

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nilotinib Zentiva 150 mg capsule
Nilotinib Zentiva 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Nilotinib Zentiva 150 mg capsule
Fiecare capsulă conține clorhidrat de nilotinib dihidrat echivalent cu nilotinib 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare capsulă conține lactoză 104 mg.

Nilotinib Zentiva 200 mg capsule
Fiecare capsulă conține clorhidrat de nilotinib dihidrat echivalent cu nilotinib 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare capsulă conține lactoză 139 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Nilotinib Zentiva 150 mg capsule
Capsule (din HPMC) de mărime 1 (lungime aproximativ 19,3 mm), cu capac opac de culoare roșie și corp opac de culoare roșie, imprimate orizontal pe corp cu "150 mg" cu cerneală neagră, conținând o pulbere albă până la gălbuie

Nilotinib Zentiva 200 mg capsule
Capsule (din HPMC) de mărime 0 (lungime aproximativ 21,4 mm), cu capac opac de culoare galben deschis și corp opac de culoare galben deschis, imprimate orizontal pe corp cu "200 mg" cu cerneală neagră, conținând o pulbere albă până la gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nilotinib Zentiva este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți și copii și adolescenți cu leucemie granulocitară cronică (LGC) recent diagnosticată, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică,
- pacienților adulți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară care a inclus imatinib. Date despre eficacitatea la pacienții cu LGC în faza de criză blastică nu sunt disponibile,

- pacienților copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară care a inclus imatinib.

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie începută de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul pacienților cu LGC.

Doze

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

Doze la pacienții adulți cu LGC, cu cromozom Philadelphia

Doza recomandată este:

- 300 mg de două ori pe zi la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică,
- 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară.

Doze la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia

Dozele la pacienții copii și adolescenți sunt individualizate în funcție de suprafața corporală (mg/m²). Doza recomandată de nilotinib este de 230 mg/m² de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi Tabelul 1). Pot fi combinate capsule Nilotinib Zentiva de concentrații diferite pentru a se obține doza dorită.

Nu există experiență privind tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani. Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.

Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib 230 mg/m² de două ori pe zi la copii și adolescenți

Suprafață corporală (SC)	Doza în mg (de două ori pe zi)
Până la 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥1,64 m ²	400 mg

Pacienți adulți cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib ca tratament de primă intenție și care au obținut răspuns molecular profund, susținut (MR4.5)

Poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții adulți eligibili, cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, timp de minimum 3 ani, dacă răspunsul molecular profund este susținut timp de minimum un an, imediat înainte de întreruperea tratamentului. Întreruperea tratamentului cu nilotinib trebuie inițiată de un medic cu experiență în tratarea pacienților cu LGC (vezi pct. 4.4 și 5.1).

La pacienții eligibili, care întrerup administrarea nilotinib, nivelurile transcriptazei BCR-ABL și hemoleucograma completă diferențială trebuie monitorizate lunar, timp de un an, apoi, la interval de 6 săptămâni în al doilea an și, ulterior, la interval de 12 săptămâni. Monitorizarea nivelurilor transcriptazei BCR-ABL trebuie efectuată împreună cu un test de diagnosticare cantitativ, validat pentru a măsura nivelurile de răspuns molecular pe Scala Internațională (SI), cu o sensibilitate de minimum MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ SI).

La pacienții care pierd MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ SI), dar nu și RMM (RMM=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ SI) pe durata etapei în care nu se administrează tratament, nivelurile transcriptazei BCR-ABL trebuie monitorizate la interval de 2 săptămâni, până când acestea revin într-un interval între MR4 și MR4,5. Pacienții la care se mențin nivelurile BCR-ABL între RMM și MR4 la minimum 4 măsurători consecutive pot reveni la schema inițială de monitorizare.

La pacienții la care se pierde RMM trebuie să se reinițieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de la momentul la care se cunoaște că a avut loc pierderea remisiei. Tratamentul cu nilotinib trebuie reinițiat cu o doză de 300 mg, administrată de două ori pe zi sau cu o doză mai mică, de 400 mg, administrată o dată pe zi, dacă pacientul a utilizat o doză redusă înainte de întreruperea tratamentului. Pacienților cărora li se reinițiază administrarea nilotinib trebuie să li se monitorizeze lunar nivelurile transcriptazei BCR-ABL până se restabilește RMM și, ulterior, la interval de 12 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Pacienți adulți cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au obținut răspuns molecular profund, susținut (MR 4,5) la administrarea nilotinib după terapie anterioară cu imatinib
Poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții adulți eligibili, cu LGC cu cromozom Philadelphia (Ph+), în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib timp de minimum 3 ani, dacă un răspuns molecular profund este susținut timp de minimum un an imediat înainte de întreruperea tratamentului. Întreruperea tratamentului cu nilotinib trebuie inițiată de un medic cu experiență în tratarea pacienților cu LGC (vezi pct. 4.4 și 5.1).

La pacienții eligibili, care întrerup administrarea nilotinib, nivelurile transcriptazei BCR-ABL și hemoleucograma completă diferențială trebuie monitorizate lunar, timp de un an, apoi, la interval de 6 săptămâni în al doilea an și, ulterior, la interval de 12 săptămâni. Monitorizarea nivelurilor transcriptazei BCR-ABL trebuie efectuată împreună cu un test de diagnosticare cantitativ, validat pentru a măsura nivelurile de răspuns molecular pe Scala Internațională (SI), cu o sensibilitate de minimum MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ SI).

La pacienții cu pierdere confirmată a MR4 (MR4= BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ SI) în timpul fazei în care nu se administrează tratament (două măsurători consecutive la interval de minimum 4 săptămâni, indicând pierderea MR4) sau pierderea răspunsului molecular major (RMM=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ SI) trebuie să se reinițieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de la momentul la care se cunoaște că a avut loc pierderea remisiei. Tratamentul cu nilotinib trebuie reinițiat cu o doză de 300 mg sau 400 mg, administrată de două ori pe zi. Pacienților cărora li se reinițiază administrarea nilotinib trebuie să li se monitorizeze lunar nivelurile transcriptazei BCR-ABL până se restabilește răspunsul molecular major sau MR4 și, ulterior, la interval de 12 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Ajustări sau modificări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu nilotinib și/sau reducerea dozei ca urmare a apariției manifestărilor toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de leucemia deja existentă (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2 Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

Pacienți adulți cu LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* $<1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamentul cu nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni la doza anterioară dacă $NAN >1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $>50 \times 10^9/l$. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
Pacienți adulți cu LGC în fază accelerată care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* $<0,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamentul cu nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni la doza anterioară dacă $NAN >1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $>20 \times 10^9/l$. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
Pacienți copii și adolescenți, recent diagnosticați cu LGC, în fază cronică, tratați cu $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ de două ori pe zi, sau cu LGC, care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică, tratați cu $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ de două ori pe zi	NAN* $<1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamentul cu nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni la doza anterioară dacă $>1,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $>75 \times 10^9/l$. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ o dată pe zi. 4. Dacă apare orice eveniment după scăderea dozei, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

*NAN = numărul absolut de neutrofile

Dacă apar manifestări de toxicitate non-hematologică, moderate sau severe, semnificative clinic, trebuie întreruptă administrarea și pacienții trebuie monitorizați și tratați ca atare. Dacă doza anterioară a fost de 300 mg de două ori pe zi la pacienții adulți, recent diagnosticați cu LGC, în fază cronică, sau de 400 mg de două ori pe zi la pacienții adulți cu LGC cu rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică sau accelerată, sau de $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți, aceasta poate fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, la pacienții adulți, și prin administrarea dozei de $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ o dată pe zi, la pacienții copii și adolescenți, după remisiunea manifestărilor toxice. Dacă doza anterioară a fost 400 mg o dată pe zi la pacienții adulți sau $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ o dată pe zi la pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții adulți cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienții adulți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică sau accelerată, sau la $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți.

Creșteri ale valorilor lipazemiei: În cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, la pacienții adulți trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea

medicamentului. La pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie întrerupt până când evenimentul revine la gradul ≤ 1 . Ulterior, dacă doza inițială a fost de 230 mg/m² de două ori pe zi, tratamentul poate fi reluat la o doză de 230 mg/m² o dată pe zi. Dacă doza inițială a fost de 230 mg/m² o dată pe zi,

tratamentul trebuie întrerupt. Valorile lipazemiei trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic (vezi pct. 4.4).

Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice: În cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, la pacienții adulți trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului. În cazul creșterii valorilor bilirubinemiei la gradul ≥ 2 sau creșterilor concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice la gradul ≥ 3 la pacienții copii și adolescenți, tratamentul trebuie întrerupt până când nivelurile revin la gradul ≤ 1 . Ulterior, dacă doza inițială a fost de 230 mg/m² de două ori pe zi, tratamentul poate fi reluat la 230 mg/m² o dată pe zi. Dacă doza inițială a fost de 230 mg/m² o dată pe zi și revenirea la gradul ≤ 1 durează peste 28 zile, tratamentul trebuie întrerupt. Valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Aproximativ 12% din subiecții înrolați în studiul de fază III la pacienți cu diagnostic recent de LGC în fază cronică și aproximativ 30% din subiecții înrolați în studiul de fază II la pacienți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată au fost persoane cu vârstă de peste 65 ani. Nu s-au observat diferențe majore în ceea ce privește profilul de eficacitate și siguranță la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani comparativ cu cel observat la adulții cu vârsta cuprinsă între 18-65 ani.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii clinice la pacienții cu insuficiență renală.

Deoarece nilotinibul și metabolizii săi nu sunt excretați pe cale renală, nu se anticipează o scădere a clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică are un efect minor asupra farmacocineticii nilotinib. Ajustarea dozei nu este considerată necesară la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.4).

Tulburări cardiace

S-au exclus din studiile clinice pacienții cu boală cardiacă necontrolată terapeutic sau semnificativă (de exemplu, infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină pectorală instabilă sau bradicardie semnificativă clinic). Este necesară precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate creșteri ale nivelului colesterolului total în timpul tratamentului cu nilotinib (vezi pct. 4.4). Profilul lipidic trebuie stabilit înainte de inițierea tratamentului cu nilotinib, evaluat în lunile 3 și 6 după inițierea tratamentului și cel puțin anual în timpul tratamentului de lungă durată.

Au fost raportate creșteri ale nivelului glicemiei în timpul tratamentului cu nilotinib (vezi pct. 4.4). Profilul glicemic trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu nilotinib și monitorizat în timpul tratamentului.

Copii și adolescenți

Au fost stabilite siguranța și eficacitatea nilotinib la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2). Nu există experiență la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani sau la pacienții copii și

adolescenți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în faza accelerată sau în faza de criză blastică. Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.

Mod de administrare

Nilotinib Zentiva trebuie administrat de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore și nu trebuie administrat împreună cu alimente. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă. Nu trebuie să se consume alimente timp de 2 ore înainte de administrarea dozei și nu trebuie să se consume alimente timp de cel puțin o oră după administrarea dozei.

Pentru pacienții cu dificultăți de înghițire, inclusiv copii și adolescenți care nu sunt capabili să înghiță capsulele, **trebuie utilizate alte medicamente care conțin nilotinib** în locul Nilotinib Zentiva.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

Tratamentul cu nilotinib se asociază cu trombocitopenie, neutropenie și anemie (gradul 3 și 4 conform Criteriilor Uzuale de Toxicitate ale National Cancer Institute). Apariția acestora este mult mai frecventă la pacienți LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, mai ales la pacienți cu LGC în fază accelerată. Trebuie efectuată hemoleucograma la intervale de două săptămâni în primele 2 luni și apoi lunar sau așa cum o necesită starea clinică. În general, mielosupresia a fost reversibilă și, de obicei, controlabilă în urma întreruperii temporare a administrării nilotinib sau a reducerii dozei (vezi pct. 4.2).

Prelungirea intervalului QT

Conform măsurătorilor intervalului QT pe ECG de suprafață, s-a dovedit că nilotinib determină prelungirea repolarizării cardiace ventriculare într-o manieră dependentă de concentrație la pacienții adulți și copii și adolescenți.

În cadrul studiului de fază III la pacienți cu LGC recent diagnosticată, în fază cronică, cărora li se administrează 300 mg nilotinib de două ori pe zi, modificarea valorii inițiale în intervalul mediu de timp QTcF, la starea de echilibru, a fost de 6 msec. Niciun pacient nu a prezentat un interval QTcF >480 msec. Nu au fost observate episoade de torsada vârfulor.

În studiul de Fază II efectuat la pacienți cu LGC în fază cronică și accelerată, care prezentau rezistență sau intoleranță la tratamentul cu imatinib, cărora li se administra 400 mg nilotinib de două ori pe zi, modificarea față de valoarea inițială a valorii medii la starea de echilibru a intervalului QTcF ponderată în funcție de timp a fost de 5 și, respectiv, 8 msec. La <1% dintre acești pacienți s-au observat valori ale QTcF >500 msec. Nu s-a observat în studiile clinice apariția episoadelor de torsadă a vârfulor.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, la care expunerile sistemice la medicament au fost comparabile cu cele observate la pacienți, modificarea față de valoarea inițială a valorii medii a intervalului QTcF ponderat în funcție de timp, calculată prin excluderea rezultatelor obținute în cazul administrării placebo, a fost de 7 msec ($\hat{I} \pm 4$ msec). La niciun subiect nu s-au observat valori ale QTcF >450 msec. Pe lângă aceasta, în timpul desfășurării studiului, nu s-au observat cazuri de aritmii semnificative clinic. Nu s-au observat, în special, episoade de torsadă a vârfulor (tranzitorie sau susținută).

Atunci când nilotinibul este utilizat în mod greșit în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și/sau cu medicamente despre care se știe că au potențial de prelungire a intervalului QT și/sau cu alimente poate să apară prelungirea semnificativă a intervalului QT (vezi pct. 4.5). Prezența hipokaliemiei sau hipomagneziemiei poate crește și mai mult acest efect. Prolungirea intervalului QT poate expune pacienții la riscul evoluției letale.

Nilotinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă sau care au risc semnificativ de apariție a prelungirii intervalului QT, cum sunt cei:

- cu prelungire congenitală importantă a intervalului QT
- cu boală cardiacă necontrolată terapeutic sau semnificativă, în această categorie fiind incluși cei cu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină pectorală instabilă sau bradicardie semnificativă clinic.
- care utilizează medicamente antiaritmice sau alte substanțe care determină prelungirea intervalului QT.

Se recomandă monitorizarea atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc și efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum și după cum este indicat clinic. Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

Moarte subită

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente (0,1 până la 1%) de moarte subită la pacienții care prezintă rezistență sau intoleranță la tratamentul cu imatinib, în fază cronică sau accelerată și care au antecedente de boală cardiacă sau factori semnificativi de risc cardiac. Comorbiditățile, pe lângă afecțiunea malignă, au fost, de asemenea, deseori prezente precum și administrarea concomitentă de medicamente. Este posibil ca anomaliile ventriculare de repolarizare să fie factori care contribuie la aceasta. Nu au fost raportate cazuri de moarte subită în cadrul studiului de fază III la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică.

Retenție lichidiană și edem

Într-un studiu de fază III la pacienții recent diagnosticați cu LGC, s-au observat mai puțin frecvent (0,1 la 1%) forme severe de retenție lichidiană asociată medicamentului, cum sunt efuziune pleurală, edem pulmonar și efuziune pericardică. În raportările de după punerea pe piață au fost observate evenimente similare. Luarea în greutate, rapidă și neașteptată, trebuie investigată cu atenție. Dacă, în timpul tratamentului cu nilotinib, apar semne de retenție lichidiană severă, trebuie evaluată etiologia acesteia, iar pacienții trebuie tratați corespunzător (vezi pct. 4.2 pentru instrucțiuni privind tratarea toxicităților non-hematologice).

Evenimente cardiovasculare

Evenimente cardiovasculare au fost raportate într-un studiu randomizat, de fază III, la pacienții recent diagnosticați cu LGC, și observate în raportări de după punerea pe piață. În acest studiu clinic, cu o durată mediană a tratamentului de 60,5 luni, evenimentele cardiovasculare de grad 3-4 au inclus boală arterială periferică ocluzivă (1,4% și 1,1% la 300 mg, respectiv 400 mg nilotinib de două ori pe zi), boală cardiacă ischemică (2,2% și 6,1% la 300 mg, respectiv 400 mg nilotinib de două ori pe zi) și evenimente cerebrovasculare ischemice (1,1% și 2,2% la 300 mg, respectiv 400 mg nilotinib de două ori pe zi). Pacienților trebuie să li se recomande să solicite asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome acute de evenimente cardiovasculare. Status-ul cardiovascular al pacienților trebuie evaluat, iar factorii de risc cardiovascular monitorizați și tratați în mod activ în timpul tratamentului cu nilotinib în conformitate cu recomandările standard. Trebuie prescris tratament corespunzător pentru abordarea factorilor de risc cardiovascular (vezi pct 4.2 pentru instrucțiuni privind tratarea toxicităților non-hematologice).

Reactivarea hepatitei B

Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus, după ce li s-au administrat inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale.

Înainte de inițierea tratamentului cu nilotinib, pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB. Este necesară consultarea unor specialiști în boli hepatice și în tratarea hepatitei B înainte de inițierea tratamentului la pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (inclusiv la cei cu boală activă) și la pacienții care prezintă test pozitiv pentru infecția cu VHB în timpul tratamentului. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu nilotinib trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea specială a pacienților adulți cu LGC Ph+, în fază cronică, care au obținut un răspuns molecular profund, susținut

Eligibilitate pentru întreruperea tratamentului

Pacienții eligibili pentru care există confirmarea că exprimă transcriptaza BCR-ABL specifică, e13a2/b2a2 sau e14a2/b3a2, pot fi luați în considerare pentru întreruperea tratamentului. Pacienții trebuie să aibă transcriptaza BCR-ABL specifică pentru a permite cuantificarea BCR-ABL, evaluarea profunzimii răspunsului molecular și stabilirea unei posibile pierderi a remisiunii moleculare după întreruperea tratamentului cu nilotinib.

Monitorizarea pacienților care au întrerupt tratamentul

Monitorizarea frecventă a nivelurilor transcriptazei BCR-ABL la pacienții eligibili pentru întreruperea tratamentului trebuie efectuată cu ajutorul unui test de diagnosticare cantitativ, validat pentru a măsura nivelurile răspunsului molecular, cu o sensibilitate de minimum MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ SI). Nivelurile transcriptazei BCR-ABL trebuie evaluate înaintea și în timpul întreruperii tratamentului (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pierderea răspunsului molecular major (RMM=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ SI) la pacienții cu LGC la care s-a administrat nilotinib ca tratament de prima și a doua linie sau pierderea confirmată a MR4 (două măsurători consecutive, la interval de minimum 4 săptămâni, care indică pierderea MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ SI)) la pacienții cu LGC la care s-a administrat nilotinib ca tratament de a doua linie va determina reinițierea tratamentului în decurs de 4 săptămâni de la momentul la care se cunoaște că a avut loc pierderea remisiunii. Remisiunea moleculară poate apărea în timpul fazei în care nu se administrează tratament și nu sunt disponibile încă date privind rezultatele pe termen lung. Prin urmare, este esențial să se efectueze monitorizarea frecventă a nivelurilor transcriptazei BCR-ABL și a hemoleucogramei complete diferențiale pentru detectarea pierderii posibile a remisiunii (vezi pct. 4.2). La pacienții care nu obțin RMM la trei luni de la reinițierea tratamentului, trebuie efectuat testul mutației domeniului kinazei BCR-ABL.

Analize de laborator și monitorizare

Lipide sanguine

În cadrul unui studiu de fază III efectuat la pacienții recent diagnosticați cu LGC, 1,1% dintre pacienții tratați cu 400 mg de nilotinib administrat de două ori pe zi au prezentat o creștere a nivelului colesterolului total la gradul 3-4; cu toate acestea, nu au fost observate creșteri la gradul 3-4 în cadrul grupului în care s-au administrat 300 mg de nilotinib de două ori pe zi (vezi pct. 4.8). Se recomandă stabilirea profilurilor lipidice înainte de începerea tratamentului cu nilotinib, evaluat în lunile 3 și 6 după inițierea tratamentului și cel puțin anual în timpul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.2). Dacă este necesară administrarea unui inhibitor al reductazei HMG-CoA (o substanță care reduce

cantitatea de lipide), vă rugăm vedeți pct. 4.5 înainte de inițierea tratamentului deoarece anumiți inhibitori ai reductazei HMG-CoA sunt, de asemenea, metabolizați prin intermediul CYP3A4.

Glicemie

În cadrul unui studiu de fază III efectuat la pacienții recent diagnosticați cu LGC, 6,9% și 7,2% dintre pacienții tratați cu nilotinib 400 mg și nilotinib 300 mg de două ori pe zi au prezentat o creștere de gradul 3-4 a glicemiei. Se recomandă evaluarea valorilor glicemiei înainte de începerea tratamentului cu nilotinib și monitorizarea în timpul tratamentului conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2). Dacă rezultatele testelor confirmă beneficiile tratamentului, medicii trebuie să urmeze standardele locale de practică și recomandările privind tratamentul.

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu trebuie să se administreze nilotinib în asociere cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 (categorie în care sunt incluse ketoconazolul, itraconazolul, voriconazolul, claritromicina, telitromicina, ritonavirul precum și alte medicamente). În cazul în care este necesar tratamentul cu oricare dintre aceste medicamente, se recomandă întreruperea terapiei cu nilotinib, dacă acest lucru este posibil (vezi pct. 4.5). Dacă nu este posibilă întreruperea temporară a tratamentului, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului pentru observarea promptă a apariției prelungirii intervalului QT (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2).

Utilizarea concomitentă a nilotinib cu medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul sau preparate pe bază de sunătoare) poate determina reducerea expunerii sistemice la nilotinib într-o măsură relevantă clinic. De aceea, la pacienții care utilizează nilotinib, trebuie aleasă utilizarea concomitentă a altor medicamente cu potențial mai scăzut de inducere a CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Efectul alimentelor

Alimentele determină creșterea biodisponibilității nilotinibului. Nilotinib Zentiva nu trebuie administrat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2 și 4.5) și trebuie administrat la 2 ore după masă. Nu trebuie să se consume alimente timp de cel puțin o oră după administrarea dozei. Nu trebuie să se consume suc de greșfrut sau alte alimente despre care se știe că inhibă CYP3A4.

Pentru pacienții cu dificultăți de înghițire, inclusiv copii și adolescenți care nu sunt capabili să înghită capsulele, **trebuie utilizate alte medicamente care conțin nilotinib** în locul Nilotinib Zentiva.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică are un efect minor asupra farmacocineticii nilotinib. Administrarea de nilotinib în doză unică de 200 mg a condus la creșteri ale ASC de 35%, 35% și 19% la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, comparativ cu un grup de control format din subiecți cu funcție hepatică normală. Valoarea estimată a C_{max} la starea de echilibru a nilotinib a înregistrat o creștere de 29%, 18% și, respectiv, 22%. S-au exclus din studiile clinice pacienții cu valori ale alanin transaminazei (ALT) și/sau ale aspartat transaminazei (AST) >2,5 ori (sau >5 ori, dacă această creștere este determinată de boală) decât limita superioară a valorilor normale și/sau cu bilirubinemie totală >1,5 ori decât limita superioară a valorilor normale. Metabolizarea nilotinibului este, în principal, hepatică. De aceea, pacienții cu insuficiență hepatică pot prezenta o expunere crescută la nilotinib și trebuie tratați cu precauție (vezi pct. 4.2).

Lipazemie

S-au observat creșteri ale lipazemiei. Se recomandă efectuarea cu precauție a tratamentului la pacienții cu antecedente patologice de pancreatită. În cazul în care creșterile valorii lipazei serice sunt

însoțite de simptome abdominale, administrarea nilotinib trebuie întreruptă și trebuie avute în vedere măsuri diagnostice adecvate pentru a exclude apariția pancreatitei.

Gastrectomie totală

Biodisponibilitatea nilotinibului poate fi redusă la pacienții cu gastrectomie totală (vezi pct. 5.2). Trebuie avută în vedere monitorizarea mai frecventă a acestor pacienți.

Sindromul de liză tumorală

Din cauza posibilei apariții a sindromului de liză tumorală (SLT), se recomandă corectarea deshidratării clinic semnificative și tratamentul concentrațiilor ridicate de acid uric anterior inițierii tratamentului cu nilotinib (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți

La copii au fost observate anomalii ale rezultatelor analizelor de laborator privind creșterile tranzitorii, ușoare până la moderate, ale valorilor aminotransferazei și bilirubinei totale, cu o frecvență mai mare decât la adulți, ceea ce indică un risc mai mare de hepatotoxicitate la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8). Funcția hepatică (concentrațiile bilirubinei and transaminazelor hepatice) trebuie monitorizată lunar sau după cum este clinic indicat. Creșterile bilirubinemiei și concentrațiilor transaminazelor hepatice trebuie tratate prin întreruperea temporară a administrării nilotinib, scăderea dozei și/sau întreruperea definitivă a nilotinib (vezi pct. 4.2). Într-un studiu la pacienții copii și adolescenți cu LGC, întârzierea creșterii a fost documentată la pacienții tratați cu nilotinib (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea atentă a creșterii la pacienții copii și adolescenți tratați cu nilotinib.

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică „practic” nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nilotinib poate fi administrat în asociere cu factori de creștere hematopoietici, cum este eritropoietina sau factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), dacă acest lucru este indicat clinic. Poate fi administrat în asociere cu hidroxiuree sau anagrelidă, dacă acest lucru este indicat clinic.

Nilotinibul este metabolizat în principal la nivel hepatic, CYP3A4 anticipându-se a fi principala enzimă care contribuie la metabolizarea oxidativă. Nilotinib este, de asemenea, substrat al pompei de eflux polimedamentos, glicoproteina P (P-gp). Prin urmare, absorbția și eliminarea ulterioară a nilotinibului absorbit sistemic poate fi influențată de substanțe care afectează CYP3A4 și/sau P-gp.

Substanțe care pot să determine creșterea concentrației plasmatice ale nilotinibului

Administrarea concomitentă de nilotinib și imatinib (substrat și moderator de P-gp și CYP3A4) a avut un efect ușor inhibitor asupra CYP3A4 și/sau P-gp. ASC a imatinibului a crescut cu 18 până la 39%, iar ASC a nilotinibului a crescut cu 18 până la 40%. Aceste modificări sunt probabil minore din punct de vedere clinic.

La subiecții sănătoși expunerea la nilotinib a crescut de 3 ori în cazul administrării în asociere cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4. Nu trebuie efectuat tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, categorie în care sunt incluse ketoconazolul, itraconazolul, voriconazolul, ritonavirul, claritromicina și telitromicina (vezi pct. 4.4). De asemenea, poate fi de așteptat creșterea expunerii la nilotinib în cazul utilizării acestuia concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4. Trebuie avută în vedere utilizarea concomitentă a altor medicamente care nu inhibă sau inhibă în mică măsură CYP3A4.

Substanțe care pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale nilotinibului

Rifampicina, un puternic inductor al CYP3A4, scade C_{max} a nilotinibului cu 64% și reduce ASC a nilotinibului cu 80%. Rifampicina și nilotinibul nu trebuie utilizate concomitent.

Administrarea concomitentă a altor medicamente care induc CYP3A4 (de exemplu fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul și preparatele pe bază de sunătoare) poate, de asemenea, determina reducerea expunerii sistemice la nilotinib într-o măsură relevantă clinic. La pacienții care prezintă indicație terapeutică pentru utilizarea inductorilor CYP3A4, trebuie alese alte medicamente cu un potențial mai scăzut de inducere enzimatică.

Solubilitatea nilotinibului este dependentă de pH, solubilitatea fiind cu atât mai mică, cu cât valoarea pH-ului este mai mare. La subiecții sănătoși cărora li s-a administrat ezomeprazol în doze de 40 mg o dată pe zi, timp de 5 zile, valoarea pH-ului gastric a crescut considerabil, dar absorbția nilotinibului a înregistrat o scădere moderată (27% reducere a C_{max} și 34% reducere a $ASC_{0-\infty}$). Dacă este necesar, Nilotinib poate fi utilizat concomitent cu ezomeprazol sau alți inhibitori de pompă de protoni.

În cadrul unui studiu pe subiecți sănătoși, nu s-a observat nicio modificare semnificativă a farmacocineticii nilotinibului când s-a administrat o doză unică de nilotinib de 400 mg la 10 ore după administrarea famotidinei și cu 2 ore înainte de aceasta. Prin urmare, când este necesară administrarea concomitentă a blocantului H₂, acesta se poate administra cu aproximativ 10 ore înainte de doza de nilotinib și cu aproximativ 2 după aceasta.

În cadrul studiului menționat mai sus, nici administrarea unui antiacid (hidroxid de aluminiu/hidroxid de magneziu/simeticonă) cu 2 ore înainte sau după doza unică de nilotinib de 400 mg nu a modificat farmacocinetica nilotinibului. Prin urmare, dacă este necesar, se poate administra un antiacid cu aproximativ 2 ore înainte de administrarea dozei de nilotinib sau cu aproximativ 2 ore după aceasta.

Substanțe ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de către nilotinib

În *vitro*, nilotinibul este un inhibitor relativ puternic al CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 și al UGT1A1 cu valoarea K_i mai mică pentru CYP2C9 ($K_i=0,13$ microM).

Un studiu cu doză unică privind interacțiunile între medicamente, efectuat la voluntari sănătoși, cu administrarea a 25 mg warfarină, un substrat sensibil la CYP2C9 și 800 mg nilotinib, nu a condus la modificări ale parametrilor farmacocinetici ai warfarinei sau ale farmacodinamicii warfarinei măsurate ca timp de protrombină (TP) și raport normalizat internațional (INR). Nu există date la starea de echilibru. Acest studiu sugerează faptul că o interacțiune clinic semnificativă între medicamentele, nilotinib și warfarină, este mai puțin probabilă la o doză de până la 25 mg de warfarină. Din cauza lipsei datelor la starea de echilibru, se recomandă controlul parametrilor farmacodinamicii warfarinei (INR sau TP) după inițierea terapiei cu nilotinib (cel puțin în primele 2 săptămâni).

La pacienții cu LGC, nilotinibul administrat la o doză de 400 mg de două ori pe zi timp de 12 zile a crescut de 2,6 și respectiv 2,0 ori expunerea sistemică (ASC și C_{max}) a midazolamului (un substrat al CYP3A4) administrat pe cale orală. Nilotinibul este un inhibitor moderat al CYP3A4. Prin urmare, expunerea sistemică a altor medicamente metabolizate, în principal, de CYP3A4 (de exemplu, anumiți

inhibitori ai reductazei HMG-CoA) poate crește când acestea sunt administrate concomitent cu nilotinib. Pot fi necesare monitorizarea și ajustarea dozei medicamentelor care sunt substraturi CYP3A4 și care au un indice terapeutic îngust (inclusiv și nu numai alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, sirolimus și tacrolimus) când sunt administrate concomitent cu nilotinib.

Asocierea nilotinib cu statine, care sunt eliminate, în principal, prin intermediul CYP3A4, poate crește potențialul apariției miopatiei induse de statine, inclusiv a rabdomiolizei.

Medicamente antiaritmice și alte substanțe care pot determina prelungirea intervalului QT

Nilotinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă sau pot prezenta prelungirea intervalului QT, în această categorie fiind incluși acei pacienți care utilizează medicamente antiaritmice, cum ar fi amiodarona, disopiramida, procainamida, chinidina și sotalolul, sau alte medicamente care pot determina prelungirea intervalului QT, cum ar fi clorochina, halofantrina, claritromicina, haloperidolul, metadona și moxifloxacină (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni cu alimente

Absorbția și biodisponibilitatea nilotinib este crescută dacă administrarea acestui medicament se face împreună cu alimente, rezultatul acestei interacțiuni fiind obținerea unor concentrații plasmatice mai mari (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2). Nu trebuie să se consume suc de grepfrut sau alte alimente despre care se știe că inhibă CYP3A4.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficiente în timpul tratamentului cu nilotinib și timp de până la două săptămâni după finalizarea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea nilotinibului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nilotinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii dacă situația clinică a femeii nu necesită tratament cu nilotinib. Dacă se utilizează medicamentul în timpul sarcinii, pacienta trebuie să fie informată despre riscul potențial la care este expus fătul.

Dacă o femeie tratată cu nilotinib ia în considerare să rămână gravidă, poate fi avută în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, în funcție de criteriile de eligibilitate pentru întreruperea tratamentului, conform informațiilor de la pct. 4.2 și 4.4. Există date limitate privind sarcinile la pacientele la care încearcă obținerea remisiunii fără administrarea tratamentului (TFR). Dacă sarcina este planificată în timpul fazei în care nu se administrează tratament, pacienta trebuie informată cu privire la necesitatea posibilă de a reiniția tratamentul cu nilotinib în timpul sarcinii (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nilotinibul se excretă în laptele uman. Datele toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția nilotinibului în lapte (vezi pct. 5.3). Dat fiind că nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu nilotinib și timp de 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au arătat niciun efect asupra fertilității la șobolani masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nilotinib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra abilității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, se recomandă ca pacienții care prezintă amețeli, stare de oboseală, tulburări vizuale sau alte reacții adverse care au potențial de a afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în condiții de siguranță nu trebuie să efectueze aceste activități atâta timp cât reacțiile adverse persistă (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță se bazează pe datele centralizate de la 3422 pacienți tratați cu nilotinib din 13 studii clinice în indicațiile aprobate: pacienți adulți și copii și adolescenți, recent diagnosticați cu leucemie granulocitară cronică (LGC), cu cromozom Philadelphia pozitiv, în fază cronică (5 studii clinice cu 2414 pacienți), pacienți adulți cu LGC, cu cromozom Philadelphia pozitiv, fază cronică și fază accelerată, cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib (6 studii clinice cu 939 pacienți) și pacienți copii și adolescenți, cu LGC, cu cromozom Philadelphia pozitiv, în fază cronică, cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib (2 studii clinic la 69 pacienți). Aceste date centralizate reprezintă 9039,34 pacient-ani de expunere.

Profilul de siguranță al nilotinib este constant în toate indicațiile

Reacțiile adverse cele mai frecvente (incidență $\geq 15\%$) din datele centralizate de siguranță au fost: erupții cutanate tranzitorii (26,4%), infecție a căilor respiratorii superioare (inclusiv faringită, rinofaringită, rinită) (24,8%), cefalee (21,9%), hiperbilirubinemie (inclusiv creșterea concentrației bilirubinei sanguine) (18,6%), artralgie (15,8%), fatigabilitate (15,4%), greață (16,8%), prurit (16,7%) și trombocitopenie (16,4%).

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din studii clinice și raportări de după punerea pe piață (Tabelul 3) sunt enumerate în funcție de sistemul MedDRA pe aparate, sisteme și organe și după categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând convenția următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3 Reacții adverse

Infecții și infestări	
Foarte frecvente:	Infecții ale căilor respiratorii superioare (inclusiv faringită, rinofaringită, rinită)
Frecvente:	Foliculită, bronșită, candidoză (inclusiv candidoză orală), pneumonie, gastroenterită, infecție a căilor urinare
Mai puțin frecvente:	Infecție cu virusul herpes, abces anal, candidoză (infecție cu Candida), furuncul, septicemie, abces subcutanat, tinea pedis (piciorul atletului sau ciuperca piciorului)
Rare:	Reactivarea hepatitei B
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	

Mai puțin frecvente:	Papilom cutanat
Rare:	Papilom bucal, paraproteinemie
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente:	Anemie, trombocitopenie
Frecvente:	Leucopenie, leucocitoză, neutropenie, trombocitopenie
Mai puțin frecvente:	Eozinofilie, neutropenie febrilă, limfopenie, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente:	Hipersensibilitate
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente:	Întârzieri de creștere
Frecvente:	Hipotiroidie
Mai puțin frecvente:	Hipertiroidie
Rare:	Hiperparatiroidie secundară, tiroidită
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente:	Dezechilibru electrolitic (inclusiv hipomagnezemie, hiperkaliemie, hipokaliemie, hiponatremie, hipocalcemie, hipercalcemie, hiperfosfatemie), diabet zaharat, hiperglicemie, hipercolesterolemie, hiperlipidemie, hipertrigliceridemie, apetit alimentar scăzut, gută, hiperuricemie, hipofosfatemie (inclusiv concentrație sanguină redusă de fosfor)
Mai puțin frecvente:	Deshidratare, creștere a apetitului alimentar, dislipidemie, hipoglicemie
Rare:	Tulburare de apetit alimentar, sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice	
Frecvente:	Depresie, insomnie, anxietate
Mai puțin frecvente:	Amnezie, stare de confuzie, dezorientare
Rare:	Disforie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee
Frecvente:	Amețeli, hipoestezie, parestezie, migrenă
Mai puțin frecvente:	Accident vascular cerebral, hemoragie intracraniană/cerebrală, accident vascular cerebral ischemic, accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu, infarct cerebral, pierdere a conștienței (inclusiv sincopă), tremor, tulburări de atenție, hiperestezie, dizestezie, letargie, neuropatie periferică, sindromul picioarelor neliniștite, paralizie facială
Rare:	Stenoza arterei bazilare, edem cerebral, nevrită optică
Tulburări oculare	
Frecvente:	Conjunctivită, uscăciune oculară (inclusiv xeroftalmie), iritație oculară, hiperemie (sclerală, conjunctivală, oculară), vedere încețoșată
Mai puțin frecvente:	Afectare a vederii, hemoragie conjunctivală, acuitate vizuală diminuată, edem la nivelul pleoapelor, blefarită, fotopsie, conjunctivită alergică, diplopie, hemoragie oculară, durere oculară, prurit ocular, tumefiere oculară, afecțiuni ale corneei, edem periorbital, fotofobie
Rare:	Corioretinopatie, edem papilar
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Vertij, otalgie, tinitus
Mai puțin frecvente:	Afectare a azului (hipoacuzie)
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Angină pectorală, aritmie (inclusiv bloc atrioventricular, flutter, extrasistole ventriculare, tahicardie, fibrilație atrială, bradicardie), palpitații, interval QT prelungit, boala a arterelor coronare

Mai puțin frecvente:	Infarct miocardic, murmur cardiac, exudat pericardic, insuficiență cardiacă, disfuncție diastolică, bloc de ramură stângă, pericardită
Rare:	Cianoză, fracție de ejeție redusă
Cu frecvență necunoscută:	Disfuncție ventriculară
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hipertensiune arterială, eritem facial tranzitoriu, boală ocluzivă arterială periferică
Mai puțin frecvente:	Criză hipertensivă, claudicație intermitentă, stenoză arterială periferică, stenoza arterei periferice, hematom, arterioscleroză, hipotensiune arterială, tromboză
Rare:	Șoc hemoragic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente:	Tuse
Frecvente:	Dispnee, dispnee de efort, epistaxis, durere oro-faringiană
Mai puțin frecvente:	Edem pulmonar, exudat pleural, boală pulmonară interstițială, pleurodinie, pleurezie, iritație faringiană, disfonie, hipertensiune pulmonară, wheezing
Rare:	Durere faringo-laringiană
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Greață, durere în partea superioară a abdomenului, constipație, diaree, vărsături
Frecvente:	Pancreatită, disconfort abdominal, distensie abdominală, flatulență, durere abdominală, dispepsie, gastrită, reflux gastro-esofagian, hemoroizi, stomatită
Mai puțin frecvente:	Hemoragie gastro-intestinală, melenă, ulcerații bucale, durere esofagiană, xerostomie, sensibilitatea dinților (hiperestezie dentară), disgeuzie, enterocolită, ulcer gastric, gingivită, hernie hiatală, hemoragie rectală
Rare:	Perforație a ulcerului gastro-intestinal, hematemeză, ulcer esofagian, esofagită ulcerativă, hemoragie retroperitoneală, subileus
Tulburări hepatobiliare	
Foarte frecvente:	Hiperbilirubinemie (inclusiv concentrații sanguine crescute ale bilirubinei)
Frecvente:	Valori anormale ale funcției hepatice
Mai puțin frecvente:	Hepatotoxicitate, hepatită toxică, icter, coleastăză, hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupții cutanate tranzitorii, prurit, alopecie
Frecvente:	Transpirații nocturne, eczemă, urticarie, hiperhidroză, contuzie, acnee, dermatită (inclusiv alergică, exfoliativă și acneiformă), xerodermie, eritem
Mai puțin frecvente:	Erupție cutanată exfoliativă, erupție determinată de medicamente, durere la nivelul pielii, echimoze, edem facial, vezicule, chisturi la nivelul pielii, eritem nodos, hiperkeratoză, petșii, fotosensibilitate, psoriazis, modificare a culorii tegumentelor, exfoliere cutanată, hiperpigmentare a pielii, hipertrofie cutanată, ulcerații cutanate
Rare:	Eritem polimorf, eritrodisezie palmo-plantară (sindromul mână-picior), hiperplazie a glandelor sebacee, atrofie tegumentară
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Mialgie, artralgie, durere lombară, durere la nivelul extremităților
Frecvente:	Durere musculo-scheletică toracică, durere musculo-scheletică, cervicalgie, slăbiciune musculară, spasme musculare, durere la nivelul oaselor
Mai puțin frecvente:	Rigiditate musculoscheletică, tumefiere articulară, artrită, durere în flanc
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, disurie

Mai puțin frecvente:	Micțiune imperioasă, nicturie, cromaturie, hematurie, insuficiență renală, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente:	Disfuncție erectilă, menoragie
Mai puțin frecvente:	Mastodinie, ginecomastie, disfuncție erectilă, edem la nivelul mamelonului
Rare:	Indurație la nivelul sânului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate, pirexie
Frecvente:	Durere toracică (inclusiv durere toracică necardiacă), durere, disconfort toracic, stare generală de rău, astenie și edem periferic, frisoane, sindrom asemănător gripei
Mai puțin frecvente:	Edem facial, edeme gravitaționale, frisoane, senzație de modificare a temperaturii corpului (inclusiv senzație de căldură, senzație de frig), edem localizat
Rare:	Moarte subită
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale lipazei
Frecvente:	Valori scăzute ale hemoglobinei, valori crescute ale amilazemiei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale concentrației plasmatică de fosfatază alcalină, creșterea concentrației plasmatică a gamma-glutamyltransferazei, creștere a concentrației plasmatică a creatininfosfokinazei, pierdere în greutate, creștere în greutate, valori crescute ale creatininei, valori crescute ale colesterolului total
Mai puțin frecvente:	Valori crescute ale concentrației plasmatică a lactat dehidrogenazei, valori crescute ale uremiei, valori crescute ale concentrației plasmatică a bilirubinei neconjugate, valori crescute ale concentrației plasmatică a hormonului paratiroidian, valori crescute ale concentrației plasmatică a trigliceridelor, valori crescute ale globulinelor, valori crescute ale colesterolului (inclusiv lipoproteine de mică și mare densitate), valori crescute ale troponinei
Rare:	Valori scăzute ale glicemiei sanguine, valori crescute ale insulinei, valori scăzute ale insulinei și valori scăzute ale peptidului C

Notă: Nu toate reacțiile adverse la medicamente au fost observate în studiile la copii și adolescenți.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Moarte subită

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente (0,1 până la 1%) de moarte subită în cadrul studiilor clinice cu nilotinib și/sau în cadrul programelor de utilizare umanitară, la pacienții cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică sau fază accelerată, cu antecedente de boală cardiacă sau factori semnificativi de risc cardiac (vezi pct. 4.4.).

Reactivarea hepatitei B

A fost raportată reactivarea hepatitei B în asociere cu utilizarea de inhibitori ai tirozin kinazei BCR-ABL. Unele cazuri s-au soldat cu insuficiență hepatică acută sau cu hepatită fulminantă, ducând la transplant hepatic sau având consecințe letale (vezi pct. 4.4.).

Copii și adolescenți

Siguranța nilotinib la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani) cu LGC, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică (n=58), a fost investigată într-un studiu principal pe o perioadă de 60 luni (vezi pt. 5.1). La pacienții copii și adolescenți, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor observate au corespuns, în general, celor observate la adulți, cu excepția anomaliilor de laborator, hiperbilirubinemiei/creșterea valorilor bilirubinei sanguine (gradul 3/4: 10,3%) și creșterilor

concentrațiilor transaminazelor (AST gradul 3/4: 1.7%, ALT gradul 3/4: 12,1%), care au fost raportate ca având o frecvență mai mare decât la pacienții adulți. Pe durata tratamentului trebuie monitorizate concentrațiile bilirubinei și transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Întârzierea creșterii la pacienții copii și adolescenți

Într-un studiu efectuat la pacienții copii și adolescenți cu LGC, cu o expunere mediană de 51,9 luni la pacienții recent diagnosticați și 59,9 luni la pacienții cu LGC Ph+ rezistenți la imatinib/dasatinib sau intoleranți la imatinib, întârzierea creșterii (depășind minimum două linii procentuale față de valoarea inițială) a fost observată la opt pacienți: cinci (8,6%) au depășit două linii procentuale față de valoarea inițială și trei (5,2%) au depășit trei linii procentuale față de valoarea inițială. Evenimentele legate de întârzierea creșterii a fost raportată la 3 pacienți (5,2%). Se recomandă o monitorizare atentă a creșterii la pacienții copii și adolescenți tratați cu nilotinib (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri izolate de supradozaj intenționat în care a fost ingerat un număr nespecificat de capsule de nilotinib concomitent cu alcool etilic și alte medicamente. Evenimentele au inclus neutropenie, vărsături și somnolență. Nu au fost raportate modificări ale ECG sau hepatotoxicitate. Rezultatele au fost raportate pe măsură ce au fost înregistrate.

În cazul producerii unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat și trebuie să i se administreze tratament adecvat de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Substanțe antineoplazice, inhibitori ai tirozin-kinazei BCR-ABL, codul ATC: L01EA03.

Mecanism de acțiune

Nilotinib este un inhibitor potent al activității tirozin kinazice a subunității ABL din cadrul oncoproteinei BCR-ABL atât în cadrul liniilor celulare cât și în cadrul celulelor leucemice primare care prezintă cromozomul Philadelphia. Substanța activă se leagă cu afinitate înaltă de situsul de legare a ATP-ului în așa fel încât aceasta este un inhibitor potent al variantei sălbatice a BCR-ABL și își menține activitatea și asupra formelor mutante 32/33 ale BCR-ABL rezistente la imatinib. Drept consecință a acestui mod biochimic de acțiune, nilotinibul inhibă selectiv proliferarea și induce apoptoza în cadrul liniilor celulare și în cadrul celulelor leucemice primare care prezintă cromozomul Philadelphia ale pacienților cu LGC. În cadrul modelelor de studiu realizate la șoareci cu LGC, nilotinibul, administrat pe cale orală ca monoterapie, reduce încărcarea tumorală și prelungeste perioada de supraviețuire.

Efecte farmacodinamice

Nilotinib nu are niciun efect sau are efect minor asupra majorității celorlalte protein kinaze studiate, inclusiv Src, cu excepția kinazelor receptorilor PDGF, KIT și Ephrin, pe care le inhibă în cazul atingerii unor concentrații cuprinse în intervalul celor obținute după administrarea orală a dozelor terapeutice recomandate pentru tratamentul LGC (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4 Profilul kinazic al nilotinibului (CI₅₀ ale fosforilării nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Eficacitate clinică

Studii clinice privind LGC recent diagnosticată, în fază cronică

A fost efectuat un studiu deschis, multicentric, randomizat, de fază III, pentru a se stabili eficacitatea nilotinib în comparație cu imatinib la 846 de pacienți adulți cu LGC, cu cromozom Philadelphia, recent diagnosticată, confirmată citogenetic, în fază cronică. Pacienții se aflau la șase luni de la stabilirea diagnosticului și nu fuseseră tratați anterior, cu excepția administrării de hidroxiuree și/sau anagrelidă. Pacienții au fost randomizați 1:1:1 pentru a li se administra nilotinib 300 mg de două ori pe zi (n=282), nilotinib 400 mg de două ori pe zi (n=281) sau imatinib 400 mg o dată pe zi (n=283). Randomizarea a fost stratificată prin scorul de risc Sokal la data stabilirii diagnosticului.

Caracteristicile inițiale au fost bine echilibrate între cele trei brațe de tratament. Vârsta mediană a fost de 47 de ani în ambele brațe de tratament cu nilotinib și de 46 de ani în brațul de tratament cu imatinib, cu 12,8%, 10,0% și 12,4% dintre pacienți cu vârsta ≥65 ani în brațele de tratament cărora li s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, nilotinib 400 mg de două ori pe zi, respectiv imatinib 400 mg o dată pe zi. Numărul de pacienți de sex masculin a fost puțin mai mare decât numărul de paciente (56,0%, 62,3% și 55,8%, în brațul de tratament căruia i s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 400 mg de două ori pe zi, respectiv imatinib 400 mg o dată pe zi). Mai mult de 60% dintre toți pacienții au fost albi și 25% dintre toți pacienții au fost asiatici.

Data analizei primare a informațiilor a fost la finalizarea celor 12 luni de tratament de către toți cei 846 de pacienți (sau la întreruperea prematură a acestuia). Analizele ulterioare reflectă momentul în care pacienții au finalizat 24, 36, 48, 60 și 72 de luni de tratament (sau l-au întrerupt prematur). Durata mediană a tratamentului a fost de aproximativ 70 de luni în grupele de tratament în care s-a administrat nilotinib și de 64 luni în grupa de tratament în care s-a administrat imatinib. Intensitatea mediană a dozei a fost de 593 mg/zi pentru nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 772 mg/zi pentru nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 400 mg/zi pentru imatinib 400 mg o dată pe zi. Studiul este în curs.

Criteriul final de evaluare principal privind eficacitatea a fost răspunsul molecular major (RMM) la 12 luni. RMM a fost definit ca ≤0,1% BCR-ABL/ABL% conform scării internaționale (SI) măsurate prin RQ-PCR, care corespunde unei reduceri ≥3 log a transcript BCR-ABL față de valoarea inițială standardizată. Rata RMM la 12 luni a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic pentru nilotinib 300 mg de două ori pe zi în comparație cu imatinib 400 mg o dată pe zi (44,3% față de 22,3%, p<0,0001). Rata RMM la 12 luni a fost, de asemenea, semnificativ mai mare din punct de vedere statistic pentru nilotinib 400 mg de două ori pe zi în comparație cu imatinib 400 mg o dată pe zi (42,7% față de 22,3%, p<0,0001).

Ratele RMM la 3, 6, 9 și 12 luni au fost 8,9%, 33,0%, 43,3% și 44,3% pentru nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 5,0%, 29,5%, 38,1% și 42,7% pentru nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 0,7%, 12,0%, 18,0% și 22,3% pentru imatinib 400 mg o dată pe zi.

Rata RMM la 12, 24, 36, 48, 60 și 72 de luni este prezentată în Tabelul 5.

Tabelul 5 Rata RMM

	Nilotinib 300 mg de două ori pe zi n=282 (%)	Nilotinib 400 mg de două ori pe zi n=281 (%)	Imatinib 400 mg o dată pe zi n=283 (%)
RMM la 12 luni			
Răspuns (Î 95%)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
RMM la 24 luni			
Răspuns (Î 95%)	61,7 ¹ (55,8; 67,)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
RMM la 36 luni ²			
Răspuns (Î 95%)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
RMM la 48 luni ³			
Răspuns (Î 95%)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR at 60 months ⁴			
Răspuns (Î 95%)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
RMM la 72 luni ⁵			
Răspuns (Î 95%)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Valoarea p test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) pentru rata de răspuns (comparativ cu imatinib 400 mg) <0,0001

² Numai pacienții care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluși ca subiecți la acel moment. Un total de 199 (35,2%) dintre toți pacienții nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 36 de luni (87 în grupul nilotinib 300 mg de două ori pe zi și 112 în grupul imatinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=17), transcripturi atipice la momentul inițial (n=7) sau oprirea tratamentului înainte de luna 36 (n=175).

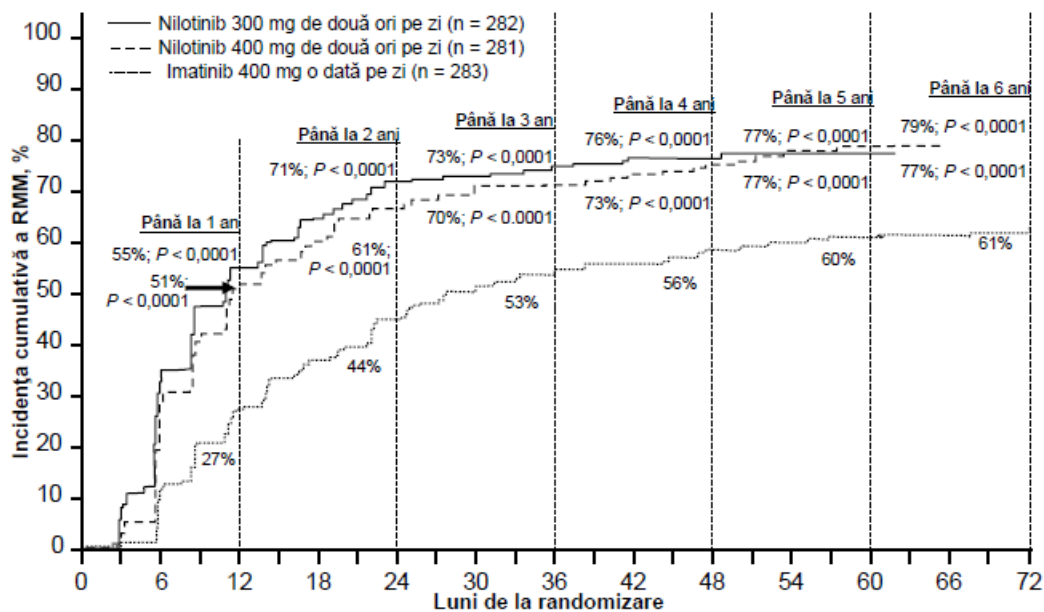
³ Numai pacienții care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluși ca subiecți la acel moment. Un total de 305 (36,1%) dintre toți pacienții nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 48 de luni (98 în grupul nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 88 în grupul imatinib 400 mg de două ori pe zi și 119 în grupul imatinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=18), transcripturi atipice la momentul inițial (n=8) sau oprirea tratamentului înainte de luna 48 (n=279).

⁴ Numai pacienții care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluși ca subiecți la acel moment. Un total de 322 (38,1%) dintre toți pacienții nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 60 de luni (99 în grupul nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 93 în grupul imatinib 400 mg de două ori pe zi și 130 în grupul imatinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=9), transcripturi atipice la momentul inițial (n=8) sau oprirea tratamentului înainte de luna 60 (n=305).

⁵ Numai pacienții care au fost în RMM la un anumit moment sunt incluși ca subiecți la acel moment. Un total de 395 (46,7%) dintre toți pacienții nu a putut fi evaluat din punctul de vedere al RMM la 72 luni (130 în grupul în care s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 110 în grupul în care s-a administrat nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 155 în grupul în care s-a administrat imatinib) din cauza evaluărilor PCR lipsă/care nu pot fi efectuate (n=25), transcripturi atipice la momentul inițial (n=8) sau oprirea tratamentului înainte de luna 72 (n=362).

Ratele RMM în funcție de diferitele momente (inclusiv pacienți care au atins RMM la sau înainte de acele momente ca subiecți) sunt prezentate la incidența cumulativă a RMM (vezi Figura 1).

Figura 1 Incidența cumulativă a RMM



Pentru toate grupele de risc Sokal, ratele RMM la toate momentele au fost în mod constant mai mari pentru cele două grupuri în cadrul cărora s-a administrat nilotinib decât pentru grupul în cadrul căruia s-a administrat imatinib.

În cadrul unei analize retrospective, 91% (234/258) dintre pacienții cărora li s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi au atins niveluri BCR-ABL $\leq 10\%$ la 3 luni de tratament comparativ cu 67% (176/264) dintre pacienții cărora li s-a administrat imatinib 400 mg o dată pe zi. Pacienții cu niveluri BCR-ABL $\leq 10\%$ la 3 luni de tratament au prezentat o rată mai mare a supraviețuirii totale la 72 de luni comparativ cu cei care nu au atins acest nivel de răspuns molecular (94,5% comparativ cu 77,1% [p=0,0005]).

Pe baza analizei Kaplan-Meier a timpului până la primul RMM, probabilitatea atingerii RMM la diverse momente din timp a fost mai mare atât pentru nilotinib la 300 mg, cât și 400 mg de două ori pe zi în comparație cu imatinib 400 mg o dată pe zi (RR=2,17 și valoare logaritmică stratificată a p<0,0001 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib 400 mg o dată pe zi, RR=1,88 și valoare logaritmică stratificată a p<0,0001 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib 400 mg o dată pe zi).

Proporția de pacienți care au avut un răspuns molecular de $\leq 0,01\%$ și $\leq 0,0032\%$ în funcție de SI la diferite momente este prezentată în Tabelul 6, iar proporția de pacienți care au avut un răspuns molecular de $\leq 0,01\%$ și $\leq 0,0032\%$ în funcție de SI în funcție de diferitele momente este prezentată în Figurile 2 și 3. Răspunsurile moleculare de $\leq 0,01\%$ și $\leq 0,0032\%$ în funcție de SI corespunde unei reduceri ≥ 4 log, respectiv unei reduceri $\geq 4,5$ log a transcript BCR-ABL față de valoarea inițială standardizată.

Tabelul 6 Proporțiile de pacienți care au avut un răspuns molecular de $\leq 0,01\%$ (reducere 4 log) și $\leq 0,0032\%$ (reducere 4,5 log)

	Nilotinib 300 mg de două ori pe zi n=282 (%)		Nilotinib 400 mg de două ori pe zi n=281 (%)		Imatinib 400 mg o dată pe zi n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
La 12 luni	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
La 24 luni	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8

La 36 luni	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
La 48 luni	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
La 60 luni	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
La 72 luni	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Figura 2 Incidența cumulativă a răspunsului molecular de $\leq 0,01\%$ (reducere 4 log)

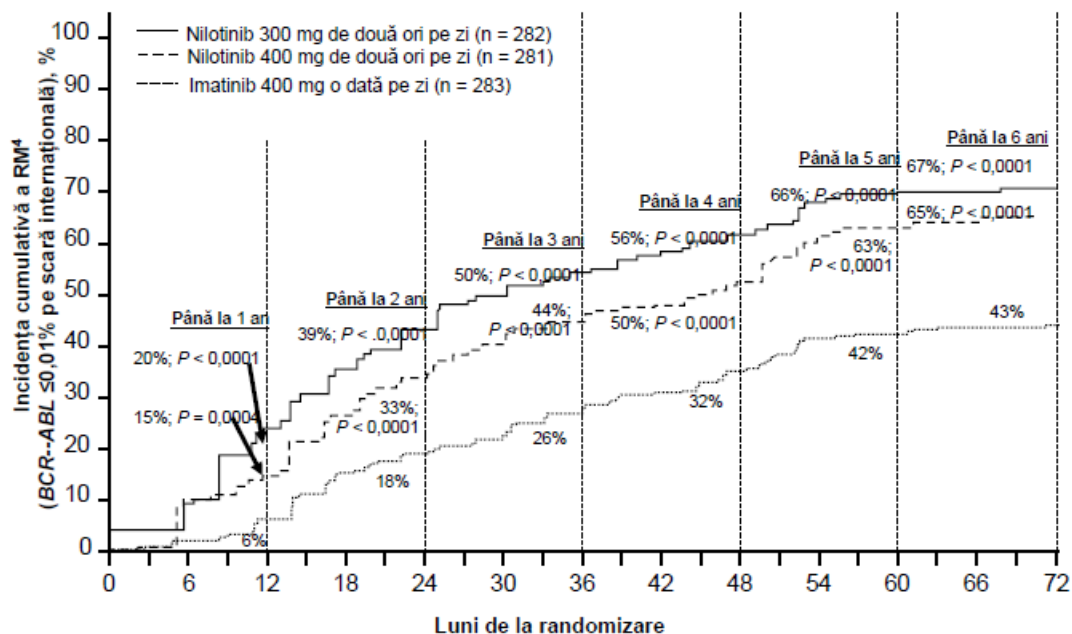
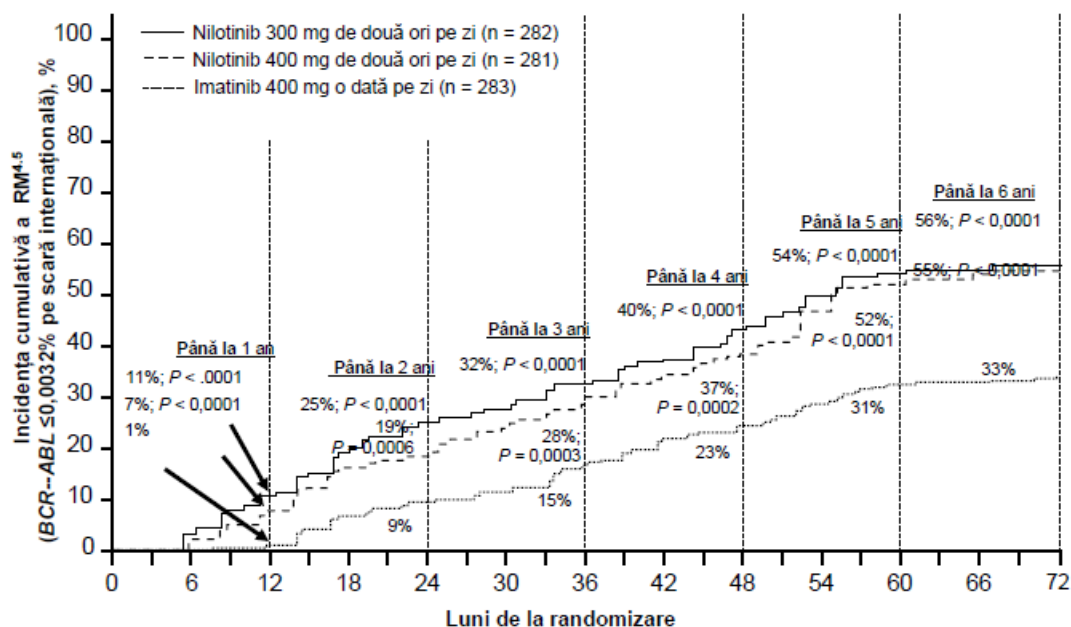


Figura 3 Incidența cumulativă a răspunsului molecular de $\leq 0,0032\%$ (reducere 4,5 log)



Pe baza estimărilor Kaplan-Meier privind perioada până la atingerea primului RMM, proporțiile de pacienți care au menținut răspunsul timp de 72 de luni dintre pacienții care au atins RMM au fost 92,5% (ÎI 95%: 88,6-96,4%) din grupul cărui i s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi,

92,2% (Î 95%: 88,5-95,9%) din grupul căruia i s-a administrat nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 88,0% (Î 95%: 83,0-93,1%) din grupul căruia i s-a administrat imatinib 400 mg o dată pe zi.

Răspunsul citogenetic complet (CCyR) a fost definit la 0% Ph+ metafaze la nivelul măduvei osoase pe baza unui număr minim de 20 metafaze evaluate. Cea mai bună rată CCyR până la 12 luni (inclusiv pacienți care au atins CCyR la sau înainte de momentul 12 luni ca subiecți) a fost statistic mai mare atât pentru nilotinib 300 mg, cât și pentru 400 mg de două ori pe zi, în comparație cu imatinib 400 mg o dată pe zi, vezi Tabelul 7.

Rata CCyR până la 24 de luni (include pacienți care au atins CCyR la sau înainte de 24 de luni ca pacienți care au răspuns la tratament) a fost mai mare din punct de vedere statistic la ambele grupuri cărora li s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi și 400 mg de două ori pe zi comparativ cu grupul căruia i s-a administrat 400 mg o dată pe zi.

Tabelul 7 Cea mai bună rată a CCyR

	Nilotinib 300 mg de două ori pe zi n=282 (%)	Nilotinib 400 mg de două ori pe zi n=281 (%)	Imatinib 400 mg o dată pe zi n=283 (%)
Până la 12 luni			
Răspuns (Î 95%)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Fără răspuns	19,9	22,1	35,0
Valoare p test CMH pentru rata de răspuns (față de imatinib 400 mg o dată pe zi)	<0,0001	0,0005	
Până la 24 luni			
Răspuns (Î 95%)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Fără răspuns	13,1	15,3	23,0
Valoare p test CMH pentru rata de răspuns (față de imatinib 400 mg o dată pe zi)	0,0018	0,0160	

Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, proporțiile de pacienți care au menținut răspunsul timp de 72 de luni dintre pacienții care au atins CCyR au fost 99,1% (Î 95%: 97,9-100%) din grupul căruia i s-a administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 98,7% (Î 95%: 97,1-100%) din grupul căruia i s-a administrat nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 97,0% (Î 95%: 94,7-99,4%) din grupul căruia i s-a administrat imatinib 400 mg o dată pe zi.

Evoluția la faza accelerată (FA) sau faza de criză blastică (CB) în timpul tratamentului este definită ca perioada de timp de la data randomizării până la prima evoluție documentată a bolii la faza accelerată sau faza de criză blastică sau deces din cauza LGC. Evoluția la faza accelerată sau faza de criză blastică a fost observată la un total de 17 pacienți: 2 pacienți cărora li s-au administrat nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 3 pacienți cărora li s-au administrat nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 12 pacienți cărora li s-au administrat imatinib 400 mg o dată pe zi. Ratele estimate de pacienți fără evoluția bolii la faza accelerată sau faza de criză blastică la 72 de luni au fost de 99,3%, 98,7%, respectiv 95,2% (RR=0,1599 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0059 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib o dată pe zi, RR=0,2457 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0185 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib o dată pe zi). Nu au fost raportate noi evenimente de evoluție a FA/CB după analiza la 2 ani.

Incluzând evoluția clonală ca și criteriu al evoluției bolii, un total de 25 de pacienți a evoluat la faza accelerată sau faza de criză blastică în timpul tratamentului până la data centralizării (3 din grupul de

tratament cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 5 din grupul de tratament cu nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 17 din grupul de tratament cu imatinib 400 mg o dată pe zi). Ratele estimate ale pacienților fără evoluția bolii, la faza accelerată sau faza de criză blastică, inclusiv evoluția clonală la 72 de luni au fost 98,7%, 97,9%, respectiv 93,2% (RR=0,1626 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0009 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib o dată pe zi, RR = 0,2848 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0085 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib o dată pe zi).

Un total de 55 de pacienți au decedat în timpul tratamentului sau în timpul perioadei de urmărire după întreruperea tratamentului (21 din grupul de tratament cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 11 din grupul de tratament cu nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 23 din grupul de tratament cu imatinib 400 mg o dată pe zi). Douăzeci și șase (26) din aceste 55 de decese au fost legate de LGC (6 din grupul de tratament cu nilotinib 300 mg de două ori pe zi, 4 din grupul de tratament cu nilotinib 400 mg de două ori pe zi și 16 din grupul de tratament cu imatinib 400 mg o dată pe zi). Ratele estimate de pacienți în viață la 72 de luni au fost 91,6%, 95,8%, respectiv 91,4% (RR=0,8934 și valoare logaritmică stratificată a p=0,7085 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib, RR=0,4632 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0314 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib). Luând în considerare numai decesele cauzate de LGC ca evenimente, ratele estimate de supraviețuire totală la 72 de luni au fost de 97,7%, 98,5%, respectiv 93,9% (RR=0,3694 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0302 între nilotinib 300 mg de două ori pe zi și imatinib, RR=0,2433 și valoare logaritmică stratificată a p=0,0061 între nilotinib 400 mg de două ori pe zi și imatinib).

Studii clinice privind LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și fază accelerată

S-a efectuat un studiu de Fază II, deschis, necontrolat, multicentric pentru a se determina eficacitatea nilotinib la pacienții adulți cu LGC, care prezentau rezistență sau intoleranță la imatinib, cu brațe separate de tratament pentru faza cronică și pentru faza accelerată a bolii. Evaluarea eficacității s-a făcut pe baza datelor obținute de la 321 de pacienți înrolați în FC și de la 137 de pacienți înrolați în FA. Valoarea mediană a duratei de tratament a fost de 561 zile pentru pacienții în FC și 264 zile pentru pacienții în FA (vezi Tabelul 8). S-a administrat nilotinib în mod continuu (de două ori pe zi la 2 ore după masă și fără a se consuma alimente timp de cel puțin o oră după administrare) cu excepția cazurilor în care au existat semne ale unui răspuns terapeutic inadecvat sau ale progresiei bolii. Doza a fost de 400 mg de două ori pe zi și s-a permis creșterea dozei la 600 mg de două ori pe zi.

Tabelul 8 Durata de expunere la nilotinib

	Faza cronică n=321	Faza accelerată n=137
Valoarea mediană a duratei terapiei exprimată în zile (între a 25-a și a 75-a percentilă)	561 (196-852)	264 (115-595)

În categoria de rezistență la imatinib s-au inclus cazurile de lipsă de obținere a unui răspuns hematologic complet (în decurs de 3 luni), a unui răspuns citogenetic complet (în decurs de 6 luni) sau a unui răspuns citogenetic major (în decurs de 12 luni) sau de progresie a bolii după obținerea anterioară a unui răspuns citogenetic sau hematologic. În categoria de rezistență la imatinib s-au inclus și cazurile de întrerupere a administrării imatinibului datorită manifestărilor toxice apărute și care nu prezentau răspuns citogenetic major în momentul înrolării în studiu.

În general, 73% dintre pacienți prezentau rezistență la imatinib, în timp ce 27% prezentau intoleranță la imatinib. Majoritatea acestor pacienți prezentau un istoric îndelungat al LGC și de tratament anterior intensiv cu alte medicamente antineoplazice, inclusiv imatinib, hidroxiuree, interferon, iar unii au prezentat chiar eșec terapeutic al transplantului de organ (Tabelul 9). Cea mai mare valoare mediană a dozei anterioare de imatinib a fost de 600 mg/zi. Cea mai mare doză anterioară de imatinib

a fost de ≥ 600 mg/zi în cazul a 74% din totalul pacienților, la 40% dintre pacienți administrându-se doze de imatinib de ≥ 800 mg/zi.

Tabelul 9 Caracteristicile istoricului LGC

	Faza cronică (n=321)	Faza accelerată (n=137)*
Valoarea mediană a duratei din momentul diagnosticului exprimată în luni (interval)	58 (5–275)	71 (2–298)
Imatinib		
Rezistență	226 (70%)	109 (80%)
Intoleranță fără RCM	95 (30%)	27 (20%)
Valoarea mediană a duratei de tratament cu imatinib exprimată în zile (între a 25-a și a 75-a percentilă)	975 (519-1,488)	857 (424-1,497)
Tratament anterior cu hidroxiuree	83%	91%
Tratament anterior cu interferon	58%	50%
Transplant anterior de măduvă osoasă	7%	8%
* Informații lipsă privind starea de rezistență/intoleranță la imatinib pentru un pacient.		

Pentru categoria de pacienți aflați în FC, obiectivul principal a fost răspunsul citogenetic major (RCM), definit ca eliminarea (RCC, răspuns citogenetic complet) sau reducerea semnificativă de $< 35\%$ a metafazelor Ph+ (răspuns citogenetic parțial) din celulele hematopoietice Ph+. Pentru categoria de pacienți aflați în FC, răspunsul hematologic complet (RHC) a fost evaluat ca obiectiv secundar. Pentru categoria de pacienți aflați în FA, obiectivul principal a fost răspunsul hematologic (RH) general confirmat, definit fie ca răspuns hematologic complet, fie ca lipsa semnelor de leucemie sau trecerea pacientului în fază cronică.

Faza cronică

Rata RCM la cei 321 de pacienți aflați în FC a fost de 51%. La majoritatea celor care au prezentat răspuns terapeutic, RCM a fost obținut rapid, în decurs de 3 luni (mediana 2,8 luni) după începerea tratamentului cu nilotinib și a fost susținut. Valoarea mediană a duratei de obținere a RCC a fost puțin peste 3 luni (valoarea mediană 3,4 luni). Dintre pacienții care au obținut RCM, 77% (ÎI95%: 70% - 84%) au menținut răspunsul la 24 luni. Valoarea mediană a duratei de obținere a RCM nu a fost atinsă. Dintre pacienții care au obținut RCC, 85% (ÎI95%: 78% - 93%) au menținut răspunsul la 24 luni. Valoarea mediană a duratei de obținere a RCC nu a fost atinsă. La pacienții care prezentau RHC în momentul inițial RCM s-a obținut mai repede (1,9 luni față de 2,8 luni). Dintre pacienții care în momentul inițial se aflau în FC, dar nu prezentau RHC, la 70% s-a obținut RHC, valoarea mediană a duratei de obținere a RHC a fost de 1 lună, iar valoarea mediană a duratei RHC a fost de 32,8 luni. Rata estimată totală de supraviețuire la 24 de luni la pacienții LGC-FC a fost de 87%.

Faza accelerată

La cei 137 de pacienți aflați în FA, rata medie a RH confirmat a fost de 50%. La majoritatea celor care au prezentat răspuns terapeutic, RH a fost obținut rapid după începerea tratamentului cu nilotinib (mediana 1,0 lună) și a fost durabil (mediana duratei confirmată a RH a fost de 24,2 luni). Dintre pacienții care au obținut RH, 53% (ÎI95%: 39% - 67%) au menținut răspunsul la 24 luni. Rata RCM a fost de 30% iar mediana timpului până în momentul obținerii răspunsului a fost de 2,8 luni. Dintre pacienții care au obținut RCM, 63% (ÎI95%: 45% - 80%) au menținut răspunsul la 24 luni. Mediana duratei de obținere a RCM a fost de 32,7 luni. Rata estimată totală de supraviețuire la 24 de luni la pacienții LGC-FC a fost de 70%.

Ratele răspunsurilor din cadrul celor două brațe de tratament sunt raportate în Tabelul 10.

Tabelul 10 Răspuns în LGC

(Cea mai bună rată de răspuns)	Fază cronică			Accelerată		
	Intoleranță (n=95)	Rezistență (n=226)	Total (n=321)	Intoleranță (n=27)	Rezistență (n=109)	Total* (n=137)
Răspuns hematologic (%)						
Total (Î 95%)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Complet	87 (74-94)	65 (56-72)	70 ¹ (63-76)	37	28	30
ASL	-	-	-	7	10	9
Revenire la faza cronică	-	-	-	4	13	11
Răspuns citogenetic (%)						
Major (Î 95%)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Complet	41	35	37	22	19	20
Parțial	16	14	15	11	10	10

ASL = absența semnelor de leucemie/răspuns medular

¹ 114 pacienți aflați în FC au prezentat RHC în momentul inițial și, de aceea, nu au fost evaluabili din punct de vedere al răspunsului hematologic complet

* Informații lipsă privind starea de rezistență/intoleranță la imatinib pentru un pacient.

Datele privind eficacitatea administrării la pacienții cu LGC-CB nu sunt disponibile. Cele două brațe de tratament s-au inclus, de asemenea, în studiul de Fază II efectuat pentru investigarea nilotinib la un grup de pacienți aflați în FC și FA cărora li s-a efectuat tratament anterior intensiv, alcătuit din mai multe terapii care au inclus un medicament inhibitor de tirozin kinază în asociere cu imatinib. Dintre acești pacienți 30/36 (83%) prezentau rezistență dar nu intoleranță. La 22 de pacienți aflați în FC, la care sa evaluat eficacitatea terapeutică, nilotinib a determinat o rată a RCM de 32% și o rată a RHC de 50%. La 11 pacienți aflați în FA, la care s-a evaluat eficacitatea terapeutică, tratamentul a determinat o rată medie a RH de 36%.

După eșecul terapiei cu imatinib, la 42% dintre pacienții cu LGC în FC și la 54% dintre pacienții cu LGC în FA, care au fost investigați pentru evidențierea mutațiilor, s-au observat 24 mutații diferite ale BCR-ABL. S-a demonstrat eficacitatea nilotinib la pacienții care prezentau diverse mutații ale BCR-ABL asociate cu rezistență la imatinib, cu excepția celor care prezentau mutația T315I.

Întreruperea tratamentului la pacienți adulți cu LGC Ph+, în fază cronică, care au fost tratați cu nilotinib ca terapie de primă linie și care au obținut un răspuns molecular profund, susținut

Într-un studiu deschis, cu un singur braț de tratament, 215 pacienți adulți cu LGC Ph+, în fază cronică, tratați cu nilotinib ca tratament de primă linie timp de ≥ 2 ani, care au obținut MR4,5, conform măsurărilor efectuate cu testul Molecular MD MRDx BCR-ABL, au fost înrolați pentru a continua tratamentul cu nilotinib timp de încă 52 săptămâni (faza de consolidare cu nilotinib). 190 din 215 pacienți (88,4%) au intrat în faza TFR după obținerea unui răspuns molecular profund, susținut, în timpul fazei consolidate, definit conform criteriilor următoare:

- ultimele 4 evaluări trimestriale (efectuate la interval de 12 săptămâni) au fost de minimum MR4 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), și menținute timp de un an
- ultima evaluare fiind MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- nu mai mult de două evaluări care se încadrează între MR4.0 și MR4,5 (0,0032% IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS).

Criteriul principal de evaluare a fost procentul de pacienți cu RMM la 48 săptămâni de la începerea fazei TFR (luând în considerare orice pacient care a necesitat reinițierea tratamentului din cauza lipsei răspunsului la tratament).

Tabelul 11 Remisiunea bolii fără tratament după administrarea nilotinib în tratamentul de primă linie

Pacienți care au intrat în faza TFR	190	
săptămâni după începerea fazei TFR	48 săptămâni	264 săptămâni
pacienți care au rămas în RMM sau mai profund	98 (51,6%, [95% CI: 44,2, 58,9])	79 ^[2] (41,6%, 95% CI: 34,5, 48,9)
Pacienți care au întrerupt definitiv faza TFR	93 ^[1]	109
din cauza pierderii RMM	88 (46,3%)	94 (49,5%)
din alte motive	5	15
Pacienți care au reînceput tratamentul după pierderea RMM	86	91
recăștigarea RMM	85 (98,8%)	90 (98,9%)
recăștigarea MR4.5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

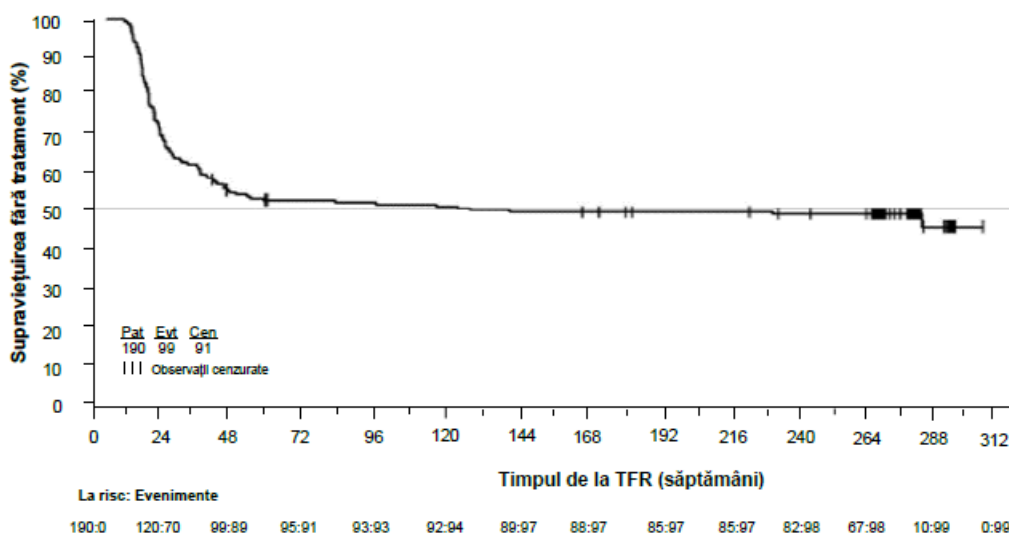
^[1] Un pacient nu a pierdut RMM până în săptămâna 48, dar a întrerupt definitiv faza TFR.

^[2] La 2 pacienți, evaluarea PCR nu a fost disponibilă în săptămâna 264, prin urmare, răspunsul lor nu a fost luat în considerare la analiza de centralizare a datelor din săptămâna 264.

Timpul până la care 50% dintre toți pacienții retratați au recăștigat RMM și MR4.5 a fost de 7, respectiv 12,9 săptămâni. Rata cumulativă a RMM, recăștigat la 24 săptămâni după reînceperea tratamentului a fost de 97,8% (89/91 pacienți) și a RM4.5 recăștigat la 48 săptămâni a fost de 91,2% (83/91 pacienți).

Estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii mediane fără tratament (TFS) a fost de 120,1 săptămâni (ÎI 95%: 36,9, nefiind estimată [NE]) (Figura 4); 91 din 190 pacienți (47,9%) nu au prezentat un eveniment TFS.

Figura 4 Estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii fără tratament după începerea TFR (set complet de analiză)



Întreruperea tratamentului la pacienții adulți cu LGC, în fază cronică, care au atins un răspuns molecular profund, susținut, la administrarea tratamentului cu nilotinib, după administrarea unui tratament anterior cu imatinib

Într-un studiu deschis, cu un singur braț de tratament, 163 pacienți adulți cu LGC Ph+, în faza cronică, cărora li s-au administrat inhibitori de tirozin kinază (TKI) timp de ≥ 3 ani (imatinib ca tratament inițial TKI timp de peste 4 săptămâni, fără MR4,5 documentat în timpul tratamentului cu imatinib la momentul schimbării tratamentului cu nilotinib, cărora li s-a administrat apoi tratament cu nilotinib timp de minimum doi ani) și care au atins MR4,5 la administrarea tratamentului cu nilotinib conform măsurătorilor efectuate cu testul MolecularMD MRDx BCR-ABL, au fost înrolați pentru a continua tratamentul cu nilotinib timp de încă 52 săptămâni (faza de consolidare cu nilotinib). 126 din 163 pacienți (77,3%) au intrat în faza TFR după ce au atins un răspuns molecular profund, susținut, în faza de consolidare, definit după criteriul următor:

- Ultimele 4 evaluări trimestriale (efectuate la interval de 12 săptămâni) nu au evidențiat nicio pierdere confirmată a MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS) pe parcursul unui an.

Criteriul principal a fost procentul de pacienți fără pierdere confirmată a MR4,0 sau pierderea RMM în 48 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Tabelul 12 Remisiunea bolii fără tratament după tratamentul cu nilotinib în urma terapiei prealabile cu imatinib

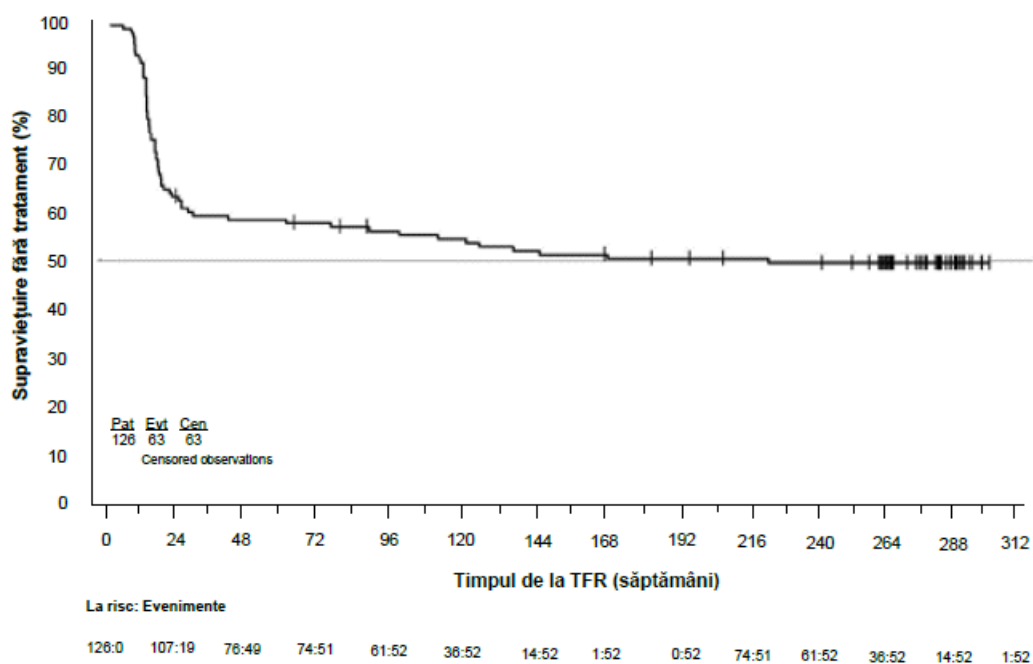
Pacienți care au intrat în faza TFR	126	
săptămâni după începerea fazei TFR	48 săptămâni	264 săptămâni
pacienți care au rămas în RMM, fără pierderea confirmată a MR4.0 și fără reînceperea administrării nilotinib	73 (57,9%, [95% CI: 48,8, 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% CI: 34,1, 52,0])
Pacienți care au întrerupt definitiv faza TFR	53	74 ^[1]
din cauza pierderii confirmate a MR4.0 sau pierderii RMM	53 (42,1%)	61 (82,4%)
din alte motive	0	13
Pacienți care au reînceput tratamentul după pierderea RMM sau pierderea confirmată a MR4.0	51	59
recăștigarea MR4.0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
recăștigarea MR4.5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

^[1] doi pacienți au prezentat RMM (evaluare PCR) la 264 săptămâni, dar ulterior au întrerupt definitiv și nu au efectuat o altă evaluare PCR.

Timpul median Kaplan-Meier estimat în care s-a administrat nilotinib pentru redobândirea MR4,0 și MR4,5 a fost de 11,1 săptămâni (Î 95%: 8,1, 12,1), respectiv 13,1 săptămâni (Î 95%: 12,0, 15,9). Rata cumulativă a RM4 și RM4.5 recăștigat până la 48 săptămâni după reinițierea tratamentului a fost de 94,9% (56/59 pacienți), respectiv 91,5% (54/59 pacienți).

Estimarea Kaplan-Meier a supraviețuirii mediane fara tratament TFS este de 224 săptămâni (Î 95%: 39,9, NE) (Figura 5); 63 din 126 pacienți (50,0%) nu au prezentat un eveniment TFS.

Figura 5 Estimarea Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără tratament după începerea TFR (set complet de analiză)



Copii și adolescenți

În studiul principal efectuat cu nilotinib la copii și adolescenți, un total de 58 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani (25 pacienți recent diagnosticați cu Ph+ CML, în fază cronică, și 33 pacienți cu Ph+ CML, în fază cronică, rezistenți la imatinib/dasatinib sau intoleranți la imatinib) a primit tratamentul cu nilotinib la o doză de 230 mg/m², de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg). Datele-cheie ale studiului sunt sintetizate în Tabelul 13.

Tabelul 13 Rezumatul datelor privind studiul principal efectuat cu nilotinib la copii și adolescenți

	Pacienți recent diagnosticați cu Ph+ CML - faza cronică (n=25)	Pacienți cu Ph+ CML - faza cronică, cu rezistență sau intoleranță (n=33)
Timp median de administrare a tratamentului în luni, (interval)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Concentrația mediană a dozei reale (interval) (mg/m ² /zi)	377,0 (149 – 468)	436,9 (196 – 493)
Concentrația relativă a dozei (%) comparativ cu doza planificată de 230 mg/m ² , de două ori pe zi		
Mediană (interval)	82,0 (32-102)	95,0 (43-107)
Număr de pacienți cu >90%	12 (48,0%)	19 (57,6%)
RMM (BCR-ABL/ABL ≤0,1% SI) la 12 cicluri de tratament, (ÎÎ 95%)	60%, (38,7, 78,9)	48,5%, (30,8, 66,5)
RMM până la ciclul 12 de tratament, (ÎÎ 95%)	64,0%, (42,5, 82,0)	57,6%, (39,2, 74,5)

RMM până la ciclul 66 de tratament, (Î 95%)	76,0%, (54,9, 90,6)	60,6%, (42,1, 77,1)
Timpul median până la RMM în luni (Î 95%)	5,56 (5,52, 10,84)	2,79 (0,03, 5,75)
Nr. de pacienți (%) care au atins MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) până la ciclul 66 de tratament	14 (56,0%)	9 (27,3%)
Nr. de pacienți (%) care au atins MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) până la ciclul 66 de tratament	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Pierdere confirmată a RMM în rândul pacienților care au atins RMM	3 din 19	0 din 20
Mutație care a apărut în timpul tratamentului	0	0
Progresia bolii în timpul tratamentului	1 pacient s-a încadrat temporar în definiția tehnică a progresiei până la AP/BC *	1 pacient a progresat până la AP/BC după 10,1 luni de tratament
Supraviețuire generală		
Nr. de evenimente	0	0
Deces în timpul tratamentului	3 (12%)	1 (3%)
Deces în timpul urmăririi supraviețuirii	Nu este estimat	Nu este estimat

* un pacient s-a încadrat temporar în definiția tehnică a progresiei până la FA/CB (din cauza numărului crescut de bazofile), la o lună de la începerea tratamentului cu nilotinib (cu întreruperea temporară a tratamentului pentru o perioadă de 13 zile în timpul primului ciclu de tratament). Pacientul a rămas în cadrul studiului, a revenit la FC și a fost în RHC și CCyR până la 6 cicluri de tratament cu nilotinib.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime ale nilotinibului se obțin la 3 ore după administrarea orală. După administrare orală, absorbția nilotinibului a fost de aproximativ 30%. Nu s-a stabilit biodisponibilitatea absolută a nilotinibului. Comparativ cu o soluție orală (pH de 1,2 la 1,3), biodisponibilitatea relativă a capsulei de nilotinib este de aproximativ 50%. La voluntarii sănătoși, în cazul administrării nilotinib în timpul consumului de alimente, C_{max} și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) ale nilotinibului sunt crescute cu 112% și, respectiv, 82%, comparativ cu cele obținute în condiții de repaus alimentar. Administrarea de nilotinib la 30 minute sau 2 ore după consumul de alimente a avut ca efect creșterea biodisponibilității nilotinibului cu 29% sau, respectiv, 15% (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Absorbția nilotinibului (biodisponibilitate relativă) poate fi redusă cu aproximativ 48% și 22% la pacienții cu gastrectomie totală, respectiv parțială.

Distribuție

Raportul concentrațiilor din sânge față de cele din plasmă ale nilotinibului este de 0,71. Conform studiilor in vitro, legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de aproximativ 98%.

Metabolizare

Principalele căi de metabolizare identificate la subiecții sănătoși sunt oxidarea și hidroxilarea. Nilotinibul este principalul compus circulant decelat în ser. Niciunul dintre metaboliți nu contribuie la activitatea farmacologică a nilotinibului. Nilotinibul este metabolizat, în principal, de către CYP3A4 și, posibil, în mai mică măsură, de către CYP2C8.

Eliminare

După administrarea la subiecții sănătoși a unei doze de nilotinib marcat radioactiv, peste 90% din doza administrată s-a eliminat în decurs de 7 zile, în principal în materiile fecale (94% din doza administrată). Medicamentul sub formă nemetabolizată a constituit 69% din doza eliminată.

Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare estimat conform profilului farmacocinetic al dozelor multiple în cazul administrării zilnice a fost de aproximativ 17 ore. Variabilitatea de la un pacient la altul a parametrilor farmacocinetici ai nilotinibului a fost de amploare moderată până la înaltă.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la nilotinib la starea de echilibru a fost dependentă de doză, în cazul administrării zilnice a dozelor unice mai mari de 400 mg creșterile expunerii sistemice fiind mai puțin decât proporționale cu doza administrată. În cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi, la starea de echilibru, expunerea sistemică zilnică la nilotinib a fost cu 35% mai mare decât cea determinată de administrarea zilnică a dozei unice de 800 mg. Expunerea sistemică (ASC) la nilotinib, la starea de echilibru, la un nivel de dozare de 400 mg de două ori pe zi a fost cu aproximativ 13,4% mai mare decât la un nivel de dozare de 300 mg de două ori pe zi. Concentrațiile medii și maxime de nilotinib într-un interval de 12 luni au fost cu aproximativ 15,7% și 14,8% mai mari decât după administrarea dozelor de 400 mg de două ori pe zi în comparație cu 300 mg de două ori pe zi. Nu a existat nicio creștere relevantă a expunerii la nilotinib în cazul creșterii dozei de la 400 mg de două ori pe zi la 600 mg de două ori pe zi.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru s-au obținut în principal în ziua 8. Creșterea expunerii serice la nilotinib dintre cea determinată de prima doză administrată și cea observată la starea de echilibru a fost de aproximativ 2 ori în cazul administrării zilnice în doză unică și de 3,8 ori în cazul administrării de două ori pe zi.

Studii de biodisponibilitate/bioechivalență

Pentru pacienții cu dificultăți de înghițire, inclusiv copii și adolescenți care nu sunt capabili să înghită capsulele, **trebuie utilizate alte medicamente care conțin nilotinib** în locul Nilotinib Zentiva.

Copii și adolescenți

În urma administrării nilotinib la pacienții copii și adolescenți la o doză de 230 mg/m² de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg), expunerea la starea de echilibru și clearance-ul nilotinibului au fost similare (mai puțin de duble) cu cele la pacienții adulți tratați cu 400 mg de două ori pe zi. Expunerea farmacocinetică a nilotinibului după administrarea de doze unice sau multiple a părut comparabilă la pacienții copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 10 ani și ≥ 10 ani și sub 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nilotinibul a fost evaluat în studii de siguranță farmacologică, toxicitate după dozelor repetate, genotoxicitate, toxicitate asupra funcției de reproducere, fototoxicitate și carcinogeneză (la șobolan și șoarece).

Studii privind farmacologia de siguranță

Nilotinibul nu a determinat efecte asupra SNC sau asupra funcției respiratorii. Studiile *in vitro* de siguranță cardiacă au demonstrat semnalarea încă din faza preclinică a prelungirii intervalului QT, pe baza blocării de către nilotinib a curenților hERG și a prelungirii duratei potențialului de acțiune în cadrul modelului de studiu cu inimă de iepure izolată. Nu s-au observat efecte în cazul determinărilor ECG la câinii și maimuțele cărora li s-a administrat tratament timp de până la 39 săptămâni sau într-un studiu special de telemetrie efectuat la câini.

Studii privind toxicitatea la doze repetate

Studiile de toxicitate cu administrarea de dozele repetate efectuate la câini, pe durata a până la 4 săptămâni, și la maimuțele macac (*Cynomolgus*), pe durata a până la 9 luni, au indicat ficatul ca principalul organ țintă a toxicității determinate de nilotinib. Modificările au inclus intensificarea activității alanin-aminotransferazei și a fosfatazei alcaline și aspecte histopatologice (în principal hiperplazia/hipertrofia celulelor sinusoidale sau celulelor Kupffer, hiperplazia ductelor biliare și fibroză periportală). În general, modificările biochimice au fost reversibile în totalitate după o perioadă de întrerupere a administrării de patru săptămâni, în timp ce modificările histologice s-au dovedit a fi parțial reversibile. Expunerile determinate de cele mai mici doze după administrarea cărora s-au putut observa efectele hepatice au fost mai mici decât expunerea observată la om după administrarea dozei de 800 mg/zi. La șoarecii sau șobolanii la care sa administrat tratament timp de până la 26 săptămâni s-au observat doar modificări hepatice minore. La șobolani, câini și maimuțe s-au observat creșteri de regulă reversibile ale colesterolemiei.

Studii de genotoxicitate

Studiile de genotoxicitate efectuate *in vitro* la modele de studiu bacteriene precum și cele efectuate *in vitro* și *in vivo* la modele de studiu de mamifere, cu sau fără activare metabolică, nu au evidențiat niciun semn care să demonstreze potențialul nilotinibului de determinare a mutagenzei.

Studii de carcinogenitate

În cadrul unui studiu de carcinogeneză la șobolan, cu durata de 2 ani, organul țintă principal afectat de leziuni non-neoplazice a fost uterul (dilatare, ectazie vasculară, hiperplazie celulelor endoteliale, inflamare și/sau hiperplazie epitelială). Nu au existat dovezi de carcinogeneză la administrarea nilotinib în doze de 5, 15 și 40 mg/kg și zi. Expunerile (din punctul de vedere al ASC) la cel mai ridicat nivel al dozei au reprezentat aproximativ 2 până la 3 ori expunerea zilnică la stare de echilibru la om (pe baza ASC) la nilotinib administrat în doză de 800 mg/zi.

Într-un studiu privind carcinogenza, la șoarece Tg.rasH2, cu durata de 26 săptămâni, în care nilotinib a fost administrat în doze de 30, 100 și 300 mg/kg și zi, au fost detectate papiloame/carcinoame cutanate la administrarea dozei de 300 mg/kg, reprezentând aproximativ de 30 până la 40 ori (pe baza ASC) nivelul de expunere umană la doza maximă aprobată de 800 mg/zi (administrată în doze de 400 mg de două ori pe zi). Nivelul la care nu s-au observat efecte pentru leziunile neoplazice cutanate a fost de 100 mg/kg și zi, reprezentând aproximativ de 10 până la 20 ori nivelul de expunere umană la doza maximă aprobată de 800 mg/zi (administrată în doze de 400 mg de două ori pe zi). Organele principale țintă pentru leziuni non-neoplazice au fost pielea (hiperplazie epitelială), creșterea dinților (degenerare/atrofie a smalțului incisivilor superiori și inflamația gingiilor/epiteliului odontogenic al incisivilor) și timusul (incidență crescută și/sau scăderea gravă a numărului de limfocite).

Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și studii de fertilitate

Nilotinibul nu determină efecte teratogene, dar a determinat embrio și fetotoxicitate în cazul administrării dozelor care au determinat, de asemenea, maternotoxicitate. Atât în studiile de fertilitate,

în care s-a administrat tratament atât masculilor cât și femelelor, cât și în studiile de embriotoxicitate, în care s-a administrat tratament femelelor, s-a observat creșterea incidenței avorturilor post-nidare. În studiile de embriotoxicitate efectuate la șobolani s-au observat embrio-letalitate și afectare fetală (în principal greutate fetală scăzută, fuziune prematură a oaselor faciale (fuziune între mandibulă și zigomatic), anomalii viscerale și scheletice), iar în cele efectuate la iepuri s-au observat creșterea incidenței resorbției fetale și anomalii scheletice. În cadrul unui studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală la șobolani, expunerea maternă la nilotinib a determinat reducerea greutății corporale a puilor asociată cu modificări ale parametrilor de dezvoltare fizică, precum și indici reduși de împerechere și fertilitate la pui. Expunerea la nilotinib a femelelor, cuprinsă în intervalul valorilor la care nu se observă reacții adverse, a fost, în general, mai mică sau egală cu cea observată la om în cazul administrării dozei de 800 mg/zi.

Nu au fost observate efecte asupra numărului de spermatozoizi/motilitate sau asupra fertilității la șobolani masculi și femele până la cea mai mare doză testată, aproximativ de 5 ori doza recomandată la om.

Studii la animalele tinere

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea juvenilă, nilotinib a fost administrat prin gavaj oral la puii de șobolani din prima săptămână post-partum până la vârsta de tânăr adult (ziua 70 post-partum) la doze de 2, 6 și 20 mg/kg și zi. Pe lângă parametrii standard ai studiului, au fost efectuate evaluări ale reperelor de dezvoltare, efecte asupra SNC, împerecherii și fertilității. Pe baza unei scăderi în greutate la ambele sexe și a unei separări întârziată a prepuțului la masculi (care poate fi asociată cu scăderea în greutate), valoarea la care nu se observă reacții adverse la șobolani tineri a fost considerată a fi cea de 6 mg/kg și zi. Puii nu au prezentat o sensibilitate crescută la nilotinib față de adulți. În plus, profilul de toxicitate la puii de șobolani a fost comparabil cu cel observat la șobolani adulți.

Studii de fototoxicitate

S-a dovedit că nilotinibul absoarbe radiațiile luminoase din spectrul UV-B și UV-A, se distribuie la nivelul pielii și că, in vitro, posedă potențial fototoxic, dar, in vivo, nu s-a observat astfel de efect. De aceea, se consideră că riscul ca nilotinibul să determine fotosensibilizare la pacienți este foarte mic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nilotinib Zentiva 150 mg capsule

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat

Crospovidonă tip A (E1202)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

Învelișul capsulei

Hipromeloză (E464)

Caragenan (E407)

Clorură de potasiu (E508)

Eritrozină (E127)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Dioxid de Titan (E171)

Cerneală de imprimare, neagră

Shellac (E904)
Propilenglicol (E1520)
Hidroxid de potasiu (E525)
Oxid negru de fer (E172)

Nilotinib Zentiva 200 mg capsule

Lactoză monohidrat
Crospovidonă tip A (E1202)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Stearat de magneziu (E470b)

Învelișul capsulei
Hipromeloză (E464)
Caragenan (E407)
Clorură de potasiu (E508)
Oxid galben de fer (E172)
Dioxid de Titan (E171)

Cerneală de imprimare, neagră
Shellac (E904)
Propilenglicol (E1520)
Hidroxid de potasiu (E525)
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Nilotinib Zentiva este disponibil în următoarele mărimi de ambalaj:

Nilotinib Zentiva 150 mg capsule

Ambalaje unice conținând 28 capsule în blistere din PVC-PE-PDVC/Al sau OPA/Al/PVC/Al.
Ambalaje multiple conținând 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule sau 120 (3 ambalaje a câte 40) capsule în blistere din PVC-PE-PDVC/Al sau OPA-Al-PVC/Al.

Nilotinib Zentiva 200 mg capsule

Ambalaje unice conținând 28 capsule în blistere din PVC-PE-PDVC/Al sau OPA/Al/PVC/Al.
Ambalaje multiple conținând 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule sau 120 (3 ambalaje a câte 40) capsule în blistere din PVC-PE-PDVC/Al sau OPA-Al/PVC/Al.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15589/2024/01-06
15590/2024/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024