

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nilotinib Olpha 150 mg tvrdé kapsuly
Nilotinib Olpha 200 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Nilotinib Olpha 150 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje monohydrát nilotiníbum-chloridu zodpovedajúci 150 mg nilotinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 107,37 mg laktózy (ako monohydrát) a 0,11 mg Allury červenej AC.

Nilotinib Olpha 200 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje monohydrát nilotiníbum-chloridu zodpovedajúci 200 mg nilotinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 143,16 mg laktózy (ako monohydrát) a 0,01 mg tartrazínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Nilotinib Olpha 150 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula (približná dĺžka: 19 mm) s oranžovým viečkom, na ktorom je čiernym atramentom vytlačené označenie „NLT150“ a oranžovým telom, obsahujúca takmer biely až žltý prášok.

Nilotinib Olpha 200 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula (približná dĺžka: 22 mm) s viečkom slonovinovej farby, na ktorom je čiernym atramentom vytlačené označenie „NLT200“ a telom slonovinovej farby, ktoré obsahuje takmer biely až žltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nilotinib Olpha 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 (mg/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 Olpha 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 (<i>body surface area</i> , 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 vybraných pacientov, ktorí ukončia liečbu nilotinibom, sa musia monitorovať hladiny BCR-ABL transkriptu 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 transkriptu sa musí vykonať kvantitatívnym diagnostickým testom, validovaným na stanovenie hladiny molekulovej odpovede na medzinárodnej škále (*international scale*, IS), s citlivosťou

najmenej MR4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$).

U pacientov, ktorí stratia MR4 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}$), ale nie MMR ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ IS}$) počas fázy bez liečby, sa majú hladiny BCR-ABL transkriptu 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 s 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 časti 4.4 a 5.1).

U vybraných pacientov, ktorí ukončia liečbu nilotinibom, sa musia monitorovať hladiny BCR-ABL transkriptu 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 transkriptu sa musí vykonať kvantitatívnym diagnostickým testom, validovaným na stanovenie hladiny molekulovej odpovede na medzinárodnej škále (*international scale*, IS), s citlivosťou najmenej MR4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$).

U pacientov s potvrdenou stratou MR4 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}$) počas fázy bez liečby (dve po sebe nasledujúce merania s odstupom aspoň 4 týždňov vykazujúce stratu MR4) alebo stratou veľkej molekulovej odpovede (*major molecular response*, $\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ IS}$) je nutné znovu začať liečbu do 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 raz mesačne, až kým sa predchádzajúca veľká molekulová odpoveď alebo hladina MR4 znovu obnoví, a potom každých 12 týždňov (pozri časť 4.4).

Prispôsobenie alebo úprava dávky

Nilotinib Olpha 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 trombocytopéniu

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 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	- Liečba nilotinibom sa musí prerušiť a musí sa monitorovať krvný obraz. - Liečba sa musí znovu začať do 2 týždňov s predchádzajúcou dávkou, ak ANC > 1,0 x 10⁹/l a/alebo trombocyty > 50 x 10⁹/l. - Ak počty krviniek ostávajú nízke, môže byť potrebné znížiť dávku na 400 mg raz denne.
---	---	--

Dospelí pacienti s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v akcelerovanej fáze pri dávke 400 mg dvakrát denne	ANC* < 0,5 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10 ⁹ /l	1. Liečba nilotinibom sa musí prerušiť a musí sa monitorovať krvný obraz. 2. Liečba sa musí znovu začať do 2 týždňov s predchádzajúcou dávkou, ak ANC > 1,0 x 10⁹/l a/alebo trombocyty > 20 x 10⁹/l. 3. Ak počty krviniek ostávajú nízke, môže byť potrebné znížiť dávku na 400 mg raz denne.
Pediatrickí pacienti s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze pri dávke 230 mg/m ² dvakrát denne a CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu v chronickej fáze pri dávke 230 mg/m ² dvakrát denne	ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Liečba nilotinibom sa musí prerušiť a musí sa monitorovať krvný obraz. 2. Liečba sa musí znovu začať do 2 týždňov s predchádzajúcou dávkou, ak ANC > 1,5 x 10⁹/l a/alebo trombocyty > 75 x 10⁹/l. 3. Ak počty krviniek ostávajú nízke, môže byť potrebné znížiť dávku na 230 mg/m² raz denne. 4. Ak udalosť nastane po znížení dávky, zvážte ukončenie liečby.

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

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/m² dvakrát denne u pediatrických pacientov, podávanie sa má znova začať s dávkou 400 mg raz denne u dospelých pacientov a 230 mg/m² raz denne u pediatrických pacientov, keď toxické príznaky zmiznú. Ak bola predchádzajúca dávka 400 mg raz denne u dospelých pacientov alebo 230 mg/m² 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/m² 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 prerušiť podávanie. U pediatrických pacientov sa liečba musí prerušiť až do zlepšenia príznakov na stupeň ≤ 1. Následne, ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m² dvakrát denne, môže sa liečba znova začať s dávkou 230 mg/m² raz denne. Ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m² raz denne, liečba sa má ukončiť. Hladiny sérovej lipázy sa majú stanovovať každý mesiac alebo ak je to klinicky indikované (pozri časť 4.4).

Zvýšenie bilirubínu a pečenevých aminotransferáz: Pri zvýšení bilirubínu a pečenevých 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 pečenevých aminotransferáz stupňa ≥ 3 liečba prerušiť, kým sa hladiny vrátia na stupeň ≤ 1. Následne, ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m² dvakrát denne, môže sa liečba znova začať s dávkou 230 mg/m² raz denne. Ak bola predchádzajúca dávka 230 mg/m² raz denne a zlepšenie na stupeň ≤ 1 trvá dlhšie ako 28 dní, liečba sa má ukončiť. Hladina bilirubínu a pečenevých aminotransferáz sa majú stanovovať každý mesiac alebo ak je to klinicky indikované.

Osobitné skupiny

Starší ľudia

Približne 12 % osôb v štúdií fázy III u pacientov s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze a

približne 30 % osôb v 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 ≥ 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 nevylučujú obličkami, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nepredpokladá pokles celkového telesného klérensu.

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 infarktom myokardu, kongestívnym zlyhávaním srdca, nestabilnou angina 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 profily lipidov.

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 Olpha 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 žiadne 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 o novodiagnostikovaných pediatrických pacientoch mladších ako 10 rokov a iba obmedzené údaje od pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov s rezistenciou alebo intoleranciou na imatinib.

Spôsob podávania

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

U pacientov, ktorí majú problémy s prehĺtaním, vrátane pediatrických pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tvrdé kapsuly, sa namiesto Nilotinibu Olpha majú použiť iné lieky s obsahom nilotinibu.

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 Olpha (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 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 štúdií 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 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 (CI ± 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 Olpha 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 nekompenzovaným alebo významným ochorením srdca vrátane nedávneho infarktu myokardu, kongestívneho zlyhávania srdca, nestabilnej angina 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 Olpha 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 mali v anamnéze 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. V klinickej štúdií fázy III neboli hlásené žiadne prípady náhlej smrti u novodiagnostikovaných pacientov s CML v chronickej fáze.

Retencia tekutín a edém

U novodiagnostikovaných pacientov s CML sa v 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 sa zaznamenali aj z hlásení po uvedení lieku na trh. Nečakaný a rýchly nárast telesnej hmotnosti má byť pozorne vyšetrený. Ak sa počas liečby nilotinibom objavia prejavy ťažkej retencie tekutín, má 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 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), ischemickej choroby srdca (2,2 % pri 300 mg a 6,1 % pri 400 mg nilotinibu dvakrát denne) a ischemických mozgovocievnych príhod (1,1 % pri 300 mg a 2,2 % pri 400 mg nilotinibu dvakrát denne). Pacienti majú byť poučení, aby v prípade výskytu akútnych prejavov alebo 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 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 molekulovej odpovede s citlivosťou najmenej MR4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$). Hladiny BCR-ABL transkriptov sa musia stanoviť pred a počas ukončenia liečby (pozri časti 4.2 a 5.1).

Strata veľkej molekulovej odpovede ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ IS}$) 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 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}$)) 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 dôležité 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 kinázy BCR-ABL.

Laboratórne testy a monitoring

Lipidy v krvi

V 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), riaďte sa, prosím, časťou 4.5, keďže určité inhibítory HMG-CoA reduktázy sú tiež metabolizované prostredníctvom CYP3A4.

Glukóza v krvi

V štúdií fázy III u novodiagnostikovaných 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 Olpha sa odporúča stanoviť hladinu glukózy a podľa klinickej potreby ju monitorovať počas liečby (pozri časť 4.2). Ak sa na základe výsledkov vyžaduje liečba, lekári sa majú riadiť lokálnymi štandardmi a usmerneniami pre liečbu.

Interakcie s inými liekmi

Je potrebné vyhnúť sa podávaniu Nilotinibu Olpha s liečivami, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4 (vrátane, ale nielen s ketokonazolom, itraconazolom, vorikonazolom, klaritromycínom, telitromycínom, ritonavírom). Ak sa vyžaduje liečba niektorým z uvedených liečiv, 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 s liekmi, ktoré sú silnými induktormi 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 Olpha 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 potravinám, o ktorých je známe, že inhibujú CYP3A4. U pacientov, ktorí majú problémy s prehĺtaním, vrátane pediatrických pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tvrdé kapsuly, sa namiesto Nilotinibu Olpha majú použiť iné lieky s obsahom nilotinibu.

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene má malý vplyv na farmakokinetiku nilotinibu. Podanie jednorazovej dávky 200 mg nilotinibu spôsobilo u osôb s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou 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 vysadiť 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 (*tumour lysis syndrome*, 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 štúdií 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.

Pomocné látky so známym účinom

Laktóza

Nilotinib Olpha tvrdé kapsuly obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tartrazín (E 102)

Nilotinib Olpha 200 mg tvrdé kapsuly obsahuje farbivo tartrazín (E102), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

Allura červená AC (E 129)

Nilotinib Olpha 150 mg tvrdé kapsuly obsahuje farbivo Allura červená AC (E 129), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nilotinib Olpha sa môže podávať v kombinácii s hematopoetickými rastovými faktormi, ako sú erytropoetín alebo faktor stimulujúci kolónie granulocytov (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), ak je to klinicky indikované. Môže sa podávať s hydroxymočovinou 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 (Pg-p), efluxnej pumpy mnohých liečiv. Preto absorpciu a následnú elimináciu systémovo absorbovaného nilotinibu môžu ovplyvňovať látky, ktoré pôsobia na CYP3A4 a/alebo Pg-p.

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, itraconazolu, vorikonazolu, ritonaviru, klaritromycínu a telitromycínu (pozri časť 4.4). Zvýšenú expozíciu nilotinibu možno očakávať aj pri stredne silných inhibítoroch 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 liečivá 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-∞} o 34 %). Nilotinib možno podľa potreby používať súbežne s ezomeprazolom alebo inými inhibítormi protónovej pumpy.

V štúdií so zdravými osobami 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 H₂ blokátormi, možno ich podať približne 10 hodín pred a 2 hodiny po podaní Nilotinibu Olpha.

Vo vyššie uvedenej štúdii 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 antacidá približne 2 hodiny po alebo 2 hodiny pred podaním Nilotinibu Olpha.

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 ($K_i = 0,13$ mikromol).

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 k dispozícii 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 chýbajúce údaje pri rovnovážnom stave sa po začatí liečby nilotinibom (najmenej počas prvých 2 týždňov) odporúča kontrola farmakodynamických markerov warfarínu (INR alebo PT).

U pacientov s CML zvýšil nilotinib podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne po dobu 12 dní systémovú expozíciu (AUC resp. $C_{\max}$) perorálne podaného midazolamu (substrát CYP3A4) 2,6- resp. 2-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. U liekov s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi CYP3A4 (vrátane alfentanilu, cyklosporínu, dihydroergotamínu, ergotamínu, fentanylu, sirolimu a takrolimu, ale nevynímajúc aj iné lieky), môže byť potrebný monitoring a úprava dávky, pokiaľ sa podávajú spoločne 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, disopyramid, prokaínamid, chinidín a sotalol, alebo iné liečivá, ktoré spôsobujú predĺženie QT ako chlorochín, halofantrín, klaritromycín, haloperidol, metadón a moxifloxacin (pozri časť 4.4).

Interakcie s jedlom

Absorpcia a biologická dostupnosť nilotinibu sa zvyšujú, ak sa užíva s jedlom, čo má za následok vyššie sérové koncentrácie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2). Je potrebné vyhýbať 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/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby nilotinibom a po dobu 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 Olpha 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 je opísané v častiach 4.2 a 4.4. Existuje obmedzené množstvo údajov o graviditách u pacientok počas obdobia remisie 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 Olpha a ešte 2 týždne po poslednej dávke.

Fertilita

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

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nilotinib Olpha 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 súhrnných údajov od 3 422 pacientov liečených Nilotinibom Olpha 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 s 69 pacientmi). Tieto súhrnné údaje predstavujú 9 039,34 pacientorokov expozície.

Bezpečnostný profil nilotinibu je konzistentný naprieč indikáciami.

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 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 3 Nežiaduce liekové reakcie

Infekcie a nákazy	
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 zapríčinená Herpes vírusom, análny absces, kandidóza (infekcia kandidózy), furunkul, sepsa, subkutánný absces, tinea pedis
Zriedkavé:	Reaktivácia hepatitídy B
Benígne, malígne nádory a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)	
Menej časté:	Kožný papilóm
Zriedkavé:	Orálny papilóm, paraproteinémia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, trombocytopenia
Časté:	Leukopénia, leukocytóza, neutropénia, trombocytémia
Menej časté:	Eozinofília, febrilná neutropénia, lymfopénia, pancytopenia
Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	Hypersenzitivita

Poruchy endokrinného systému	
Veľmi časté:	Spomalenie rastu
Časté:	Hypotyreóza
Menej časté:	Hypertyreóza
Zriedkavé:	Sekundárny hyperparatyreoidizmus, tyreoiditída
Poruchy metabolizmu a výživy	
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
Psychiatrické poruchy	
Časté:	Depresia, nespavosť, úzkosť
Menej časté:	Amnézia, zmätenosť, dezorientácia
Zriedkavé:	Dysfória
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy
Časté:	Závraty, hypestézia, parestézia, migréna
Menej časté:	Cievna mozgová príhoda, intrakraniálne/cerebrálne krvácanie, ischemická cievna mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak, infarkt mozgu, strata vedomia (vrátane synkopy), tremor, poruchy pozornosti, hyperestézia, dyzestézia, letargia, periférna neuropatia, syndróm nepokojných nôh, paralýza tváre
Zriedkavé:	Stenóza bazilárnej artérie, edém mozgu, optická neuritída
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitída, suchosť očí (vrátane xeroftalmie), podráždenie očí, hyperémia (skléry, spojoviek, očí), rozmazané videnie
Menej časté:	Porucha zraku, spojovkové krvácanie, znížená zraková ostrosť, edém očného viečka, blefaritída, fotopsia, alergická konjunktivitída, diplopia, krvácanie do oka, bolesť očí, očný pruritus, opuch očí, ochorenie očného povrchu, periorbitálny edém, fotofóbia
Zriedkavé:	Chorioretinopatia, papiloedém
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo, bolesť ucha, tinitus
Menej časté:	Zhoršenie sluchu (hypoakúzia)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Angina pectoris, arytmia (zahŕňa atrioventrikulárnu blokádu, srdcový flutter, ventrikulárne extrasystoly, tachykardiu, fibriláciu predsiení, bradykardiu), palpitácie, predĺženie QT na elektrokardiograme, choroba koronárnej artérie
Menej časté:	Infarkt myokardu, srdcový šelest, perikardiálny výpotok, zlyhanie srdca, diastolická dysfunkcia, blokáda ľavého Tawarového ramienka, perikarditída
Zriedkavé:	Cyanóza, pokles ejekčnej frakcie
Neznáme:	Komorová dysfunkcia
Poruchy ciev	
Časté:	Hypertenzia, návaly tepla, periférna arteriálna okluzívna choroba
Menej časté:	Hypertenzná kríza, intermitentná klaudikácia, periférna arteriálna stenóza, hematóm, artérioskleróza, hypotenzia, trombóza
Zriedkavé:	Hemoragický šok
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
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
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Nauzea, bolesť v hornej časti brucha, zápcha, hnačka, vracanie
Časté:	Pankreatitída, brušný diskomfort, roztiahnutie brucha, flatulencia, bolesť brucha, dyspepsia, gastritída, gastroezofagálny reflux, hemoroidy, stomatitída
Menej časté:	Gastrointestinálne krvácanie, meléna, ulcerácia ústnej dutiny, bolesť v pažeráka, suchosť v ústach, citlivosť zubov (hyperestézia zubov), dysgeúzia, enterokolitída, vred žalúdka, gingivitída, hiátová hernia, krvácanie z konečníka
Zriedkavé:	Perforácia gastrointestinálneho vredu, hemateméza, vred pažeráka, ulcerózna ezofagitída, retroperitoneálne krvácanie, subileus
Poruchy pečene a žľových ciest	
Veľmi časté:	Hyperbilirubinémia (vrátane zvýšenia bilirubínu v krvi)
Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Menej časté:	Hepatotoxicita, toxická hepatitída, žltacka, cholestáza, hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Vyrážka, pruritus, alopecia
Časté:	Nočné potenie, ekzém, urtikária, hyperhidróza, kontúzia, akné, dermatitída (vrátane alergickej, exfoliatívnej a akneiformnej), suchosť kože, erytém
Menej časté:	Exfoliatívny exantém, výsyp zapríčinený liekom, bolesť 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, hyperplázia mazových žliaz, atrofia kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Myalgia, artralgia, bolesť chrbta, bolesť končatín
Časté:	Muskuloskeletálna bolesť hrudníka, muskuloskeletálna bolesť, bolesti chrbta, bolesť krku, svalová slabosť, spazmy svalov, bolesť kostí
Menej časté:	Muskuloskeletálna stuhnutosť, opuch kĺbov, artritída, bolesť v boku
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Polakizúria, dyzúria
Menej časté:	Nutkanie na močenie, noktúria, chromatúria, hematúria, zlyhanie obličiek, inkontinencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	Erektálna dysfunkcia, menorágia
Menej časté:	Bolesť prsníkov, gynekomastia, opuch prsných bradaviek
Zriedkavé:	Stvrdnutie prsníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Únava, pyrexia
Časté:	Bolesť na hrudníku (vrátane nekardiálnej bolesti v hrudníku), bolesť, diskomfort na hrudníku, malátnosť, 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
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie lipázy
Časté:	Zníženie hemoglobínu, zvýšenie amylázy v krvi, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy, zvýšenie kreatíninfosfokinázy 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, znížený C-peptidu inzulínu

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 Olpha a/alebo v programoch použitia lieku zo súcitu (*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 inhibítormi 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 štúdii 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 aminotransferáz sa majú počas liečby monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.4).

Spomalenie rastu u pediatrických pacientov

V štúdii uskutočnenej v pediatrickej populácii s CML s priemernou expozíciou 51,9 mesiacov u novodiagnostikovaných pacientov a 59,9 mesiacov u pacientov s rezistenciou na imatinib/dasatinib alebo u pacientov s Ph+ CML-CP s intoleranciou voči imatinibu sa spomalenie rastu (prekroženie 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

Boli hlásené ojedinelé správy o úmyselnom predávkovaní nilotinibom, keď sa nešpecifikovaný počet tvrdých kapsúl Nilotinibu Olpha požíal v kombinácii s alkoholom a inými liekmi. Udalosti zahŕňali neutropéniu, vracanie a ospalosť. Zmeny EKG alebo hepatotoxicita neboli hlásené. 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: 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 viaže s vysokou afinitou na väzbové miesto ATP takým spôsobom, že je silným 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 pacientov s CML. Na myšiacich modeloch CML nilotinib ako samostatná 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 štúdia fázy III s 846 dospelými pacientmi 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 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 ≥ 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 ukončili 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 cieľovým 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 ≥ 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 (%)
MMR v 12. mesiaci			
Odpoveď (95 % CI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR v 24. mesiaci			
Odpoveď (95 % CI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR v 36. mesiaci²			
Odpoveď (95 % CI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR v 48. mesiaci³			
Odpoveď (95 % CI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR v 60. mesiaci⁴			
Odpoveď (95 % CI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR v 72. mesiaci⁵			
Odpoveď (95 % CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ p-hodnota pre podiel odpovedí (oproti imatinibu 400 mg) $< 0,0001$ testu podľa Cochran-Mantel-Haenszela (CMH)

² Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v špecifickom časovom bode, sú zahrnutí ako responderi v danom časovom bode. 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).

³ Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v špecifickom časovom bode, sú zahrnutí ako responderi v danom časovom bode. 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).

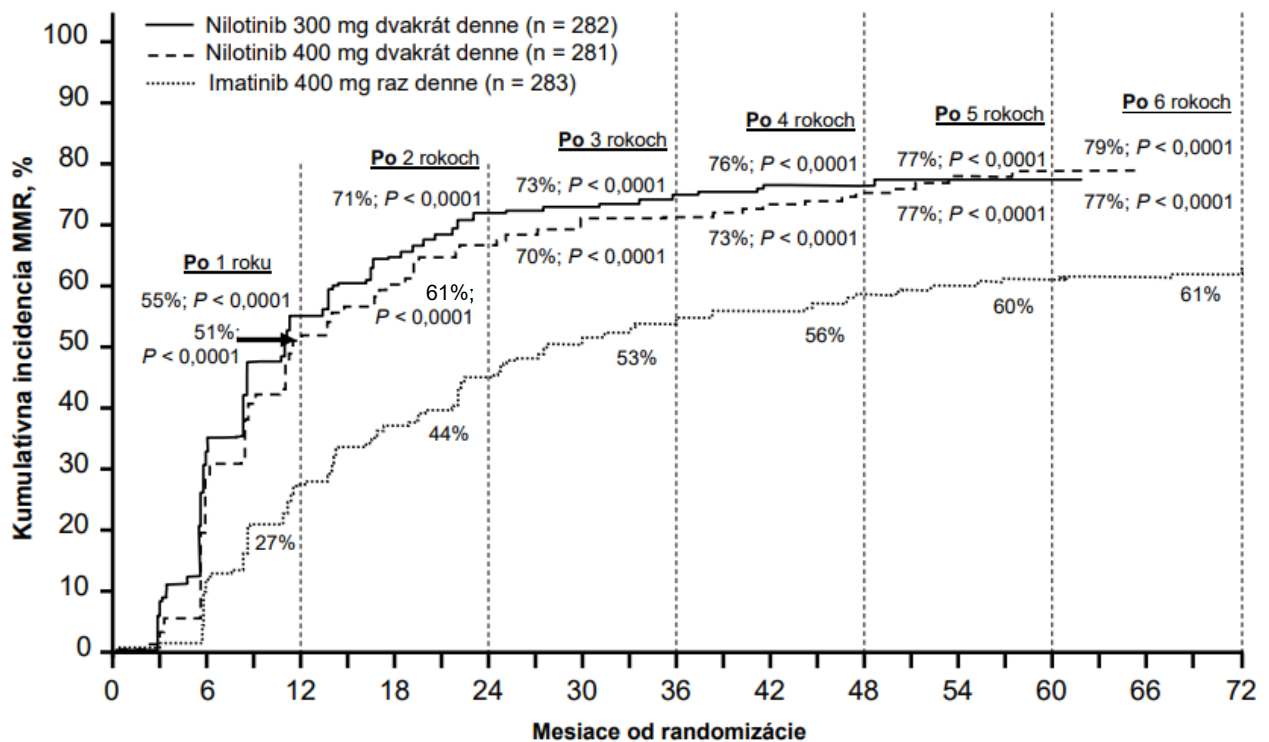
⁴ Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v špecifickom časovom bode, sú zahrnutí ako responderi v danom časovom bode. Zo všetkých pacientov nebolo možné u celkovo 322 (38,1 %) pacientov vyhodnotiť MMR v 60. mesiaci (99 v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 93 v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne 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).

⁵ Len pacienti, ktorí dosiahli MMR v špecifickom časovom bode, sú zahrnutí ako responderi v danom časovom bode. 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).

CI (*confidence interval*) = interval spoľahlivosti

Podiely MMR v rôznych časových bodoch (vrátane pacientov, ktorí dosiahli MMR ako responderi v daných časových bodoch 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 časovom bode trvale vyššie v oboch skupinách nilotinibu ako v skupine imatinibu.

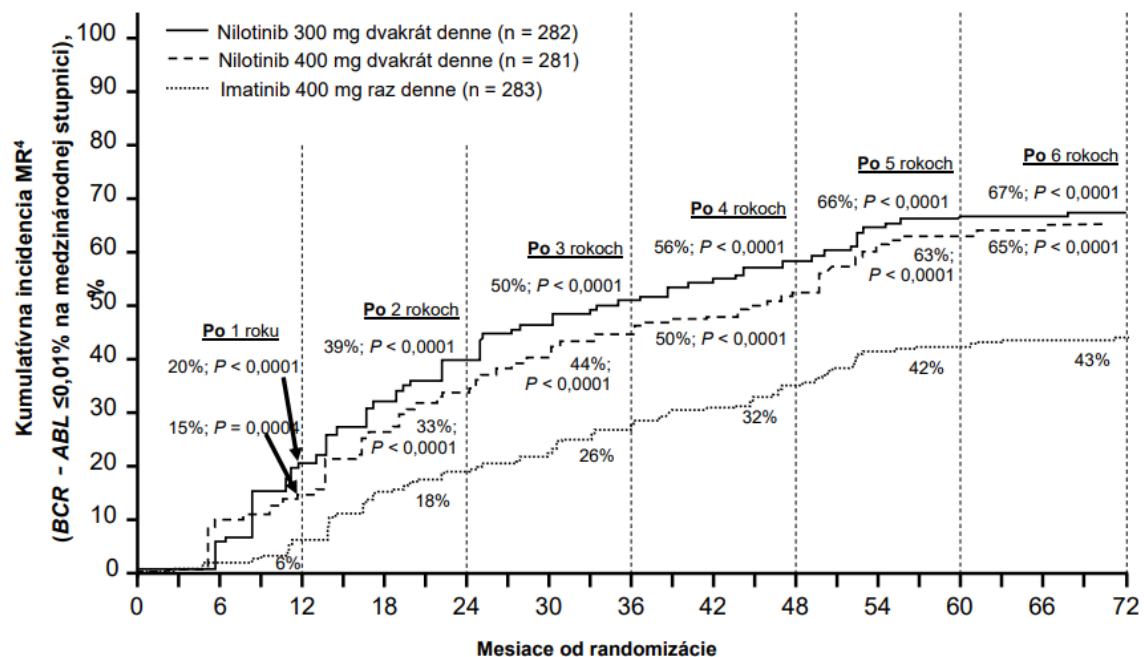
V retrospektívnej analýze 91 % (234/258) pacientov liečených nilotinibom 300 mg dvakrát denne dosiahlo úroveň BCR-ABL ≤ 10 % po 3 mesiacoch liečby v porovnaní so 67 % (176/264) pacientov liečených imatinibom 400 mg raz denne. Pacienti s BCR-ABL na úrovni ≤ 10 % po 3 mesiacoch liečby preukázali väčšiu mieru celkového prežívania v 72. mesiaci v porovnaní s tými, ktorí nedosiahli takúto úroveň molekulovej odpovede (94,5 % oproti 77,1 % v uvedenom poradí [$p = 0,0005$]).

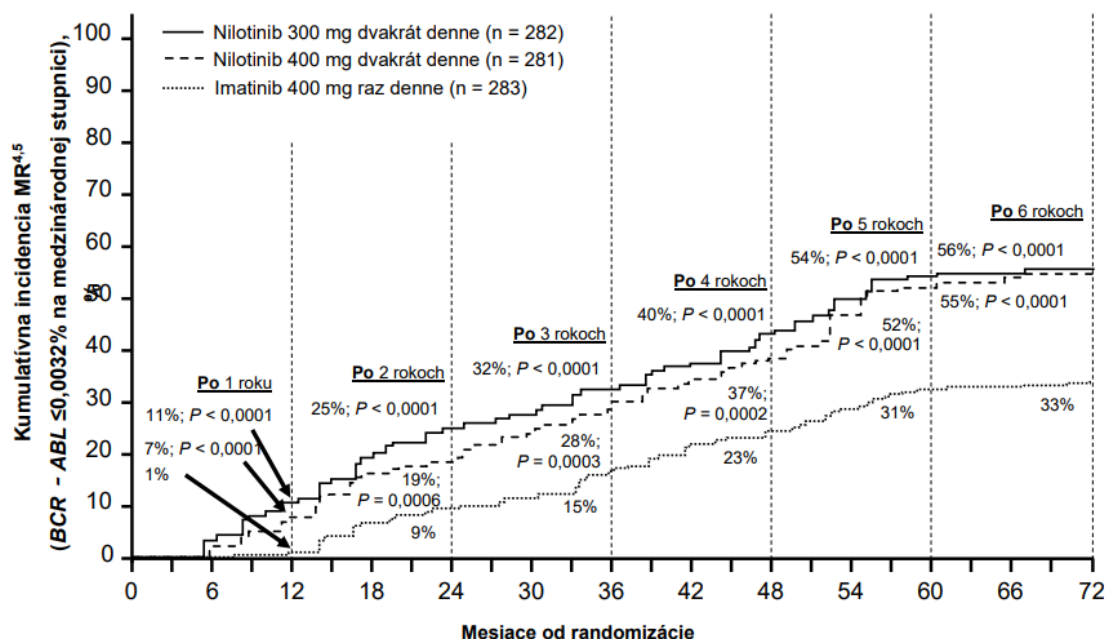
Na základe analýzy času do prvej MMR podľa Kaplan-Meiera bola pravdepodobnosť dosiahnutia MMR v rozličných časových bodoch vyššia pri nilotinibe 300 mg aj 400 mg dvakrát denne v porovnaní s imatinibom 400 mg raz denne (HR = 2,17 a stratifikovaný log-rank $p < 0,0001$ medzi nilotinibom 300 mg dvakrát 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 časových bodoch sú uvedené v Tabuľke 6 a podiel pacientov, ktorí mali molekulovú odpoveď $\leq 0,01$ % a $\leq 0,0032$ % podľa IS v rôznych časových bodoch sú uvedené na Obrázkoch 2 a 3. Molekulové odpovede $\leq 0,01$ % a $\leq 0,0032$ % podľa IS zodpovedajú zníženiu transkriptov BCR-ABL ≥ 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 o 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 o 4 log)

Obrázok 3 Kumulatívna incidencia molekulej odpovede $\leq 0,0032$ % (zníženie o 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 % CI: 88,6-96,4 %) v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 92,2 % (95 % CI: 88,5-95,9 %) v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 88,0 % (95 % CI: 83,0-93,1 %) v skupine imatinibu 400 mg raz denne.

Kompletná cytogenetická odpoveď (*complete cytogenetic response*, 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 responderi 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 responderi 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 (%)
V priebehu 12 mesiacov			
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
p-hodnota testu CMH pre podiel odpovede (oproti imatinibu 400 mg raz denne)	< 0,0001	0,0005	
V priebehu 24 mesiacov			
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 odhadov podľa Kaplan-Meiera boli podiely pacientov, ktorí si udržali odpoveď počas 72 mesiacov spomedzi pacientov, ktorí dosiahli CCyR 99,1 % (95 % CI: 97,9-100 %) v skupine nilotinibu 300 mg dvakrát denne, 98,7 % (95 % CI: 97,1-100 %) v skupine nilotinibu 400 mg dvakrát denne a 97,0 % (95 % CI: 94,7-99,4 %) v skupine imatinibu 400 mg raz denne.

Progresia do akcelerovanej fázy (*accelerated phase*, AP) alebo blastické krízy (*blast crisis*, BC) počas liečby je definovaná ako čas od dátumu randomizácie do prvej dokumentovanej progresie ochorenia do akcelerovanej fázy alebo blastickej krízy alebo úmrtia súvisiaceho s CML. Progresia do akcelerovanej fázy alebo blastickej krízy počas liečby sa pozorovala celkovo u 17 pacientov: u 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 blastickej 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 blastickej 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 blastickej 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 prežitia 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 štúdie pri CML v chronickej a akcelerovanej fáze s rezistenciou alebo intoleranciou na imatinib

Na stanovenie účinnosti nilotinibu u dospelých pacientov s CML s rezistenciou alebo intoleranciou voči imatinibu sa uskutočnila otvorená, nekontrolovaná, multicentrická 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 Olpha sa podával 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 (25.-75. percentil)	561 (196-852)	264 (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 štúdie.

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, hydroxymocoviny 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 ≥ 600 mg/deň u 74 % všetkých pacientov, pričom 40 % pacientov dostávalo dávky imatinibu ≥ 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	226 (70 %)	109 (80 %)
Rezistencia	95 (30 %)	27 (20 %)
Intolerancia bez MCyR		
Medián trvania liečby imatinibom v dňoch (25.-75. percentil)	975 (519-1 488)	857 (424-1 497)
Predchádzajúca liečba hydroxymocovinou	83 %	91 %
Predchádzajúca liečba interferónom	58 %	50 %
Predchádzajúca transplantácia kostnej drene	7 %	8 %
*U jedného pacienta chýbajú informácie o rezistencii/intolerancii voči imatinibu.		

Primárnym cieľovým ukazovateľom u CP pacientov bolo dosiahnutie veľkej cytogenetickej odpovede (*major cytogenetic response*, MCyR), definovanej ako eliminovanie (CCyR, kompletná cytogenetická odpoveď) alebo významné zníženie na < 35 % Ph⁺ metafáz (parciálna cytogenetická odpoveď) hematopoetických buniek s Ph⁺. Kompletná hematologická odpoveď (*complete haematological response*, CHR) u CP pacientov sa hodnotila ako sekundárny cieľový ukazovateľ. Primárny ukazovateľ u AP pacientov bola celkovo potvrdená hematologická odpoveď (*haematological response*, 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 % CI: 70 %-84 %) si udržalo odpoveď 24 mesiacov. Medián trvania MCyR sa nedosiahol. Z pacientov, ktorí dosiahli CCyR, 85 % (95 % CI: 78 %-93 %)

si udržalo odpoveď 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 mesiac) a odpoveď pretrvávala (medián trvania potvrdenej HR bol 24,2 mesiaca). Z pacientov, ktorí dosiahli HR, 53 % (95 % CI: 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 % CI: 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 % CI)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Kompletná	87 (74-94)	65 (56-72)	70 ¹ (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 (*no evidence of leukaemia*) = žiadny dôkaz leukémie/odpovede kostnej drene

¹ 114 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. Štúdia fázy II, ktorá skúmala Nilotinib Olpha 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 Olpha 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 ≥ 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 hlbkej molekulej 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 cieľovým 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	
týždeň po začatí fázy TFR	48 týždňov	264 týždňov
pacienti s pretrvávajúcou MMR alebo so zlepšením	98 (51,6 %, [95 % CI: 44,2; 58,9])	79 ^[2] (41,6 %, 95 % CI: 34,5; 48,9)
Pacienti, ktorí prerušili fázu TFR	93 ^[1]	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 %)

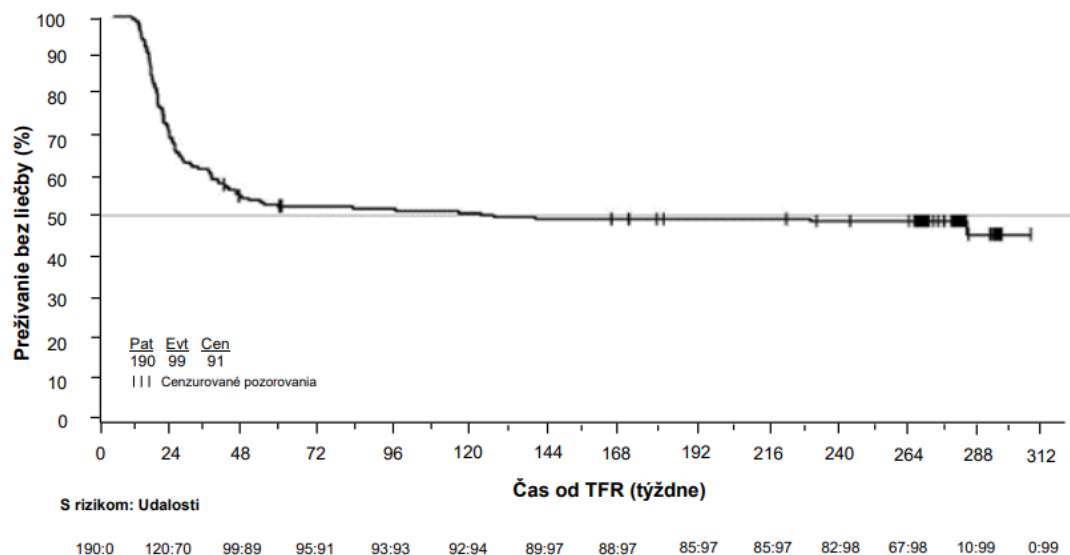
[1] Jeden pacient do 48. týždňa nestratil MMR, ale prerušil fázu TFR.

[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 % CI: 36,9, nehodnotiteľné [*not estimable*, 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 štúdii s jedným ramenom bolo zaradených 163 dospelých pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze užívajúcich inhibítory tyrozínkinázy (*tyrosine kinase inhibitors*, TKI) 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 hlbokéj molekulovej odpovede počas konsolidačnej fázy definovanej podľa nasledujúcich kritérií:

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

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

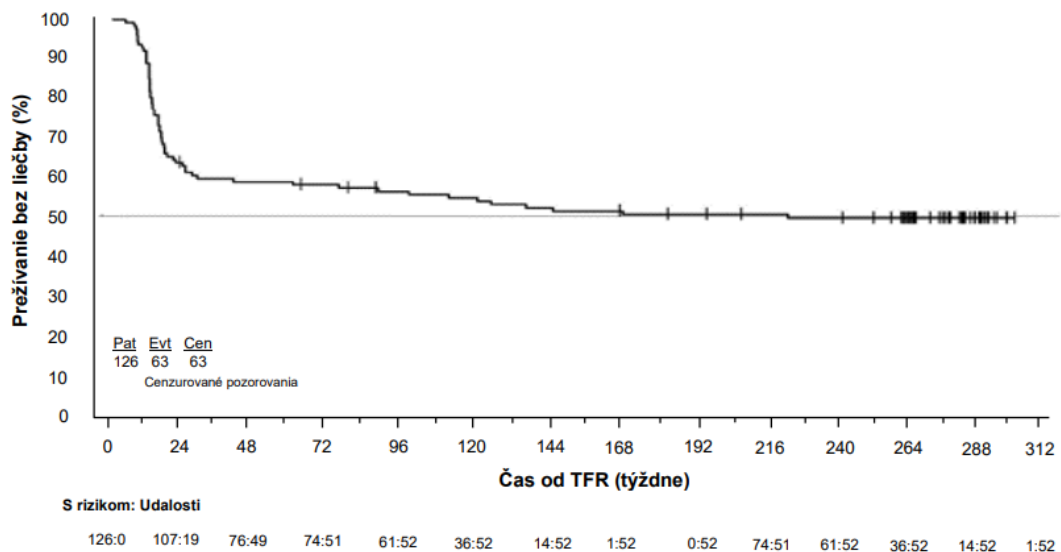
Tabuľka 12 Remisia bez liečby po liečbe nilotinibom, po predchádzajúcej liečbe imatinibom

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 % 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 ukončená 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 % CI: 8,1; 12,1) a 13,1 týždňov (95 % CI: 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 % CI: 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 štúdii 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/m² 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 ² /deň)	377,0 (149-468)	436,9 (196-493)
Relatívna veľkosť dávky (%) v porovnaní s plánovanou dávkou 230 mg/m ² 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 % CI)	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) je relatívna biologická dostupnosť nilotinibu v kapsulách približne 50 %. Keď sa Nilotinib Olpha 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 Olpha 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 v 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 pri dávkach vyšších ako 400 mg podávaných raz denne bolo zvyšovanie systémovej expozície nižšie, ako by bolo úmerné dávke. Denná systémová 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 dávke 400 mg dvakrát denne bola približne o 13,4 % vyššia než 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 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.

U pacientov, ktorí majú problémy s prehltnutím, vrátane pediatrických pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tvrdé kapsuly, sa namiesto Nilotinibu Olpha majú použiť iné lieky s obsahom nilotinibu.

Pediatrická populácia

Po podaní nilotinibu pediatrickým pacientom v dávke 230 mg/m² 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 myší).

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 štúdii.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní trvajúce do 4 týždňov u psov a do 9 mesiacov u makakov krabožravých odhalili, že primárnym cieľovým orgánom toxicity nilotinibu je pečeň. Zmeny pozostávali zo zvýšenej aktivity alanínaminotransferázy a alkalickéj fosfatázy a histopatologických nálezov (najmä hyperplázie/hypertrofie sínusových buniek alebo Kupfferových buniek, hyperplázie žľčovodov a periportálnej fibrózy). Vo všeobecnosti boli klinické biochemické zmeny plne reverzibilné po štvrtýždňovom 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 myší 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 v dávkach 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 nespôsoboval 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 samicami, aj v štúdií embryotoxicity pri podávaní samicami. V štúdiách embryotoxicity sa zistila letalita embryí a účinky na plod (predovšetkým znížená hmotnosť plodov, predčasné zrastanie kostí tváre (zrast maxily a líčnej 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 zníženie 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 spermii 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 Olpha 150 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

Monohydrát laktózy

Krospovidón

Poloxamér

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Stearát horečnatý

Obal kapsuly

Želatína

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

Žltý oxid železitý (E 172)

Allura červená AC (E 129)

Atrament na potlač

Šelak (E 904)

Čierny oxid železitý (E 172)

Propylénglykol

Hydroxid draselný

Nilotinib Olpha 200 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

Monohydrát laktózy

Krospovidón

Poloxamér

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Stearát horečnatý

Obal kapsuly

Želatína

Oxid titaničitý (E 171)

Tartrazín (E 102)

Atrament na potlač

Šelak (E 904)

Čierny oxid železitý (E 172)

Propylénglykol

Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nilotinib Olpha je dostupný v nasledujúcich veľkostiach balenia:

Nilotinib Olpha 150 mg tvrdé kapsuly

Blistre PVC/PVDC/Al

- Jednotlivé balenia obsahujúce 28 tvrdých kapsúl.
- Multibalenia obsahujúce 112 (4 balenia po 28) tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Nilotinib Olpha 200 mg tvrdé kapsuly

Blistre PVC/PVDC/Al

- Jednotlivé balenia obsahujúce 28 tvrdých kapsúl.
- Multibalenia obsahujúce 112 (4 balenia po 28) tvrdých kapsúl.

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

Olpha AS,
Rupnicu iela 5,
Olaine, Olaines novads, LV-2114,
Lotyšsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Nilotinib Olpha 150 mg tvrdé kapsuly: 44/0207/26-S

Nilotinib Olpha 200 mg tvrdé kapsuly: 44/0208/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026