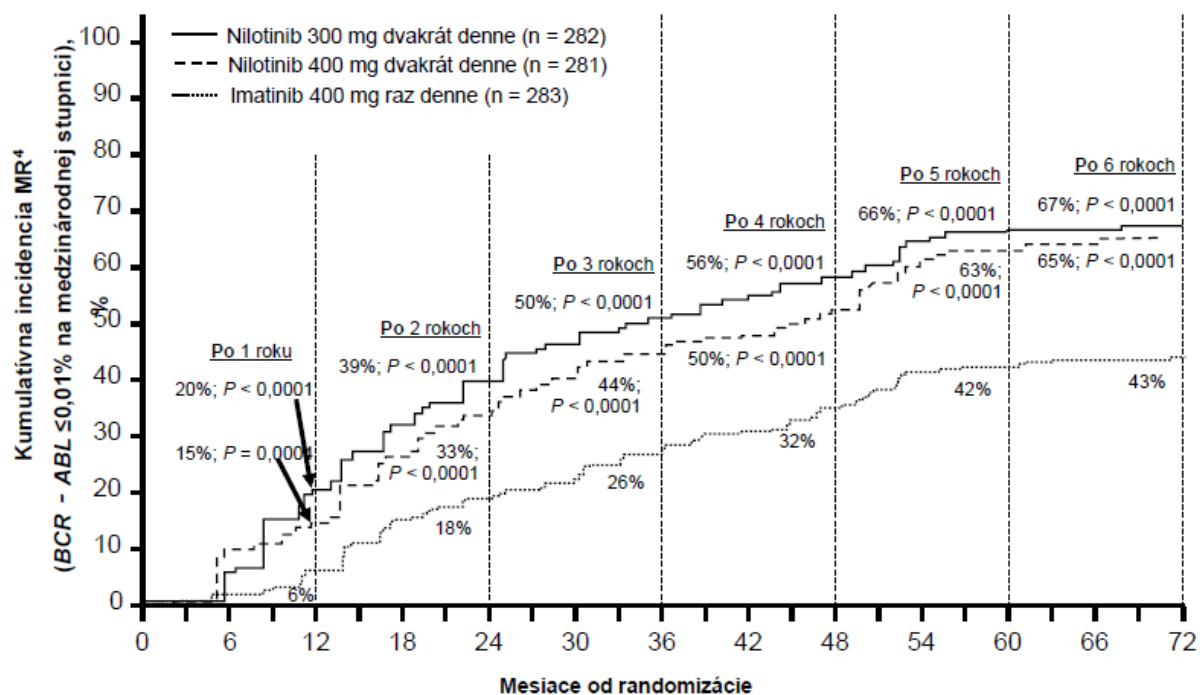
Na základe analýzy času do prvej MMR podľa Kaplan-Meiera bola pravdepodobnosť dosiahnutia MMR v rozličných časoch vyššia pri nilotinibe 300 mg aj 400 mg dvakrát denne v porovnaní s imatinibom 400 mg raz denne (HR=2,17 a stratifikovaný log-rank p<0,0001 medzi nilotinibom 300 mg dvakrát denne a imatinibom 400 mg raz denne, HR=1,88 a stratifikovaný log-rank p<0,0001 medzi nilotinibom 400 mg dvakrát denne a imatinibom 400 mg raz denne).

Podiel pacientov, ktorí mali molekulovú odpoveď  $\leq 0,01$  % a  $\leq 0,0032$  % podľa IS v rozličných časoch sú uvedené v Tabuľke 6 a podiel pacientov, ktorí mali molekulovú odpoveď  $\leq 0,01$  % a  $\leq 0,0032$  % podľa IS v rôznych časoch sú uvedené na Obrázkoch 2 a 3. Molekulové odpovede  $\leq 0,01$  % a  $\leq 0,0032$  % podľa IS zodpovedajú zníženiu transkriptov BCR-ABL  $\geq 4$  log a  $\geq 4,5$  log v uvedenom poradí oproti štandardizovanej východiskovej hodnote.

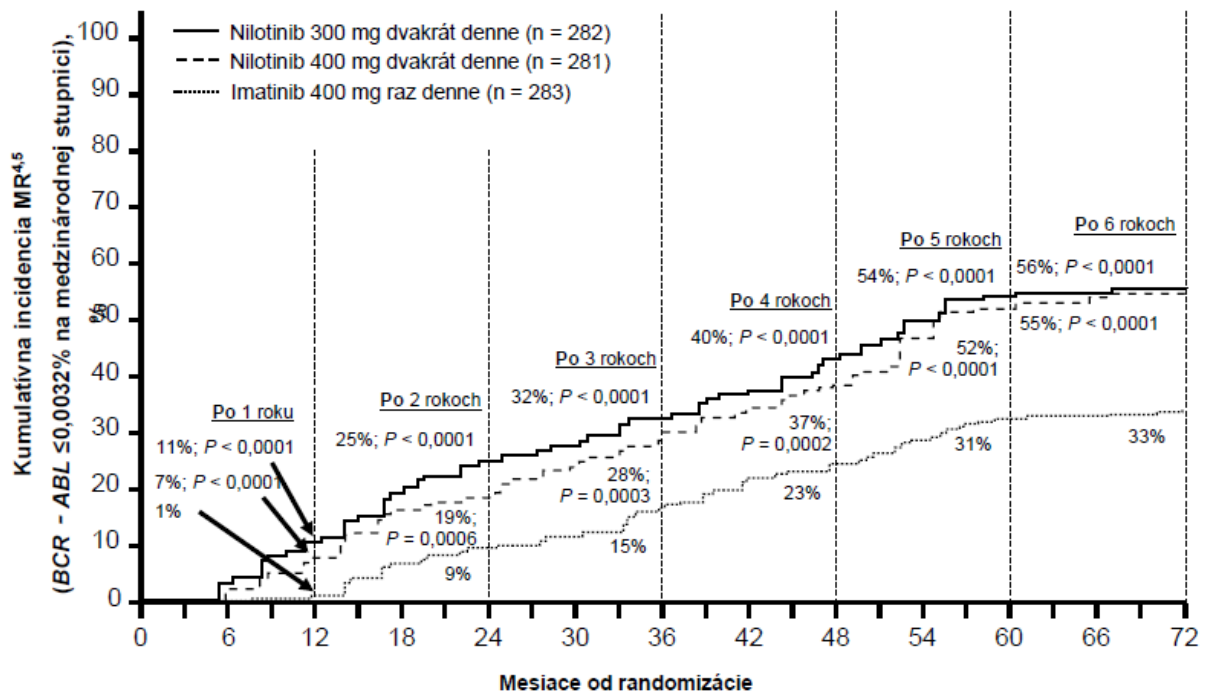
**Tabuľka 6 Podiely pacientov, ktorí mali molekulovú odpoveď  $\leq 0,01\%$  (zníženie 4 log) a  $\leq 0,0032\%$  (zníženie 4,5 log)**

	Nilotinib 300 mg dvakrát denne n=282 (%)		Nilotinib 400 mg dvakrát denne n=281 (%)		Imatinib 400 mg raz 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 molekulovej odpovede  $\leq 0,01\%$  (zníženie 4 log)**



**Obrázok 3 Kumulatívna incidencia molekulovej odpovede  $\leq 0,0032\%$  (zníženie 4,5 log)**



Na základe odhadov podľa Kaplan-Meiera pre trvanie prvej MMR boli podiely pacientov, ktorí si udržali odpoveď počas 72 mesiacov spomedzi pacientov, ktorí dosiahli MMR 92,5 % (95 % IS: 88,6-96,4 %) v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 92,2 % (95 % IS: 88,5-95,9 %) v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 88,0 % (95 % IS: 83,0-93,1 %) v skupine imatinibu 400 mg raz 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.

Podiel CCyR v priebehu 24 mesiacov (vrátane pacientov, ktorí dosiahli CCyR ako respondéri v 24. mesiaci alebo skôr), bol štatisticky vyšší v skupinách nilotinibu 300 mg dvakrát denne aj 400 mg dvakrát denne v porovnaní so skupinou imatinibu 400 mg raz denne.

**Tabuľka 7 Najlepší podiel CCyR**

	Nilotinib 300 mg dvakrát denne n=282 (%)	Nilotinib 400 mg dvakrát denne n=281 (%)	Imatinib 400 mg raz denne n=283 (%)
<b>V priebehu 12 mesiacov</b>			
Odpoveď (95 % IS)	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 % IS)	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 odhadov podľa Kaplan-Meiera boli podiely pacientov, ktorí si udržali odpoveď počas 72 mesiacov spomedzi pacientov, ktorí dosiahli CCyR 99,1 % (95 % IS: 97,9-100 %) v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 98,7 % (95 % IS: 97,1-100 %) v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 97,0 % (95 % IS: 94,7-99,4 %) v skupine imatinibu 400 mg raz 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 dokumentovanej progresie ochorenia do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy alebo úmrtia súvisiaceho s CML. Progresia do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy počas liečby sa pozorovala celkovo u 17 pacientov: u 2 pacientov pri nilotinibe 300 mg dvakrát denne, u 3 pacientov pri nilotinibe 400 mg dvakrát denne a u 12 pacientov pri imatinibe 400 mg raz denne. Odhadované podiely pacientov bez progresie do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy v 72 mesiacoch boli 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 raz denne, HR=0,2457 a stratifikovaný log-rank p=0,0185 medzi nilotinibom 400 mg dvakrát denne a imatinibom raz 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 počas liečby do dátumu ukončenia zberu údajov do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy (3 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 5 v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 17 v skupine imatinibu 400 mg raz denne). Odhadované podiely pacientov bez progresie do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy vrátane vývinu klonov boli v 72 mesiacoch 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 raz denne, HR=0,2848 a stratifikovaný log-rank p=0,0085 medzi nilotinibom 400 mg dvakrát denne a imatinibom raz denne).

Celkovo 55 pacientov zomrelo počas liečby alebo počas následného sledovania po ukončení liečby (21 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 11 v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 23 v skupine imatinibu 400 mg raz denne). Dvadsaťšesť (26) z týchto 55 úmrtí súviselo s CML (6 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 4 v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 16 v skupine imatinibu 400 mg raz denne). Odhadované podiely pacientov, ktorí žili v 72 mesiacoch, boli 91,6 %, 95,8 % a 91,4 % v uvedenom 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 v 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 skúšania pri CML v chronickej a akcelerovanej fáze s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu

Na stanovenie účinnosti nilotinibu u dospelých pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu sa uskutočnila otvorená, nekontrolovaná, multicentrická klinická štúdia fázy II s oddelenými ramenami liečby chronickej a akcelerovanej fázy ochorenia. Účinnosť sa stanovila u 321 CP pacientov a 137 AP pacientov zaradených do štúdie. Medián trvania liečby bol 561 dní u CP pacientov a 264 dní u AP pacientov (pozri Tabuľku 8). Nilotinib sa podávala kontinuálne (dvakrát denne 2 hodiny po jedle a bez požitia jedla najmenej jednu hodinu po podaní), kým sa nepreukázala neprimeraná odpoveď alebo progresia ochorenia. Dávka bola 400 mg dvakrát denne a bolo dovolené 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	561	264

(25.-75. percentil)	(196-852)	(115-595)
---------------------	-----------	-----------

Rezistencia voči imatinibu zahŕňala nedosiahnutie kompletnej hematologickej odpovede (do 3 mesiacov), cytogenetickej odpovede (do 6 mesiacov) alebo veľkej cytogenetickej odpovede (do 12 mesiacov), alebo progresiu ochorenia po dosiahnutí predchádzajúcej cytogenetickej alebo hematologickej odpovede. Intoleranciu voči imatinibu mali pacienti, ktorí prerušili liečbu imatinibom pre toxicitu a nedosiahli veľkú cytogenetickú odpoveď v čase zaradenia do klinického skúšania.

Celkovo 73 % pacientov malo rezistenciu voči imatinibu a 27 % intoleranciu voči imatinibu. Väčšina pacientov mala dlhodobú anamnézu CML, ktorá zahŕňala extenzívnu predchádzajúcu liečbu inými antineoplastikami vrátane imatinibu, hydroxykarbamidu a interferónu a u niektorých dokonca neúspešnú orgánovú transplantáciu (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 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 CP pacientov bolo dosiahnutie veľkej cytogenetickej odpovede (MCyR), definovanej ako eliminovanie (CCyR, kompletná cytogenetická odpoveď) alebo významné zníženie na  $<35$  % Ph<sup>+</sup> metafáz (parciálna cytogenetická odpoveď) hematopoetických buniek s Ph<sup>+</sup>. Kompletná hematologická odpoveď (CHR) u CP pacientov sa hodnotila ako sekundárny koncový ukazovateľ. Primárny koncový ukazovateľ u AP pacientov bola celkovo potvrdená hematologická odpoveď (HR), definovaná buď ako kompletná hematologická odpoveď, žiadny dôkaz leukémie, alebo návrat do chronickej fázy.

#### *Chronická fáza*

Podiel MCyR u 321 CP pacientov bol 51 %. Väčšina pacientov s odpoveďou na liečbu dosiahla MCyR rýchlo v priebehu 3 mesiacov (medián 2,8 mesiaca) od začiatku liečby nilotinibom a odpoveď u nich pretrvávala. Medián času do dosiahnutia CCyR bol niečo nad 3 mesiace (medián 3,4 mesiaca). Z pacientov, ktorí dosiahli MCyR, 77 % (95 % IS: 70 %-84 %) si udržalo odpoveď 24 mesiacov. Medián trvania MCyR sa nedosiahol. Z pacientov, ktorí dosiahli CCyR, 85 % (95 % IS: 78 %-93 %) si udržalo odpoveď do 24 mesiacov. Medián trvania CCyR sa nedosiahol. Pacienti s CHR pri zaradení do klinického skúšania dosiahli MCyR rýchlejšie (1,9 oproti 2,8 mesiacom). Z CP pacientov bez CHR pri zaradení do klinického skúšania 70 % dosiahlo CHR, medián času do dosiahnutia CHR bol 1 mesiac a medián trvania CHR bol 32,8 mesiaca. Odhadované 24-mesačné celkové prežívanie u CML-CP pacientov bol 87 %.

#### *Akcelerovaná fáza*

Celkový potvrdený podiel HR u 137 AP pacientov bol 50 %. Väčšina pacientov s odpoveďou na liečbu dosiahla HR pri liečbe nilotinibom rýchlo (medián 1,0 mesiaca) a odpoveď pretrvávala (medián trvania potvrdenej HR bol 24,2 mesiaca). Z pacientov, ktorí dosiahli HR, 53 % (95 % IS: 39 % - 67 %) si udržalo odpoveď 24 mesiacov. Podiel MCyR bol 30 % s mediánom času do odpovede 2,8 mesiaca. Z pacientov, ktorí dosiahli MCyR, 63 % (95 % IS: 45 % - 80 %) si udržalo odpoveď 24 mesiacov. Medián trvania MCyR bol 32,7 mesiaca. Odhadované 24-mesačné celkové prežívanie u CML-AP pacientov bolo 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 (n=95)	Rezistencia (n=226)	Celkovo (n=321)	Intolerancia (n=27)	Rezistencia (n=109)	Celkovo* (n=137)
Hematologická odpoveď (%)						
Celkovo (95 % IS)	-	-	-	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 % IS)	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 CP pacientov 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 dostupné. Klinická štúdia fázy II, ktorá skúmala nilotinib v skupine CP a AP pacientov extenzívne predliečených rôznymi druhmi liečby, vrátane ďalšieho inhibítora tyrozínkinázy popri imatinibe, mala tiež oddelené ramená liečby. Z týchto pacientov malo 30/36 (83 %) voči liečbe rezistenciu a žiadnu intoleranciu. U 22 CP pacientov, u ktorých sa hodnotila účinnosť, bol podiel MCyR vyvolaných nilotinibom 32 % a CHR 50 %. U 11 AP pacientov, u ktorých sa hodnotila účinnosť, bol celkový podiel HR vyvolaných liečbou 36 %.

Po zlyhaní imatinibu sa zistilo 24 rôznych mutácií BCR-ABL u 42 % pacientov s CML v chronickej fáze a u 54 % v akcelerovanej fáze, u ktorých sa mutácie hodnotili. Potvrdila sa účinnosť nilotinibu u pacientov s rozličnými mutáciami BCR-ABL spojenými s rezistenciou voči imatinibu, 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 štúdii 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 meranú pomocou testu MolecularMD MRDx BCR-ABL, do pokračovania liečby nilotinibom počas ďalších 52 týždňov (konsolidačná fáza s nilotinibom). 190 z 215 pacientov (88,4 %) vstúpilo do fázy TFR po dosiahnutí trvalej hlbokovej molekulovej odpovede počas konsolidačnej fázy definovanej podľa nasledujúcich kritérií:

- 4 posledné štvrtročné vyhodnotenia (vykonané každých 12 týždňov) boli aspoň MR4,0 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01$  % IS) a udržali sa počas jedného roka
- posledné vyhodnotenie je MR4,5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032$  % IS)
- nie viac ako dve vyhodnotenia spadajú medzi MR4,0 a MR4,5 (0,0032 % IS < BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01$  % IS).

Primárnym koncovým 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	
týždne po začatí fázy TFR	48 týždňov	264 týždňov
pacienti s pretrvávajúcou MMR alebo so zlepšením	98 (51,6 %, [95 % IS: 44,2; 58,9])	79 <sup>[2]</sup> (41,6 %, 95 % IS: 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 %)

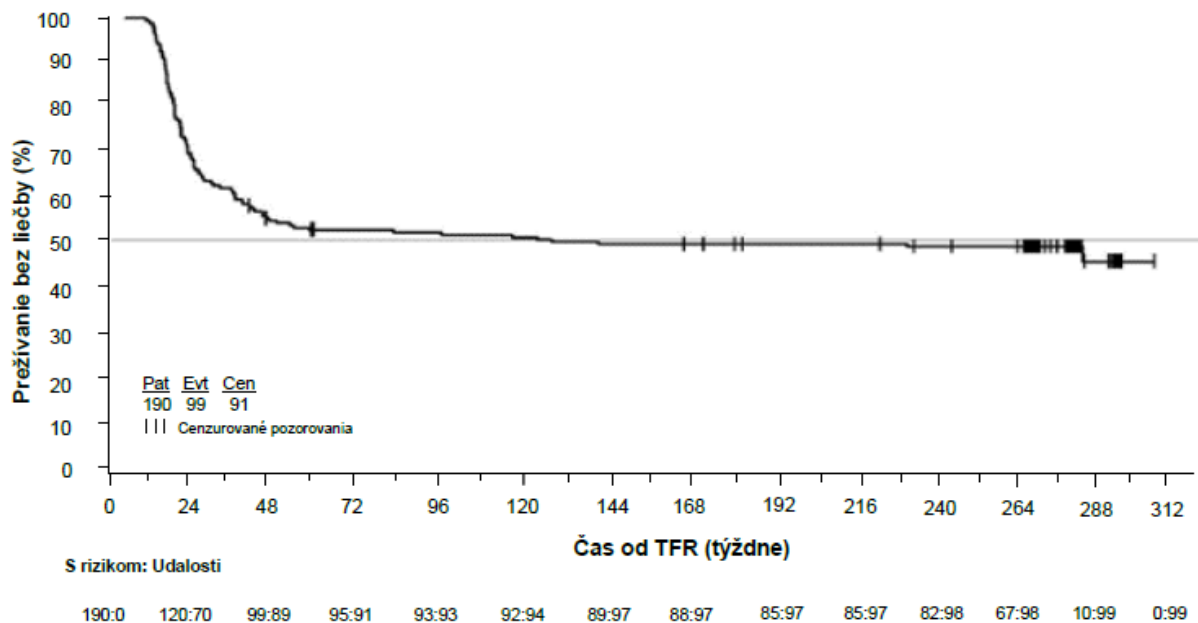
[1] Jeden pacient do 48. týždňa nestratil MMR, ale prerušil fázu TFR.

[2] 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 Kaplana-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 Kaplana-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 inhibitory tyrozínkinázy (TKI, tyrosine kinase inhibitors) počas

≥3 rokov (imatinib ako úvodná liečba TKI počas viac ako 4 týždňov bez zdokumentovanej 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 počas ďalších 52 týždňov (konsolidačná fáza s nilotinibom). 126 zo 163 pacientov (77,3 %) vstúpilo do fázy TFR po dosiahnutí trvalej hlbkej molekulovej odpovede počas konsolidačnej fázy definovanej podľa nasledujúcich kritérií:

- 4 posledné štvrtročné vyhodnotenia (vykonané každých 12 týždňov) nepreukázali žiadnu potvrdenú stratu MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS) počas jedného roka

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo percento pacientov bez potvrdenej straty MR4,0 alebo straty MMR počas 48 týždňov po ukončení liečby.

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

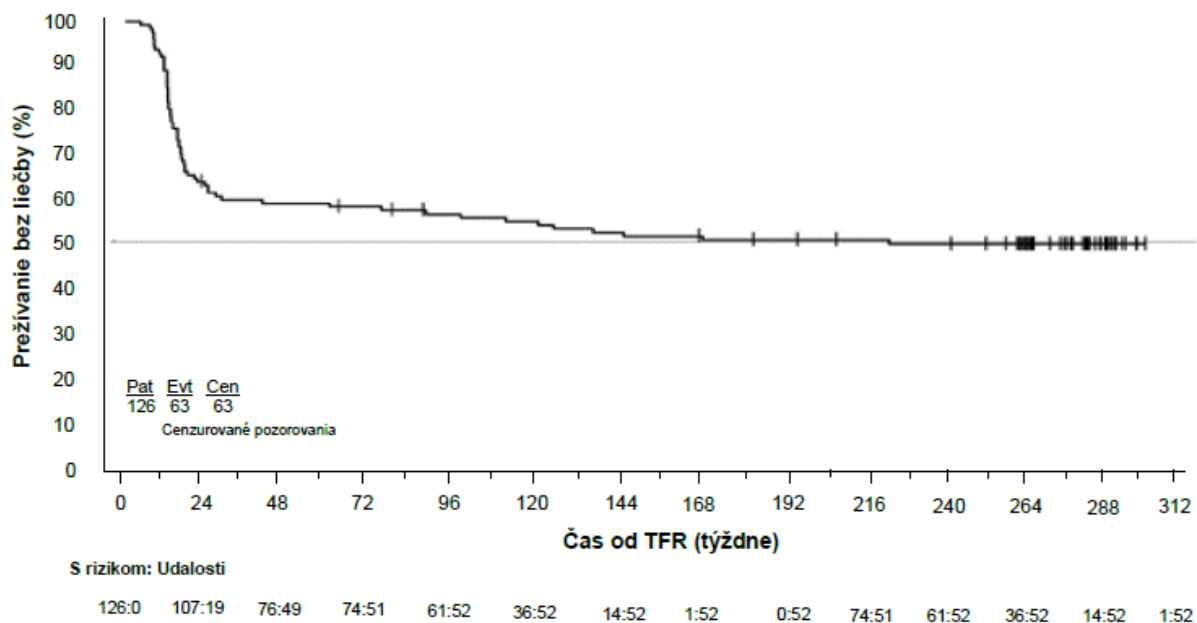
Pacienti, ktorí vstúpili do fázy TFR	126	
týždne po začatí fázy TFR	48 týždňov	264 týždňov
pacienti s pretrvávajúcou MMR, s nepotvrdenou stratou MR4,0 a neobnovenou liečbou nilotinibom	73 (57,9 %, [95 % IS: 48,8; 66,7])	54 (42,9 % [54/126, 95 % IS: 34,1; 52,0])
Pacienti, ktorí prerušili fázu TFR	53	74 <sup>[1]</sup>
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 týždňov (95 % IS:8,1; 12,1) a 13,1 týždňov (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 pediatrickej štúdií uskutočnenej s nilotinibom dostávalo liečbu nilotinibom celkovo 58 pacientov vo veku od 2 do <18 rokov (25 novodiagnostikovaných pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze a 33 pacientov s rezistenciou voči imatinibu/dasatinibu alebo s Ph+ CML v chronickej fáze s intoleranciou voči imatinibu) v dávke 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne, zaokrúhlenou na najbližšiu dávku 50 mg (do maximálnej jednotlivej dávky 400 mg). Najdôležitejšie údaje zo 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 s 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 % IS)	60 % (38,7; 78,9)	48,5 % (30,8; 66,5)
MMR počas 12. cyklu (95 % IS)	64,0% (42,5; 82,0)	57,6% (39,2; 74,5)
MMR počas 66. cyklu (95 % IS)	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 $\leq 0,01$ % IS) počas 66. cyklu	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)
Počet pacientov (%), ktorí dosiahli MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % 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 Úmrtie počas liečby Úmrtie počas sledovania v rámci dispenzarizácie	0 3 (12 %) Nedá sa odhadnúť	0 1 (3 %) Nedá sa odhadnúť

\* jeden pacient dočasne zodpovedal technickej definícii progresii do AP/BC (v dôsledku zvýšeného počtu bazofilných buniek) jeden mesiac od začiatku podávania nilotinibu (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) bola relatívna biologická dostupnosť nilotinibu v kapsulách približne 50 %. Keď sa nilotinib užíva spolu s jedlom, u zdravých dobrovoľníkov sa  $C_{max}$  nilotinibu zvýši o 112 % a plocha pod krivkou sérovej koncentrácie v závislosti od času (AUC) o 82 % v porovnaní so stavom nalačno. 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) sa môže znížiť približne o 48 % u pacientov s totálnou gastrektómiou a o 22 % u pacientov s parciálnou gastrektómiou.

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

Hlavné metabolické dráhy zistené u zdravých osôb sú oxidácia a hydroxylácia. Nilotinib je hlavná cirkulujúca zložka v sére. Žiadny z metabolitov neprispieva vo významnej miere k farmakologickej aktivite nilotinibu. Nilotinib sa primárne metabolizuje CYP3A4, s možným menším podielom CYP2C8.

### Eliminácia

Po jednorazovej dávke rádioaktívne značeného nilotinibu podanej zdravým osobám sa viac ako 90 % dávky eliminovalo do 7 dní, prevažne stolicou (94 % dávky). Nezmenený nilotinib tvoril 69 % dávky.

Zdanlivý eliminačný polčas odhadnutý z farmakokinetiky pri opakovanom podávaní raz denne bol približne 17 hodín. Variabilita farmakokinetiky nilotinibu medzi pacientmi bola stredne vysoká až vysoká.

#### Linearita/nelinearita

Expozícia nilotinibu v rovnovážnom stave závisela 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 podávaní 400 mg dvakrát denne bola v rovnovážnom stave o 35 % vyššia ako pri podávaní 800 mg raz denne. Systémová expozícia (AUC) nilotinibu v rovnovážnom stave pri dávkach 400 mg dvakrát denne bola približne o 13,4 % vyššia než pri dávkach 300 mg dvakrát denne. Priemerné minimálne a maximálne koncentrácie nilotinibu počas 12 mesiacov boli približne o 15,7 % a 14,8 % vyššie pri podávaní 400 mg dvakrát denne v porovnaní s podávaním 300 mg dvakrát denne. Pri zvýšení dávky zo 400 mg dvakrát denne na 600 mg dvakrát denne nedošlo k významnému zvýšeniu expozície nilotinibu.

Podmienky rovnovážneho stavu sa v podstate dosiahli do 8 dní. Zvýšenie sérovej expozície nilotinibu medzi prvou dávkou a rovnovážnym stavom bolo približne 2-násobné pri podávaní raz denne a 3,8-násobné pri podávaní dvakrát denne.

#### Biologická dostupnosť/bioekvivalenčné štúdie

Preukázalo sa, že jednorazové podanie 400 mg nilotinibu pri použití 2 tvrdých kapsúl po 200 mg, keď sa obsah každej tvrdej kapsuly zmiešal s jednou čajovou lyžičkou jablčného pyré, je bioekvivalentné s jednorazovým podaním 2 neporušených tvrdých kapsúl po 200 mg.

#### Pediatrická populácia

Po podávaní nilotinibu pediatrickým pacientom v dávke 230 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne, zaokrúhlenej na najbližšiu 50 mg dávku (až po maximálnu jednotlivú dávku 400 mg), boli expozícia v rovnovážnom stave a klírens nilotinibu podobné (do 2-násobku) ako u dospelých pacientov liečených dávkou 400 mg dvakrát denne. Farmakokinetická expozícia nilotinibu po jednej alebo viacerých dávkach sa zdá byť porovnateľná medzi pediatrickými pacientmi od 2 rokov do <10 rokov a od ≥10 rokov do <18 rokov.

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

Nilotinib sa hodnotil v štúdiách farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity, fototoxicity a karcinogenity (u potkanov a myši).

#### Štúdie farmakologickej bezpečnosti

Nilotinib neovplyvnil funkcie CNS alebo dýchacej sústavy. V štúdiách kardiálnej bezpečnosti *in vitro* sa zistil predklinický signál predĺženia QT, ktoré bolo dôsledkom nilotinibom spôsobenej blokády prúdov hERG a predĺženia trvania akčného potenciálu v izolovaných srdciach králikov. 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

V štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní trvajúcich do 4 týždňov u psov a do 9 mesiacov u makakov krabožravých sa zistilo, že primárnym cieľovým orgánom toxicity nilotinibu je pečeň. Zmeny pozostávali zo zvýšenej aktivity alanínaminotransferázy a alkalickej fosfatázy a histopatologických nálezov (najmä hyperplázie/hypertrofiie sínusových buniek alebo Kupfferových buniek, hyperplázie žľčovodov a periportálnej fibrózy). Vo všeobecnosti boli klinické biochemické zmeny plne reverzibilné po štvortýždňovom období zotavenia a histologické zmeny vykazovali čiastočnú reverzibilitu. Expozície pri najnižších dávkach, pri ktorých sa pozorovali účinky na pečeň,

boli nižšie ako expozícia u ľudí pri dávke 800 mg/deň. Iba menšie zmeny v pečeni sa pozorovali u myši alebo potkanov pri podávaní do 26 týždňov. Prevažne reverzibilné zvýšenia hladiny cholesterolu sa pozorovali u potkanov, psov a opíc.

#### Štúdie genotoxicity

V skúšaní genotoxicity v bakteriálnych systémoch *in vitro* a v cicavčích systémoch *in vitro* a *in vivo* s metabolickou aktiváciou alebo bez nej sa nenašiel dôkaz mutagénneho potenciálu nilotinibu.

#### Štúdie karcinogenity

V štúdií karcinogenity na potkanoch trvajúcej 2 roky bola maternica hlavným cieľovým orgánom s inými ako neoplastickými léziami (dilatácia, rozšírenie ciev, hyperplázia endotelových buniek, zápal a/alebo hyperplázia epitelu). Karcinogenita sa nepreukázala pri podávaní nilotinibu 5, 15 a 40 mg/kg/deň. Expozícia (vyjadrená ako AUC) pri najvyššej dávke predstavovala približne 2- až 3-násobok dennej expozície nilotinibu v rovnovážnom stave (na základe AUC) u ľudí pri dávke 800 mg/deň.

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

#### Štúdie reprodukčnej toxicity a fertility

Nilotinib nespôsovoval teratogenitu, ale vykazoval embryo- a fetotoxicitu pri dávkach, ktoré boli toxické aj pre samice. Zvýšené poimplantačné straty sa pozorovali v štúdií fertility pri podávaní samcom aj samiciam, aj v štúdií embryotoxicity pri podávaní samiciam. V skúšaní embryotoxicity sa zistila letalita embryí a účinky na plod (predovšetkým znížená hmotnosť plodov, predčasné zrastanie kostí tváre (zrast maxily a lícnej kosti), viscerálne odchýlky a odchýlky skeletu) u potkanov a zvýšená resorpcia plodov a odchýlky skeletu u králikov. V štúdií pre- a postnatálneho vývinu u potkanov spôsobila expozícia nilotinibu u samíc zníženú telesnú hmotnosť mláďat spojenú so zmenami parametrov telesného vývinu, ako aj znížené ukazovatele párenia a fertility u potomstva. Expozícia nilotinibu u samíc pri hladinách bez pozorovaných nežiaducich účinkov bola spravidla nižšia alebo rovnaká ako u ľudí pri 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 pomocou perorálnej sondy mláďatám potkana od prvého týždňa po narodení do mladého dospelého veku (70. deň po narodení) v dávkach 2, 6 a 20 mg/kg/deň. Okrem štandardných parametrov štúdie sa vykonali hodnotenia vývojových medzníkov, účinkov na CNS, párenia a fertility. Na základe zníženia telesnej hmotnosti u oboch pohlaví a oneskoreného oddelenia predkožky u samcov (čo môže súvisieť s poklesom telesnej hmotnosti) sa za dávku bez pozorovaného účinku považovalo u dospievajúcich potkanov 6 mg/kg/deň. Dospievajúce zvieratá v porovnaní s dospelými nevykazovali zvýšenú citlivosť na nilotinib. Okrem toho bol profil toxicity u dospievajúcich potkanov porovnateľný s profilom toxicity, ktorý sa pozoroval u dospelých potkanov.

#### Štúdie fototoxicity

Zistilo sa, že nilotinib absorbuje svetlo v rozmedzí UV-B a UV-A, distribuuje sa do kože a vykazuje fototoxický potenciál *in vitro*, nepozorovali sa však žiadne účinky *in vivo*. Riziko vyvolania fotosenzitivity nilotinibom u pacientov sa preto považuje za veľmi nízke.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Nilotinib Zentiva 150 mg tvrdé kapsuly

*Obsah kapsuly:*

monohdrát laktózy  
krospovidón typ A (E 1202)  
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E 551)  
stearát horečnatý (E 470b)

*Obal kapsuly:*

hypromelóza (E 464)  
karagénan (E 407)  
chlorid draselný (E 508)  
erytrozín (E 127)  
žltý oxid železitý (E 172)  
červený oxid železitý (E 172)  
oxid titaničitý (E 171)  
čistená voda

*Čierny atrament:*

šlak (E 904)  
propylénglykol (E 1520)  
hydroxid draselný (E 525)  
čierny oxid železitý (E 172)

#### Nilotinib Zentiva 200 mg tvrdé kapsuly

*Obsah kapsuly:*

monohdrát laktózy  
krospovidón typ A (E 1202)  
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E 551)  
stearát horečnatý (E 470b)

*Obal kapsuly:*

hypromelóza (E 464)  
karagénan (E 407)  
chlorid draselný (E 508)  
žltý oxid železitý (E 172)  
oxid titaničitý (E 171)  
čistená voda

*Čierny atrament:*

šlak (E 904)  
propylénglykol (E 1520)  
hydroxid draselný (E 525)  
čierny oxid železitý (E 172)

## **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 Zentiva je dostupný v nasledujúcich veľkostiach balenia:

### Nilotinib Zentiva 150 mg tvrdé kapsuly:

Jednotlivé balenia obsahujúce 28 alebo 112 tvrdých kapsúl v PVC/PE/PVdC//ALU alebo OPA/ALU/PVC//ALU blistroch.

Multibalenia obsahujúce 112 (4 balenia po 28) tvrdých kapsúl alebo 120 (3 balenia po 40) tvrdých kapsúl v PVC/PE/PVdC//ALU alebo OPA/ALU/PVC//ALU blistroch.

### Nilotinib Zentiva 200 mg tvrdé kapsuly:

Jednotlivé balenia obsahujúce 28 alebo 112 tvrdých kapsúl v PVC/PE/PVdC//ALU alebo OPA/ALU/PVC//ALU blistroch.

Multibalenia obsahujúce 112 (4 balenia po 28) tvrdých kapsúl alebo 120 (3 balenia po 40) tvrdých kapsúl v PVC/PE/PVdC//ALU alebo OPA/ALU/PVC//ALU blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Nilotinib Zentiva 150 mg: 44/0178/24-S  
Nilotinib Zentiva 200 mg: 44/0179/24-S

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

Dátum prvej registrácie: 22. júla 2024

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Príloha č. 1 potvrdenia o prijatí zmeny, ev. č.: 2025/05284-Z1B

04/2026