

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nilotinib STADA 50 mg tvrdé tobolky
Nilotinib STADA 150 mg tvrdé tobolky
Nilotinib STADA 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nilotinib STADA 50 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dihydrát nilotinib-hydrochloridu odpovídající 50 mg nilotinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 35 mg laktózy.

Nilotinib STADA 150 mg tvrdé tobolky

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 104 mg laktózy.

Nilotinib STADA 200 mg tvrdé tobolky

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 139 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Nilotinib STADA 50 mg tvrdé tobolky

Bílý až nažloutlý prášek v tvrdé HPMC tobolce s červeným neprůhledným víčkem a světle žlutým neprůhledným tělem velikosti 4 (o přibližné délce 14,4 mm) s černým horizontálním potiskem „50 mg“ na těle tobolky.

Nilotinib STADA 150 mg tvrdé tobolky

Bílý až nažloutlý prášek v červené neprůhledné tvrdé HPMC tobolce velikosti 1 (o přibližné délce 19,3 mm) s černým horizontálním potiskem „150 mg“ na těle tobolky.

Nilotinib STADA 200 mg tvrdé tobolky

Bílý až nažloutlý prášek ve světle žluté neprůhledné tvrdé HPMC tobolce velikosti 0 (o přibližné délce 21,4 mm) s černým horizontálním potiskem „200 mg“ na těle tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Nilotinib STADA je indikován k léčbě:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování:

Léčba má trvat tak dlouho, dokud je pozorován klinický benefit nebo do neakceptovatelné toxicity.

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

Dávkování u dospělých pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu

Doporučená dávka je:

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

Dávkování u pediatrických pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu

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

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

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

Plocha povrchu těla (BSA)	Dávka v miligramech (dvakrát denně)
Až 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

Dospělí pacienti s CML s přítomností filadelfského chromozomu v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem v první linii léčby, a kteří dosáhli setrvalé hluboké molekulární odpovědi (MR 4,5)

Přerušeni léčby může být zvaženo u vybraných dospělých pacientů s CML s přítomností filadelfského

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

U vybraných pacientů, kteří přeruší léčbu nilotinibem, musí být monitorovány hladiny BCR-ABL transkriptů a kompletní krevní obraz s diferencíálem každý měsíc během prvního roku, každých 6 týdnů během druhého roku a dále každých 12 týdnů. Monitorování hladin BCR-ABL transkriptů musí být provedeno pomocí kvantitativního diagnostického testu validovaného pro měření úrovní molekulární odpovědi na mezinárodní stupnici (IS) s citlivostí minimálně MR 4,5 (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 % IS).

U pacientů se ztrátou MR 4 (MR 4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 % IS), ale bez ztráty MMR (MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 % IS) během období bez léčby mají být hladiny BCR-ABL transkriptů monitorovány každé 2 týdny do té doby, než se hladiny BCR-ABL navrátí do rozmezí MR 4 a MR 4,5. Pacienti se stálou hladinou BCR-ABL transkriptů mezi MMR a MR 4 po dobu minimálně 4 po sobě jdoucích měření se mohou vrátit do původního plánu sledování.

Pacienti, kteří ztratí MMR, musí znovu zahájit léčbu během 4 týdnů od doby, kdy se objevila ztráta remise. Terapie nilotinibem má být znovu zahájena v dávce 300 mg dvakrát denně nebo ve snížené dávce 400 mg jednou denně, pokud měl pacient dávku sníženou před přerušением terapie. Pacientům, kteří znovu zahajují léčbu nilotinibem, mají být monitorovány hladiny BCR-ABL transkriptů měsíčně do té doby, než se znovu objeví MMR, a dále každých 12 týdnů (viz bod 4.4).

Dospělí pacienti s CML s přítomností filadelfského chromozomu v chronické fázi, kteří dosáhli setrvalé hluboké molekulární odpovědi (MR 4,5) při užívání nilotinibu po předchozí terapii imatinibem

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

U vybraných pacientů, kteří přeruší léčbu nilotinibem, musí být monitorovány hladiny BCR-ABL transkriptů a kompletní krevní obraz s diferencíálem každý měsíc během prvního roku, každých 6 týdnů během druhého roku a dále každých 12 týdnů. Monitorování hladin BCR-ABL transkriptů musí být provedeno pomocí kvantitativního diagnostického testu validovaného pro měření úrovní molekulární odpovědi na mezinárodní stupnici (IS) s citlivostí minimálně MR 4,5 (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 % IS).

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

Úprava nebo modifikace dávkování

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

Tabulka 2 Úprava dávkování při neutropenii a trombocytopenii

Dospělí pacienti s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi při 300 mg dvakrát denně a imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi při 400 mg dvakrát denně	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Léčba nilotinibem musí být přerušena a musí být monitorován krevní obraz. 2. Léčba musí být obnovena stejnou dávkou, pokud je do 2 týdnů ANC $>1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů $>50 \times 10^9/l$. 3. Jestliže krevní obraz zůstává nízký, může být třeba snížit dávku na 400 mg jednou denně.
Dospělí pacienti s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v akcelerované fázi při 400 mg dvakrát denně	ANC* $<0,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Léčba nilotinibem musí být přerušena a musí být monitorován krevní obraz. 2. Léčba musí být obnovena stejnou dávkou, pokud je do 2 týdnů ANC $>1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů $>20 \times 10^9/l$. 3. Jestliže krevní obraz zůstává nízký, může být třeba snížit dávku na 400 mg jednou denně.
Pediatričtí pacienti s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi při 230 mg/m ² dvakrát denně a imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi při 230 mg/m ² dvakrát denně	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Léčba nilotinibem musí být přerušena a musí být monitorován krevní obraz. 2. Léčba musí být obnovena stejnou dávkou, pokud je do 2 týdnů ANC $>1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů $>75 \times 10^9/l$. 3. Jestliže krevní obraz zůstává nízký, může být třeba snížit dávku na 230 mg/m² jednou denně. 4. Jestliže i po snížení dávky dojde k nežádoucí reakci, zvažte ukončení léčby.

*ANC= absolutní počet neutrofilů

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

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

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

V klinických studiích bylo přibližně 12 % jedinců ve studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi a přibližně 30 % jedinců ve studii fáze II u pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi a akcelerované fázi ve věku 65 let a starších. Žádné zásadní rozdíly v bezpečnosti a účinnosti nebyly pozorovány u pacientů ≥ 65 let ve srovnání s dospělými ve věku mezi 18 a 65 lety.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly klinické studie provedeny.

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

Porucha funkce jater

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

Srdeční poruchy

Pacienti s nekompenzovaným nebo závažným srdečním onemocněním (např. nedávný infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, nestabilní angina pectoris nebo klinicky významná bradykardie) byli z klinických studií vyloučeni. Pozornost je třeba věnovat pacientům s významnou srdeční poruchou (viz bod 4.4).

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

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

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

Pacienti, kteří mají problémy s polykáním, včetně pediatrických pacientů, kteří nejsou schopni tvrdé tobolky spolknout, mají užívat **jiné léčivé přípravky s nilotinibem** místo přípravku Nilotinib

STADA.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

Léčba nilotinibem je doprovázena trombocytopenií, neutropenií a anemií (stupeň 3 a 4 podle National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Výskyt je častější u pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML, zejména u pacientů s akcelerovanou fází CML. Kompletní vyšetření krevního obrazu má být prováděno v prvních 2 měsících léčby každé dva týdny a dále pak jednou měsíčně, nebo podle klinické indikace. Myelosuprese byla zpravidla reverzibilní a obvykle byla zvládnuta dočasným vysazením přípravku nilotinibu nebo snížením dávky (viz bod 4.2).

Prodloužení intervalu QT

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

V klinické studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi, kteří užívali 300 mg nilotinibu dvakrát denně, byla změna časově zprůměrovaného intervalu QTcF v ustáleném stavu od výchozí hodnoty 6 ms. Žádný pacient neměl QTcF >480 ms. V klinických studiích nebyly pozorovány epizody torsade de pointes.

V klinické studii fáze II u pacientů s CML v chronické a akcelerované fázi, kteří byli rezistentní a netolerující léčbu imatinibem a užívali 400 mg nilotinibu dvakrát denně, byla změna časově zprůměrovaného intervalu QTcF v ustáleném stavu od výchozí hodnoty 5 a 8 ms. U <1 % těchto pacientů byl pozorován interval QTcF >500 ms. V klinických studiích nebyly pozorovány žádné epizody torsade de pointes.

Ve studii u zdravých dobrovolníků se srovnatelnou expozicí pozorovanou u pacientů byla změna průměrné časově zprůměrované hodnoty QTcF od výchozí hodnoty, po odečtení hodnot placebo, 7 ms (CI ± 4 ms). Žádný jedinec neměl hodnoty QTcF >450 ms. Navíc nebyly během studie pozorovány žádné klinicky relevantní arytmie. Zejména nebyly pozorovány žádné epizody torsade de pointes (přechodné ani setrvalé).

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

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

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

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

Náhlá smrt

Méně časté případy (0,1 až 1 %) náhlé smrti byly hlášeny u pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi nebo akcelerované fázi, u nichž se v minulosti vyskytlo onemocnění srdce nebo měli významné kardiální rizikové faktory. Často se navíc spolu se základním maligním onemocněním vyskytovaly komorbidity léčené jinými současně podávanými přípravky. Poruchy ventrikulární repolarizace mohly být přispívajícími faktory. V klinické studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi nebyly hlášeny žádné případy náhlé smrti.

Retence tekutin a edém

Závažné formy retence tekutin související s přípravkem, jako je pleurální efuze, plicní edém a perikardiální efuze, byly pozorovány méně často (0,1 až 1 %) ve studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML. Podobné případy byly pozorovány v postmarketingových hlášeních. Nečekaný rychlý nárůst tělesné hmotnosti má být pečlivě prověřen. Pokud se během léčby nilotinibem objeví známky závažné retence tekutin, má být vyhodnocena etiologie a pacienti mají být léčeni příslušným způsobem (viz bod 4.2 pokyny ke zvládnání nehematologických toxicit).

Kardiovaskulární příhody

Kardiovaskulární příhody byly hlášeny v randomizované studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML a pozorovány v postmarketingových hlášeních. V této klinické studii s mediánem doby léčby 60,5 měsíce se vyskytly případy kardiovaskulárních příhod stupně 3-4 zahrnující periferní arteriální okluze (1,4 % při dávce 300 mg nilotinibu dvakrát denně, respektive 1,1 % při dávce 400 mg dvakrát denně), ischemickou chorobu srdeční (2,2 % při dávce 300 mg nilotinibu dvakrát denně, respektive 6,1 % při dávce 400 mg dvakrát denně) a ischemické cerebrovaskulární příhody (1,1 % při dávce 300 mg nilotinibu dvakrát denně, respektive 2,2 % při dávce 400 mg dvakrát denně). Pacienti musí být poučeni o nutnosti okamžitě vyhledat lékaře, pokud se u nich projeví akutní známky nebo příznaky kardiovaskulárních příhod. Má být vyhodnocen kardiovaskulární stav pacientů a kardiovaskulární rizikové faktory mají být během léčby nilotinibem sledovány a aktivně zvládnány podle standardních doporučení. Ke zvládnutí kardiovaskulárních rizikových faktorů má být předepsána příslušná léčba (viz bod 4.2 pro pokyny ke zvládnání nehematologických toxicit).

Reaktivace hepatitidy B

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

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

Zvláštní monitorování dospělých pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu v chronické fázi, kteří dosáhli setrvalé hluboké molekulární odpovědi

Předpoklady pro přerušeni léčby

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

Monitorování pacientů, kteří přerušili léčbu

Časté monitorování hladin BCR-ABL transkriptů u pacientů vybraných k přerušeni léčby musí být

prováděno kvantitativním diagnostickým testem validovaným k měření hladin molekulární odpovědi s citlivostí alespoň MR 4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 \% IS$). Hladiny BCR-ABL transkriptů musí být hodnoceny před přerušением léčby a v průběhu jejího přerušení (viz body 4.2 a 5.1).

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

Laboratorní testy a monitorování

Krevní lipidy

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

Glykemie

Ve studii fáze III u nově diagnostikovaných pacientů s CML vykazovalo 6,9 % pacientů léčených 400 mg nilotinibu dvakrát denně a 7,2 % pacientů léčených 300 mg nilotinibu dvakrát denně zvýšení hladin glukózy stupně 3-4. Před zahájením léčby nilotinibem se doporučuje stanovit glykemii a monitorovat ji během léčby, pokud je to klinicky indikováno (viz bod 4.2). Pokud z výsledků testů vyplývá potřeba léčby, mají se lékaři řídit místními standardy a doporučeními léčby.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Nilotinib nemá být podáván s látkami, které jsou silnými inhibitory CYP3A4 (to zahrnuje, mimo jiné, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, ritonavir). V případě, že je léčba těmito látkami nezbytná, doporučuje se, pokud je to možné, léčbu nilotinibem přerušit (viz bod 4.5). Jestliže přechodné přerušení léčby není možné, je třeba nemocného pečlivě sledovat z hlediska prodloužení intervalu QT (viz body 4.2, 4.5 a 5.2).

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

Vliv jídla

Biologická dostupnost nilotinibu je zvýšena příjmem potravy. Přípravek Nilotinib STADA nesmí být užíván spolu s jídlem (viz body 4.2 a 4.5) a má být užíván 2 hodiny po jídle. Nejméně jednu hodinu po užití dávky přípravku nemá být přijímána žádná potrava. Je třeba se vyhnout grapefruitové šťávě a jiným potravinám, o kterých je známo, že inhibují CYP3A4.

Pacienti, kteří mají problémy s polykáním, včetně pediatrických pacientů, kteří nejsou schopni tvrdé tobolky spolknout, mají místo přípravku Nilotinib STADA užívat **jiné léčivé přípravky s nilotinibem**.

Porucha funkce jater

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

Sérová lipáza

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

Totální gastrektomie

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

Syndrom nádorového rozpadu

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

Pediatrická populace

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

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

být podáván s hydroxykarbamidem (hydroxyureou) nebo anagrelidem, pokud je podání klinicky indikováno.

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

Látky, které mohou zvyšovat koncentrace nilotinibu v séru

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

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

Látky, které mohou snižovat koncentrace nilotinibu v séru

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

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

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

Ve studii u zdravých dobrovolníků nebyly při podání jednorázové dávky 400 mg nilotinibu 10 hodin po a 2 hodiny před podáním famotidinu zjištěny významné změny ve farmakokinetice nilotinibu. V případě nutného souběžného užívání může být H₂ blokátor podáván přibližně 10 hodin před a přibližně 2 hodiny po podání nilotinibu.

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

Látky, jejichž systémové koncentrace mohou být změněny nilotinibem

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

V interakční studii u zdravých dobrovolníků po jednorázovém podání 25 mg warfarinu, citlivého substrátu CYP2C9, a 800 mg nilotinibu nedošlo k žádným změnám farmakokinetických parametrů nebo farmakodynamiky warfarinu, měřených jako protrombinový čas (PT) a mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Údaje o rovnovážném stavu neexistují. Tato studie naznačuje, že při dávce warfarinu do 25 mg je klinicky významná léková interakce mezi nilotinibem a warfarinem méně

pravděpodobná. Protože není dostatek údajů o rovnovážném stavu, doporučuje se po zahájení léčby nilotinibem (minimálně během prvních 2 týdnů) kontrola farmakodynamických ukazatelů warfarinu (INR nebo PT).

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

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

Antiarytmika a jiné látky, které mohou prodlužovat interval QT

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

Interakce s jídlem

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

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikontracepce

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

Těhotenství

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

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

Kojení

Není známo, zda se nilotinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje

u zvířat prokázaly vylučování nilotinibu do mléka (viz bod 5.3). Protože riziko pro novorozence / kojence nelze vyloučit, ženy nemají kojit během léčby nilotinibem a 2 týdny po poslední dávce.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil je založen na sdružených údajích od 3 422 pacientů léčených nilotinibem ve 13 klinických studiích ve schválených indikacích: dospělí a pediatričtí pacienti s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií (CML) s přítomností filadelfského chromozomu v chronické fázi (5 klinických studií s 2 414 pacienty), dospělí pacienti s chronickou a akcelerovanou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo netolerovali předchozí léčbu zahrnující imatinib (6 klinických studií s 939 pacienty) a pediatričtí pacienti s chronickou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo netolerovali předchozí léčbu zahrnující imatinib (2 klinické studie s 69 pacienty). Tyto sdružené údaje představují 9 039,34 pacientoroků expozice.

Bezpečnostní profil nilotinibu je konzistentní ve všech indikacích.

Nejčastější nežádoucí účinky (výskyt ≥ 15 %) ze sdružených údajů o bezpečnosti byly: vyrážka (26,4 %), infekce horních cest dýchacích (včetně faryngitidy, nazofaryngitidy, rýmy) (24,8 %) bolest hlavy (21,9 %), hyperbilirubinemie (včetně zvýšené hladiny bilirubinu v krvi) (18,6 %), artralgie (15,8 %), únava (15,4 %), nauzea (16,8 %), pruritus (16,7 %) a trombocytopenie (16,4 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Tabulka 3 Nežádoucí účinky

Infekce a infestace	
Velmi časté:	Infekce horních cest dýchacích (včetně faryngitidy, nazofaryngitidy, rinitidy)
Časté:	Folikulitida, bronchitida, kandidóza (včetně orální kandidózy), pneumonie, gastroenteritida, infekce močových cest
Méně časté:	Herpetické infekce, anální absces, kandidóza (kandidová infekce), furunkl, sepse, subkutánní absces, tinea pedis
Vzácné:	Reaktivace hepatitidy B
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Méně časté:	Kožní papilom
Vzácné:	Orální papilom, paraproteinemie
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anemie, trombocytopenie

Časté:	Leukopenie, leukocytóza, neutropenie, trombocytémie
Méně časté:	Eozinofilie, febrilní neutropenie, lymfopenie, pancytopenie
Poruchy imunitního systému	
Méně časté:	Hypersenzitivita
Endokrinní poruchy	
Velmi časté:	Zpomalení růstu
Časté:	Hypotyreóza
Méně časté:	Hypertyreóza
Vzácné:	Sekundární hyperparatyreóza, tyroiditida
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté:	Dysbalance elektrolytů (zahrnuje hypomagnezémii, hyperkalemii, hypokalemii, hyponatémii, hypokalcémii, hyperkalcémii, hyperfosfatémii), diabetes mellitus, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriacylglycerolemie, snížená chuť k jídlu, dna, hyperurikemie, hypofosfatemie (včetně snížení krevního fosforu)
Méně časté:	Dehydratace, zvýšená chuť k jídlu, dyslipidemie, hypoglykemie
Vzácné:	Porucha chuti k jídlu, syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy	
Časté:	Deprese, insomnie, úzkost
Méně časté:	Amnézie, stav zmatenosti, dezorientace
Vzácné:	Dysforie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy
Časté:	Závratě, hypestezie, parestezie, migréna
Méně časté:	Cerebrovaskulární příhoda, intrakraniální/cerebrální krvácení, ischemická cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, mozkový infarkt, ztráta vědomí (včetně synkopy), třes, porucha pozornosti, hyperestezie, dysestezie, letargie, periferní neuropatie, syndrom neklidných nohou, paralýza lícního nervu
Vzácné:	Stenóza v oblasti bazilární tepny, edém mozku, optická neuritida
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitida, suché oči (včetně xerofthalmie), podráždění očí, hyperemie (sklerální, spojivková, oční), rozmazané vidění
Méně časté:	Porucha vidění, krvácení do spojivky, snížená zraková ostrost, otok očních víček, blefaritida, fotopsie, alergická konjunktivitida, diplopie, krvácení do oka, bolest oka, svědění oka, otok oka, poškození povrchu oka, periorbitální edém, fotofobie
Vzácné:	Chorioretinopatie, edém papily
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo, bolest ucha, tinitus
Méně časté:	Zhoršení sluchu (hypakuze)
Srdeční poruchy	
Časté:	Angina pectoris, arytmie (včetně atrioventrikulární blokády, srdečního flutteru, ventrikulárních extrasystol, tachykardie, fibrilace síní, bradykardie), palpitace, prodloužení intervalu QT na EKG, ischemická choroba srdeční
Méně časté:	Infarkt myokardu, srdeční šelest, perikardiální výpotek, srdeční selhání, diastolická dysfunkce, blokáda levého Tawarova raménka, perikarditida
Vzácné:	Cyanóza, snížení ejekční frakce
Není známo:	Ventrikulární dysfunkce
Cévní poruchy	
Časté:	Hypertenze, návaly, periferní arteriální okluzivní choroba
Méně časté:	Hypertenzní krize, intermitentní klaudikace, periferní arteriální stenóza, hematom, arterioskleróza, hypotenze, trombóza
Vzácné:	Hemoragický šok
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté:	Kašel
Časté:	Dušnost, námahová dušnost, epistaxe, orofaryngeální bolest

Méně časté:	Plicní edém, pleurální výpotek, intersticiální plicní procesy, pleurální bolest, pleuritida, podráždění hrdla, dysfonie, plicní hypertenze, sípání
Není známo:	Faryngolaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Nauzea, bolest v horní části břicha, zácpa, průjem, zvracení
Časté:	Pankreatitida, abdominální dyskomfort, abdominální distenze, flatulence, bolest břicha, dyspepsie, gastritida, gastroezofageální reflux, hemoroidy, stomatitida
Méně časté:	Gastrointestinální krvácení, meléna, ulcerace v ústech, ezofageální bolest, sucho v ústech, citlivost zubů (hyperestezie zubů), dysgeuzie, enterokolitida, žaludeční vřed, gingivitida, hiátová hernie, rektální krvácení
Není známo:	Perforace gastrointestinálního vředu, hematemeza, jícnový vřed, ulcerózní ezofagitida, retroperitoneální hemoragie, subileus
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi časté:	Hyperbilirubinemie (včetně zvýšení krevního bilirubinu)
Časté:	Abnormální jaterní funkce
Méně časté:	Hepatotoxicita, toxická hepatitida, žloutenka, cholestáza, hepatomegalie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Vyrážka, pruritus, alopecie
Časté:	Noční pocení, ekzém, kopřivka, hyperhidróza, kontuze, akné, dermatitida (včetně alergické, exfoliativní a akneiformní), suchá kůže, erytém
Méně časté:	Exfoliativní vyrážka, poléková vyrážka, bolest kůže, ekchymóza, otok obličeje, puchýře, kožní cysty, erythema nodosum, hyperkeratóza, petechie, fotosenzitivita, psoriáza, změna barvy kůže, exfoliace kůže, hyperpigmentace kůže, hypertrofie kůže, kožní vřed
Vzácné:	Erythema multiforme, syndrom palmoplantární erytrodysesezie, hyperplazie mazových žláz, atrofie kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Myalgie, artralgie, bolest zad, bolest končetin
Časté:	Muskuloskeletální bolest hrudníku, bolest svalů a kostí, bolest šíje, svalová slabost, svalové křeče, bolest kostí
Méně časté:	Muskuloskeletální ztuhlost, otok kloubů, artritida, bolest v boku
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Polakisurie, dysurie
Méně časté:	Urgentní močení, nykturie, chromaturie, hematurie, renální selhání, močová inkontinence
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	Erektální dysfunkce, menoragie
Méně časté:	Bolest prsů, gynekomastie, otok bradavky
Vzácné:	Indurace prsu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Únava, pyrexie
Časté:	Bolest na hrudi (včetně nekardiální bolesti na hrudi), bolest, hrudní dyskomfort, malátnost, astenie a periferní edém, zimnice, onemocnění podobné chřipce
Méně časté:	Otoky obličeje, gravitační otoky, pocit změny tělesné teploty (zahrnující pocit horka, pocit chladu), lokalizovaný edém
Vzácné:	Náhlá smrt
Vyšetření	
Velmi časté:	Zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená lipáza
Časté:	Snížení hladiny hemoglobinu, zvýšená amyláza v krvi, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost, zvýšená hladina kreatininu, zvýšená hladina celkového cholesterolu

Méně časté:	Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina nekonjugovaného bilirubinu v krvi, zvýšení parathormonu v krvi, zvýšená hladina triacylglycerolů, snížená hladina globulinů, zvýšená hladina cholesterolu (včetně LDL a HDL cholesterolu), zvýšená hladina troponinu
Vzácné:	Snížená glykemie, snížená hladina inzulínu v krvi, zvýšená hladina inzulínu v krvi, snížená hladina C-peptidu inzulínu

Poznámka: V pediatrických studiích nebyly pozorovány všechny nežádoucí účinky.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Náhlá smrt

Méně časté případy (0,1 až 1 %) náhlých smrtí byly hlášeny v klinických studiích s nilotinibem a/nebo při podávání z humanitních důvodů u pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické nebo akcelerované fázi, u nichž se v minulosti vyskytlo onemocnění srdce nebo u pacientů s významnými kardiálními rizikovými faktory (viz bod 4.4).

Reaktivace hepatitidy B

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

Pediatrická populace

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

Růstová retardace u pediatrických pacientů

Ve studii s CML u pediatrické populace bylo pozorováno zpomalení růstu u osmi pacientů (překročení alespoň dvou hlavních percentilových linií od výchozí hodnoty) s mediánem expozice 51,9 měsíce u nově diagnostikovaných pacientů a 59,9 měsíce u pacientů s imatinib/dasatinib rezistentní nebo imatinib intolerantní Ph+ CML-CP): pět pacientů (8,6 %) překročilo dvě hlavní percentilové linie od výchozí hodnoty a tři pacienti (5,2 %) překročili tři hlavní percentilové linie od výchozí hodnoty. Nežádoucí účinky spojené se zpomalením růstu byly hlášeny u 3 pacientů (5,2 %). U pediatrických pacientů léčených nilotinibem se doporučuje pečlivé sledování růstu (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 48
 100 41 Praha 10
 webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Byly hlášeny ojedinělé případy záměrného předávkování nilotinibem, kdy byl požit nespécifikovaný počet tvrdých tobolek nilotinibu v kombinaci s alkoholem a jinými léčivými přípravky. Objevila se neutropenie, zvracení a ospalost. Nebyly hlášené změny na EKG nebo hepatotoxicita. Bylo hlášeno

úplné uzdravení pacienta.

V případě předávkování má být pacient sledován a musí mu být poskytnuta vhodná podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Tabulka 4 Kinázový profil nilotinibu (fosforylace IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinická účinnost

Klinické studie u nově diagnostikovaných CML v chronické fázi

Byla provedena otevřená, multicentrická, randomizovaná studie fáze III za účelem stanovení účinnosti nilotinibu oproti imatinibu u 846 dospělých pacientů s cytogeneticky potvrzenou nově diagnostikovanou CML s přítomností filadelfského chromozomu v chronické fázi. Pacienti byli diagnostikováni maximálně 6 měsíců před zařazením do studie a nebyli dříve léčeni s výjimkou hydroxykarbamidu (hydroxyurey) a/nebo anagrelidu. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 k podávání nilotinibu v dávce 300 mg dvakrát denně (n = 282), nilotinibu v dávce 400 mg dvakrát denně (n = 281) nebo imatinibu v dávce 400 mg jednou denně (n = 283). Randomizace byla stratifikována za pomoci Sokalova skóre v době diagnózy.

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

Primární analýza dat byla provedena při dokončení 12měsíční léčby všech 846 pacientů (či dříve při předčasném ukončení léčby pacienta). Následné analýzy hodnotí stav pacientů po dosažení 24, 36, 48, 60 a 72 měsíců léčby (nebo ukončení léčby dříve). Medián doby léčby byl přibližně 70 měsíců v terapeutických skupinách s nilotinibem a 64 měsíců ve skupinách s imatinibem. Medián dávky byl

593 mg/den pro nilotinib 300 mg dvakrát denně, 772 mg/den pro nilotinib 400 mg dvakrát denně a 400 mg/den pro imatinib 400 mg jednou denně. Studie stále probíhá.

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

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

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

Tabulka 5 Míry MMR

	Nilotinib 300 mg dvakrát denně n = 282 (%)	Nilotinib 400 mg dvakrát denně n = 281 (%)	Imatinib 400 mg jednou denně n = 283 (%)
MMR ve 12 měsících			
Odpověď (95% CI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR ve 24 měsících			
Odpověď (95% CI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR ve 36 měsících²			
Odpověď (95% CI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR ve 48 měsících³			
Odpověď (95% CI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR v 60 měsících⁴			
Odpověď (95% CI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR v 72 měsících⁵			
Odpověď (95% CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Cochran-Mantel-Haenszelův (CMH) test p-hodnoty pro míru odpovědi (oproti imatinibu 400 mg) < 0,0001

² Jako respondéři byli uvedeni pouze pacienti, kteří dosáhli MMR ve specifickém časovém bodě. Ve 36 měsících nebylo pro MMR hodnotitelných celkem 199 (35,2 %) pacientů (87 ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně a 112 ve skupině s imatinibem) z důvodu chybějících/nehodnotitelných stanovení PCR (n = 17), atypických transkriptů ve výchozím stavu (n = 7) nebo ukončení před 36. měsícem léčby (n = 175).

³ Jako respondéři jsou pro určitý časový bod zahrnuti pouze pacienti, kteří dosáhli MMR v tomto časovém bodě. Celkem u 305 (36,1 %) pacientů nebyla ve 48 měsících MMR vyhodnotitelná (98 ve skupině s nilotinibem 300 mg podávaným dvakrát denně, 88 ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 119 ve skupině s imatinibem) z důvodu chybějících/nevyhodnotitelných PCR vyšetření (n = 18), atypických transkriptů ve výchozím stavu (n = 8), nebo pro ukončení před časovým bodem 48 měsíců (n = 279).

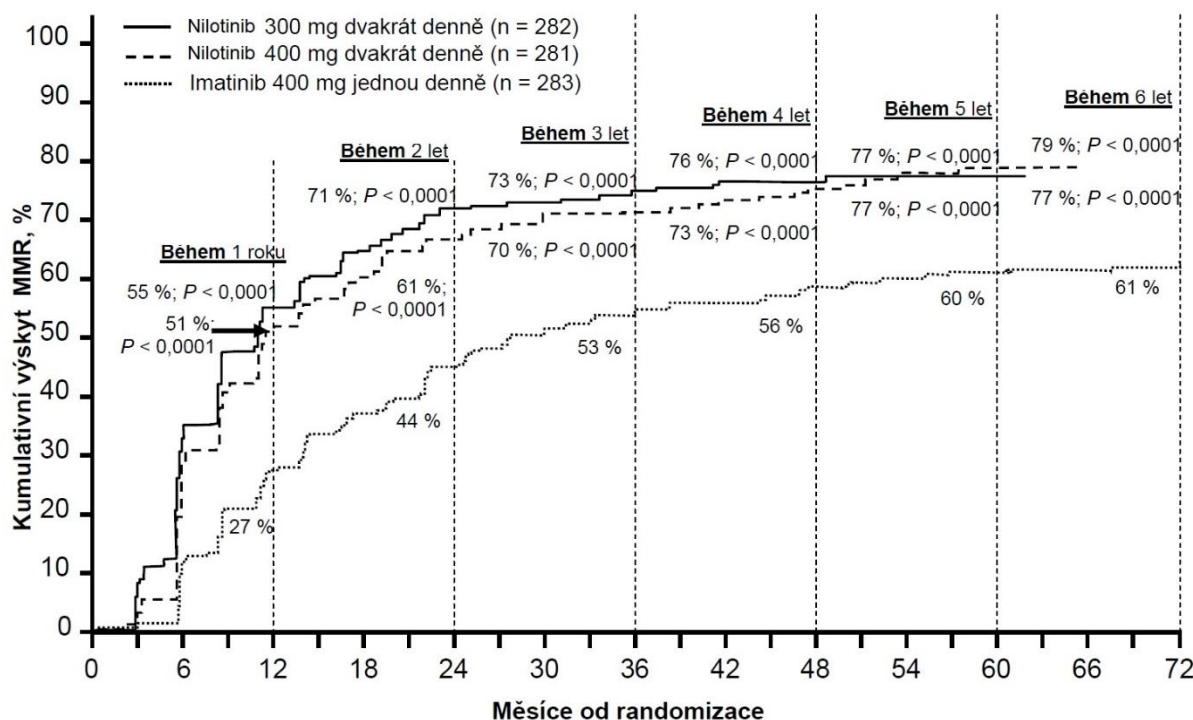
⁴ Jako respondéři jsou pro určitý časový bod zahrnuti pouze pacienti, kteří dosáhli MMR v tomto časovém bodě. Celkem u 332 (38,1 %) pacientů nebyla v 60 měsících MMR vyhodnotitelná (99 ve skupině s nilotinibem 300 mg podávaným dvakrát denně, 93 ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 130 ve skupině s imatinibem) z důvodu chybějících/nevyhodnotitelných PCR vyšetření (n=9), atypických transkriptů ve výchozím stavu (n=8), nebo pro ukončení před časovým bodem 60 měsíců (n=305).

⁵ Jako respondéři jsou pro určitý časový bod zahrnuti pouze pacienti, kteří dosáhli MMR v tomto časovém bodě. Celkem u 395 (46,7 %) pacientů nebyla v 72 měsících MMR vyhodnotitelná (130 ve skupině s nilotinibem 300 mg podávaným dvakrát denně, 110 ve skupině s nilotinibem 400 mg

dvakrát denně a 155 ve skupině s imatinibem) z důvodu chybějících/nevyhodnotitelných PCR vyšetření (n = 25), atypických transkriptů ve výchozím stavu (n = 8), nebo pro ukončení před časovým bodem 72 měsíců (n = 362).

Míry MMR v různých časových bodech (mezi pacienty s odpovědí na léčbu jsou zahrnuti pacienti, kteří dosáhli MMR v časových bodech nebo před uplynutím těchto časových bodů) (viz obrázek 1).

Obrázek 1 Kumulativní výskyt MMR



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

V retrospektivních analýzách dosáhlo 91 % (234/258) pacientů na nilotinibu 300 mg dvakrát denně hodnot BCR-ABL ≤ 10 % ve 3 měsících léčby oproti 67 % (176/264) pacientů na imatinibu 400 mg jednou denně. Pacienti s hodnotami BCR-ABL ≤ 10 % ve 3 měsících léčby vykazovali vyšší výskyt celkového přežití v 72 měsících v porovnání s pacienty, kteří nedosáhli této hodnoty molekulární odpovědi (94,5 % oproti 77,1 % [p=0,0005]).

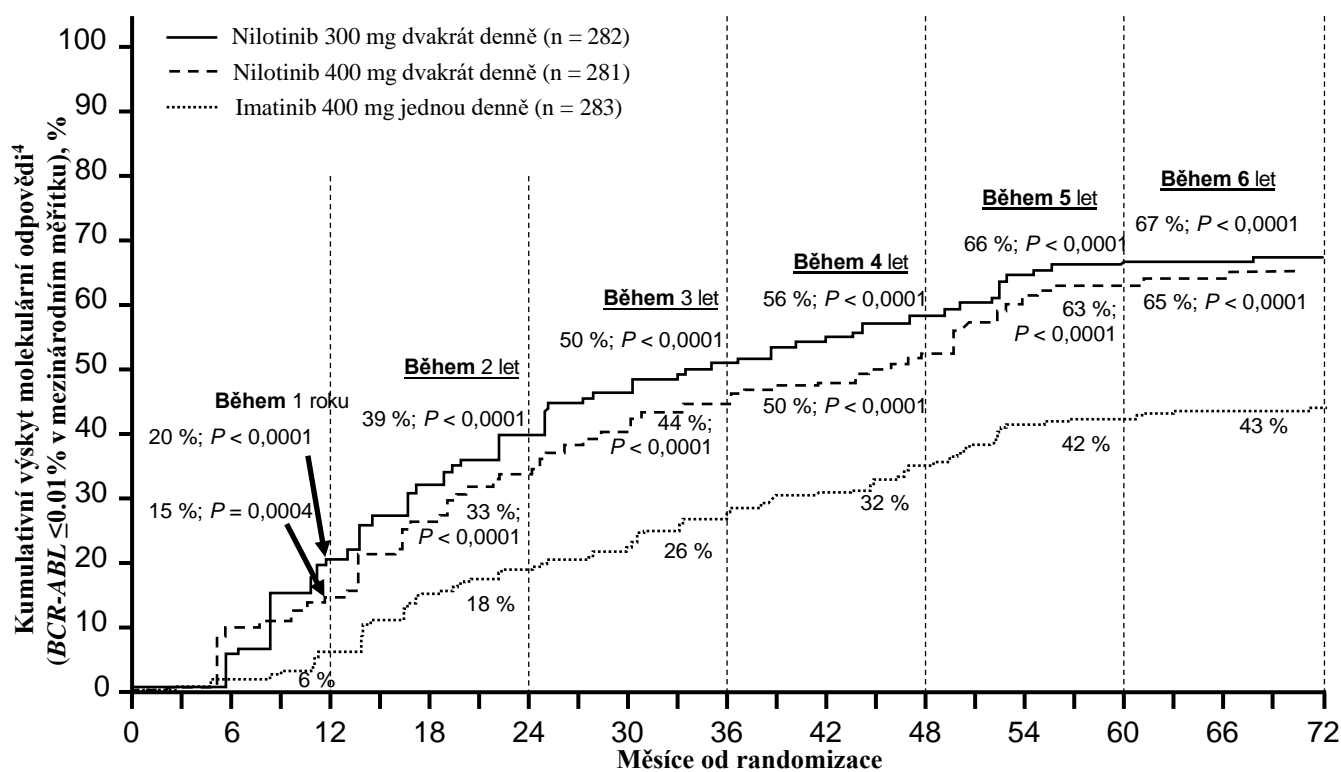
Na základě Kaplan-Meierovy analýzy doby do první MMR byla pravděpodobnost dosažení MMR v různých časových úsecích vyšší pro nilotinib v dávkách 300 mg a 400 mg dvakrát denně v porovnání s imatinibem 400 mg jednou denně (HR=2,17 a stratifikovaná hodnota log-rank p<0,0001 mezi nilotinibem 300 mg dvakrát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

Podíly pacientů, kteří dosáhli molekulárních odpovědí $\leq 0,01$ % a $\leq 0,0032$ % podle IS v různých časových bodech, jsou uvedené v tabulce 6 a podíly pacientů, kteří dosáhli molekulárních odpovědí $\leq 0,01$ % a $\leq 0,0032$ % podle IS v různých časových bodech, jsou uvedeny na obrázcích 2 a 3. Molekulární odpověď $\leq 0,01$ % a $\leq 0,0032$ % podle IS odpovídá poklesu hladiny BCR-ABL transkriptů o ≥ 4 log, respektive pokles o $\geq 4,5$ log od standardizovaného výchozího stavu.

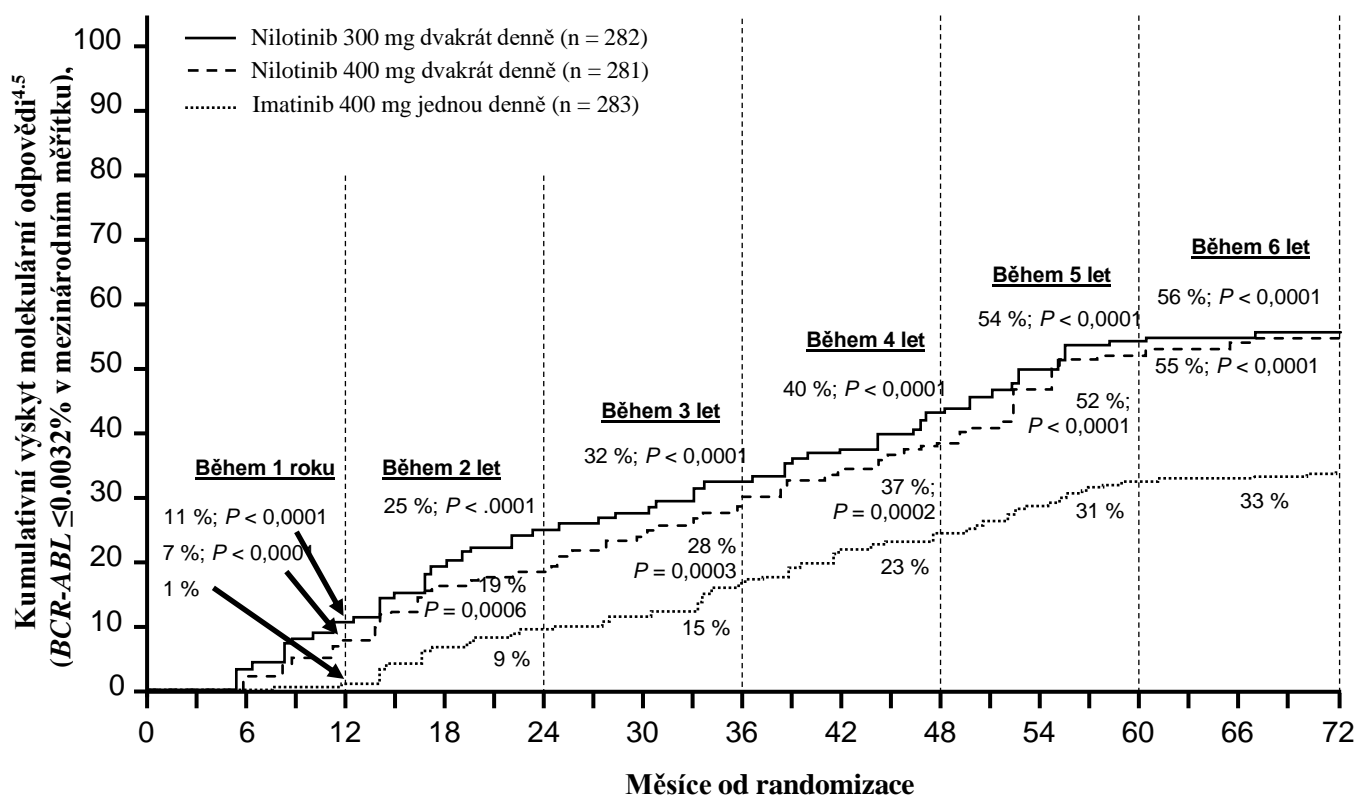
Tabulka 6 Podíl pacientů, kteří dosáhli molekulární odpovědi $\leq 0,01$ % (pokles o 4 log) a $\leq 0,0032$ % (pokles o 4,5 log)

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

Obrázek 2 Kumulativní výskyt molekulární odpovědi ≤0,01 % (pokles o 4-log)



Obrázek 3 Kumulativní výskyt molekulární odpovědi $\leq 0,0032\%$ (pokles o 4.5-log)



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

Kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) byla definována jako 0 % Ph+ metafáze v kostní dřeni na základě minimálně 20 vyhodnocených metafází. Nejlepší dosažená míra CCyR ve 12 měsících (zahrnuje na léčbu odpovídající pacienty, kteří dosáhli CCyR během 12 měsíců) byla statisticky vyšší pro nilotinib 300 mg a 400 mg dvakrát denně oproti imatinibu 400 mg jednou denně, viz tabulka 7.

Míra CCyR během 24 měsíců (zahrnuje pacienty, kteří dosáhli CCyR ve 24 měsících nebo dříve) byla statisticky významně vyšší pro obě skupiny s nilotinibem 300 mg dvakrát denně a 400 mg dvakrát denně v porovnání se skupinou s imatinibem 400 mg jednou denně.

Tabulka 7 Nejlepší míra CCyR

	Nilotinib 300 mg dvakrát denně n = 282 (%)	Nilotinib 400 mg dvakrát denně n = 281 (%)	Imatinib 400 mg jednou denně n = 283 (%)
Během 12 měsíců			
Odpověď (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Žádná odpověď	19,9	22,1	35,0
CMH test p-hodnoty pro míru odpovědi (vs. imatinib 400 mg jednou denně)	<0,0001	0,0005	
Během 24 měsíců			

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

Na základě Kaplan-Meierových analýz byl podíl pacientů, kteří udržovali odpověď po dobu 72 měsíců mezi pacienty, kteří dosáhli CCyR, 99,1 % (95% CI: 97,9-100 %) ve skupině s nilotinibem 300 mg dvakrát denně, 98,7 % (95% CI: 97,1-100 %) ve skupině s nilotinibem 400 mg dvakrát denně a 97,0 % (95% CI: 94,7-99,4 %) ve skupině s imatinibem 400 mg jednou denně.

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

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

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

Klinické studie u imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi a akcelerované fázi

Otevřená, nekontrolovaná, multicentrická studie fáze II byla provedena s cílem stanovit účinnost nilotinibu u dospělých pacientů s CML rezistentních nebo netolerujících imatinib, s odděleně léčenými rameny pro chronické a akcelerované fáze onemocnění. Účinnost byla stanovena na základě 321 pacientů v chronické fázi (CP) a 137 pacientů v akcelerované fázi (AP) zařazených do studie. Medián trvání léčby byl 561 dnů u pacientů v CP a 264 dnů u pacientů v AP (viz tabulka 8). Nilotinib byl podáván kontinuálně (dvakrát denně 2 hodiny po jídle a žádné jídlo nebylo podáváno nejméně jednu hodinu po aplikaci přípravku), dokud nebyla prokázána neadekvátní odpověď nebo progrese onemocnění. Byla povolena dávka 400 mg dvakrát denně a navýšení dávky na 600 mg dvakrát denně bylo povoleno.

Tabulka 8 Trvání expozice nilotinibu

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

Rezistence na imatinib zahrnovala nedosažení kompletní hematologické odpovědi (do 3 měsíců), cytogenetické odpovědi (do 6 měsíců) nebo velké cytogenetické odpovědi (do 12 měsíců) nebo progresi onemocnění po předchozí cytogenetické nebo hematologické odpovědi. Intolerance imatinibu zahrnovala pacienty, kteří ukončili léčbu imatinibem z důvodu toxicity a v době vstupu do studie nedosáhli velké cytogenetické odpovědi.

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

Tabulka 9 Charakteristiky průběhu CML u zařazených pacientů

	Chronická fáze (n = 321)	Akcelerovaná fáze (n = 137)*
Medián doby od diagnózy v měsících (rozmezí)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Rezistentní	226 (70 %)	109 (80 %)
Netolerující bez MCyR	95 (30 %)	27 (20 %)
Medián doby léčby imatinibem ve dnech (25.-75. percentil)	975 (519-1 488)	857 (424-1 497)
Předchozí hydroxykarbamid	83 %	91 %
Předchozí interferon	58 %	50 %
Předchozí transplantace kostní dřeně	7 %	8 %

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

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

Chronická fáze

Míra MCyR byla u 321 pacientů v CP 51 %. Většina respondérů dosáhla své MCyR rychle, během 3 měsíců (medián 2,8 měsíce) od zahájení léčby nilotinibem a přetrvávala. Medián doby do dosažení CCyR lehce přesáhl 3 měsíce (medián 3,4 měsíce). Ve 24. měsíci stále vykazovalo MCyR 77 % (95% CI: 70 % - 84 %) pacientů, kteří této odpovědi dosáhli. Medián trvání MCyR nebyl dosažen. Ve 24. měsíci stále vykazovalo CCyR 85 % (95% CI: 78 % - 93 %) pacientů, kteří této odpovědi dříve dosáhli. Medián trvání CCyR nebyl dosažen. Pacienti s výchozí CHR dosáhli MCyR rychleji (1,9 vs 2,8 měsíce). Z pacientů v CP bez výchozí CHR dosáhlo CHR 70 %, medián doby dosažení CHR byl 1 měsíc a medián trvání CHR byl 32,8 měsíce. Odhadovaná míra 24měsíčního celkového přežití pacientů s CML-CP byla 87 %.

Akcelerovaná fáze

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

Výskyty odpovědí v obou větvích léčby jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10 Odpovědi u CML

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

NEL = žádný průkaz leukemie/odpověď kostní dřeně

¹ 114 CP pacientů mělo výchozí CHR a nebyli proto hodnotitelní z hlediska kompletní hematologické odpovědi

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

Data týkající se účinnosti u pacientů s CML v blastické krizi nejsou dosud k dispozici. Do studie fáze II byla také zahrnuta samostatná léčebná ramena za účelem hodnotit nilotinib ve skupině pacientů v CP a AP, kteří byli extenzivně předtím léčeni četnými druhy léčby zahrnujícími vedle imatinibu jiný inhibitor tyrozinkinázy. Z těchto pacientů bylo 30 ze 36 (83 %) rezistentních, neintolerantních. U 22 pacientů v CP hodnocených pro účinnost vedle léčba nilotinibem u 32 % k MCyR a u 50 % ke CHR. U 11 pacientů v AP, hodnocených z hlediska účinnosti, vedle léčba k HR celkově u 36 % nemocných.

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

Přerušeni léčby u dospělých pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem v první linii léčby a dosáhli setrvalé hluboké molekulární odpovědi

V otevřené, jednoramenné studii bylo 215 dospělých pacientů s Ph+ CML v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem v první linii léčby po dobu ≥ 2 roky, a kteří dosáhli MR 4,5, stanoveno pomocí monitorování hladin BCR-ABL transkriptů (MolecularMD MRDx BCR-ABL test), zařazeno do skupiny pokračující s léčbou nilotinibem po dalších 52 týdnů (konsolidační fáze terapie nilotinibem). Celkem 190 z 215 pacientů (88,4 %) bylo zařazeno do fáze TFR po dosažení setrvalé hluboké molekulární odpovědi v průběhu konsolidační fáze terapie, definováno podle následujících kritérií:

- hodnoty za 4 poslední čtvrtletí (aktualizováno každých 12 týdnů) byly alespoň MR 4,0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS) s trváním po dobu jednoho roku
- poslední hodnota byla MR 4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS)
- ne více než dvě měření byla v hodnotách mezi MR 4,0 a MR 4,5 ($0,0032$ % IS $<$ BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS).

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo procento pacientů s MMR po 48 týdnech od zahájení TFR fáze (pacient, který vyžadoval opětovné zahájení léčby, byl označen jako nonrespondér).

Tabulka 11 Remise bez léčby po léčbě nilotinibem v první linii léčby

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

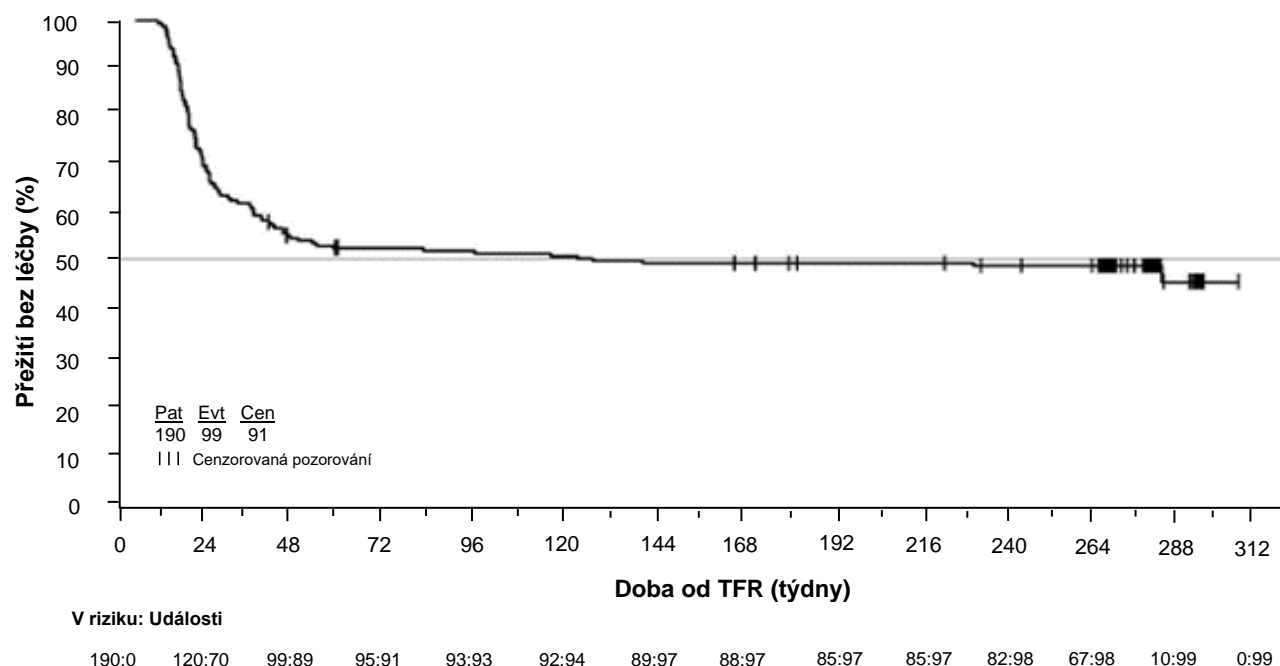
[1] Jeden pacient neztratil MMR do 48. týdne, ale ukončil fázi TFR.

[2] U dvou pacientů nebylo hodnocení PCR dostupné v týdnu 264, proto jejich odpověď nebyla zohledněna v analýze 264. týdne při ukončení sběru dat.

Období, do kdy 50 % všech opětovně léčených pacientů znovu získalo MMR a MR 4,5, bylo 7 a 12,9 týdnů v uvedeném pořadí. Kumulativní míra opětovně dosaženého MMR v týdnu 24 po opětovném zahájení léčby byla 97,8 % (89/91 pacientů) a opětovně dosažené MR 4,5 v týdnu 48 bylo 91,2 % (83/91 pacientů).

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

Obrázek 4 Odhad přežití bez léčby od počátku TFR fáze podle Kaplan-Meiera (kompletní soubor pro analýzu)



Přerušeni léčby u dospělých pacientů s CML v chronické fázi, kteří dosáhli setrvalé hluboké molekulární odpovědi při léčbě nilotinibem po předchozí terapii imatinibem

V otevřené, jednoramenné studii bylo 163 dospělých pacientů s Ph+ CML v chronické fázi, kteří užívali inhibitory tyrozinkinázy (TKI) po dobu ≥ 3 roky (imatinib jako počáteční TKI terapie po dobu více než 4 týdnů bez prokazatelné MR 4,5 na imatinib v době přechodu na nilotinib, následně léčba nilotinibem po dobu alespoň 2 let), a kteří při léčbě nilotinibem dosáhli MR 4,5, stanoveno pomocí monitorování hladin BCR-ABL transkriptů (MolecularMD MRDx BCR-ABL test), zařazeno do skupiny pokračující s léčbou nilotinibem po dalších 52 týdnů (konsolidační terapie nilotinibem). Celkem 126 ze 163 pacientů (77,3 %) bylo zařazeno do fáze TFR po dosažení setrvalé hluboké molekulární odpovědi v průběhu konsolidační fáze terapie, definované podle následujícího kritéria:

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl pacientů bez potvrzené ztráty MR 4,0 nebo ztráty MMR během 48 týdnů po ukončení léčby.

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

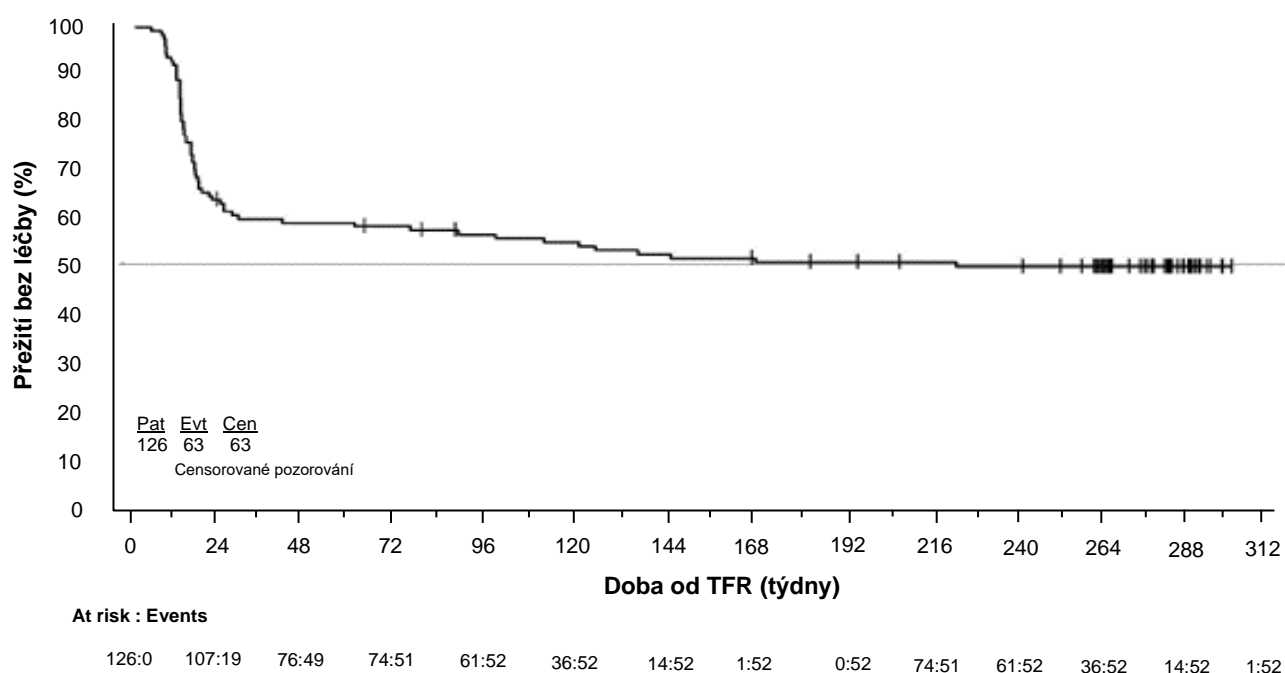
Pacienti, kteří vstoupili do TFR fáze	126	
	48 týdnů	264 týdnů
týdny od začátku TFR	48 týdnů	264 týdnů
pacienti s MMR, nepotvrzená ztráta MR 4,0 a bez opětovného zahájení léčby nilotinibem	73 (57,9 %, [95% CI: 48,8; 66,7])	54 (42,9 % [54/126, 95% CI: 34,1; 52,0])
Pacienti, kteří ukončili TFR	53	74 ^[1]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

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

Na základě Kaplan-Meierových analýz byl odhadovaný medián doby léčby nilotinibem pro opětovné dosažení MR 4,0 a MR 4,5 11,1 týdnů (95% CI: 8,1, 12,1) a 13,1 týdnů (95% CI: 12,0, 15,9). Kumulativní míra opětovně dosaženého MR4 a MR5 do týdne 48 po opětovném zahájení léčby byla 94,9 % (56/59 pacientů) a 91,5 % (54/59 pacientů) v uvedeném pořadí.

Medián přežití bez léčby (TFS) je 224 týdnů (95% CI: 39,9, NE) (obrázek 5); 63 ze 126 pacientů (50,0 %) nebylo TFS hodnoceno.

Obrázek 5 Odhad přežití bez léčby od počátku TFR fáze podle Kaplan-Meiera (kompletní analýza)



Pediatrická populace

V hlavní pediatrické studii s nilotinibem byl nilotinib podáván celkem 58 pacientům ve věku od 2 do <18 let (25 pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi s přítomností filadelfského chromozomu a 33 pacientů s imatinib/dasatinib rezistentní nebo imatinib intolerantní CML v chronické fázi s přítomností filadelfského chromozomu) v dávce 230 mg/m² dvakrát denně, zaokrouhlo na nejbližší možnou dávku 50 mg (až na maximální jednorázovou dávku 400 mg). Klíčové údaje ze studie jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13 Souhrn údajů hlavní pediatrické studie s nilotinibem

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

Počet pacientů (%) s MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) v cyklu 66	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)
Počet pacientů (%) s MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) v cyklu 66	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Potvrzená ztráta MMR u pacientů, kteří dosáhli MMR	3 z 19	Žádný z 20
Akutní mutace během léčby	Žádný	Žádný
Progrese onemocnění během léčby	1 pacient dočasně odpovídal technické definici pro progresi do AP/BC*	1 pacient progredoval do AP/BC po 10,1 měsících léčby
Celkové přežití Počet případů Úmrtí během léčby Úmrtí během následného období přežití	0 3 (12 %) Nelze odhadnout	0 1 (3 %) Nelze odhadnout

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

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

Linearita/nelinearita

Expozice nilotinibu v rovnovážném stavu byla závislá na dávce, při dávkách vyšších než 400 mg podávaných jednou denně byla systémová expozice méně úměrná dávce. Denní systémová expozice nilotinibu při dávkování 400 mg dvakrát denně byla v rovnovážném stavu o 35 % vyšší než při dávkování 800 mg jednou denně. Systémová expozice (AUC) nilotinibu v rovnovážném stavu při dávce 400 mg dvakrát denně byla přibližně o 13,4 % vyšší oproti dávce 300 mg dvakrát denně. Průměrné minimální a maximální koncentrace nilotinibu po dobu 12 měsíců byly přibližně o 15,7 % a 14,8 % vyšší při dávkování 400 mg dvakrát denně oproti dávkování 300 mg dvakrát denně. Při zvýšení dávky ze 400 mg dvakrát denně na 600 mg dvakrát denně nebylo pozorováno žádné relevantní zvýšení expozice nilotinibu.

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

Pacienti, kteří mají problémy s polykáním, včetně pediatrických pacientů, kteří nejsou schopni tvrdé tobolky spolknout, mají užívat **jiné léčivé přípravky s nilotinibem** místo přípravku Nilotinib STADA.

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Farmakologické studie bezpečnosti

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

Studie toxicity po opakovaném podání

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

Studie genotoxicity

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

Studie kancerogenity

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

Ve studii kancerogenity u myši (Tg.rasH2) trvající 26 týdnů, při které byl nilotinib podáván v dávkách 30, 100 a 300 mg/kg/den, byly pozorovány kožní papilomy/karcinomy při dávce 300 mg/kg, což představuje přibližně 30- až 40násobek expozice u člověka (na základě AUC) při maximální schválené dávce 800 mg/den (při dávkování 400 mg 2x denně). Hladina, při které nebyl pozorován žádný účinek (No-Observed-Effect-Levels) na kožní neoplastické léze, byla 100 mg/kg/den, což představuje přibližně 10- až 20násobek expozice u člověka při maximální schválené dávce 800 mg/den (při dávkování 400 mg 2x denně). Hlavními cílovými orgány nenádorových lézí byly: kůže (epidermální hyperplazie), rostoucí zuby (degenerace/atrofie skloviny horních řezáků a zánět dásní/odontogenního epitelu řezáků) a thymus (zvýšený výskyt a/nebo závažnost úbytku lymfocytů).

Studie reprodukční toxicity a fertility

Nilotinib neindukoval teratogenitu, ale v dávkách toxických pro matku byl embryo- a fetotoxický. Zvýšení postimplantační ztráty bylo pozorováno jak ve studii fertility, která zahrnovala léčbu samců i samic, tak ve studii embryotoxicity, která zahrnovala léčbu samic. Embryoletalita a účinky na plod (především snížení tělesné hmotnosti plodu, předčasný srůst obličejových kostí (fúze maxily a os zygomaticum), viscerální a skeletální změny) u potkanů a zvýšení resorpce plodů a změny na skeletu u králíků byly přítomny ve studiích embryotoxicity. Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů expozice nilotinibu u matek způsobila snížení tělesné hmotnosti u mláďat spojené se změnami fyzických vývojových parametrů, stejně jako snížení ukazatelů páření a fertility u potomků. Expozice nilotinibu u samic, při hladině bez nežádoucích účinků, byla obvykle nižší nebo stejná jako u člověka při dávce 800 mg/den.

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

Studie na juvenilních zvířatech

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

Studie fototoxicity

Bylo zjištěno, že nilotinib, který absorbuje světlo v pásmu UV-B a UV-A, je distribuován do kůže a má fototoxický potenciál *in vitro*, ale tento účinek nebyl pozorován *in vivo*. Proto se riziko, že nilotinib bude příčinou fotosenzitivity u pacientů, považuje za velmi nízké.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Nilotinib STADA 50 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

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

Tobolka

Hypromelóza (E 464)
Karagenan (E 407)
Chlorid draselný (E 508)
Erythrosin (E 127)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)
Čištěná voda

Černý potiskový inkoust

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

Nilotinib STADA 150 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

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

Tobolka

Hypromelóza (E 464)
Karagenan (E 407)
Chlorid draselný (E 508)
Erythrosin (E 127)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)
Čištěná voda

Černý potiskový inkoust

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

Nilotinib STADA 200 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Monohydrát laktózy
Krospovidon typ A (E 1202)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 470b)

Tobolka

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

Černý potiskový inkoust

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Pouze pro sílu 50 mg, balení v Al-PVC/PE/PVdC blistrech:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Pro síly 150 mg a 200 mg, balení v Al-PVC/PE/PVdC blistrech:

a

pro síly 50, 150 a 200 mg, balení v Al-OPA/Al/PVC blistrech:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Nilotinib STADA je dostupný v následujících velikostech balení:

Nilotinib STADA 50 mg tvrdé tobolky

Balení obsahují 40 tvrdých tobolek a vícečetná balení obsahující 120 tvrdých tobolek (3 balení po 40) v PVC/PE/PVdC//Al blistrech nebo OPA/Al/PVC//Al blistrech.

Balení obsahují 40 x 1 tvrdou tobolku a vícečetná balení obsahující 120 x 1 tvrdou tobolku (3 balení po 40 x 1) v PVC/PE/PVdC//Al blistrech nebo OPA/Al/PVC//Al jednodávkových perforovaných blistrech.

Nilotinib STADA 150 mg tvrdé tobolky

Balení obsahují 28 nebo 40 tvrdých tobolek a vícečetná balení obsahující 112 (4 balení po 28) nebo 120 (3 balení po 40) nebo 392 (14 balení po 28) tvrdých tobolek v PVC/PE/PVdC//Al blistrech nebo OPA/Al/PVC//Al blistrech.

Balení obsahují 28 x 1 nebo 40 x 1 tvrdou tobolku a vícečetná balení obsahující 112 x 1 (4 balení po 28 x 1) nebo 120 x 1 (3 balení po 40 x 1) nebo 392 x 1 (14 balení po 28 x 1) tvrdou tobolku v PVC/PE/PVdC//Al blistrech nebo OPA/Al/PVC//Al jednodávkových perforovaných blistrech.

Nilotinib STADA 200 mg tvrdé tobolky

Balení obsahují 28 nebo 40 tvrdých tobolek a vícečetná balení obsahující 112 (4 balení po 28) nebo 120 (3 balení po 40) nebo 392 (14 balení po 28) tvrdých tobolek v PVC/PE/PVdC//Al blistrech nebo OPA/Al/PVC//Al blistrech.

Balení obsahují 28 x 1 nebo 40 x 1 tvrdou tobolku a vícečetná balení obsahující 112 x 1 (4 balení po 28 x 1) nebo 120 x 1 (3 balení po 40 x 1) nebo 392 x 1 (14 balení po 28 x 1) tvrdou tobolku v PVC/PE/PVdC//Al blistrech nebo OPA/Al/PVC//Al jednodávkových perforovaných blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

50 mg: 44/140/23-C
150 mg: 44/141/23-C
200 mg: 44/142/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 8. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 9. 2024