

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nilotinib STADA, 50 mg, kapsułki, twarde
Nilotinib STADA, 150 mg, kapsułki, twarde
Nilotinib STADA, 200 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Nilotinib STADA, 50 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowoderek nilotynibu dwuwodny odpowiadający 50 mg nilotynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka twarda zawiera 35 mg laktozy.

Nilotinib STADA, 150 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowoderek nilotynibu dwuwodny odpowiadający 150 mg nilotynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Jedna kapsułka twarda zawiera 104 mg laktozy.

Nilotinib STADA, 200 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowoderek nilotynibu dwuwodny odpowiadający 200 mg nilotynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka twarda zawiera 139 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka).

Nilotinib STADA, 50 mg, kapsułki, twarde

Biały do żółtawego proszek w kapsułce twardej HPMC z czerwonym, nieprzezroczystym wieczkiem i jasnożółtym, nieprzezroczystym korpusem, rozmiar 4 (o długości ok. 14,4 mm), z czarnym poziomym nadrukiem "50 mg" na korpusie.

Nilotinib STADA, 150 mg, kapsułki, twarde

Biały do żółtawego proszek w czerwonych, nieprzezroczystych, twardych kapsułkach HPMC, rozmiar 1 (o długości ok. 19,3 mm), z czarnym poziomym nadrukiem "150 mg" na korpusie.

Nilotinib STADA, 200 mg, kapsułki, twarde

Biały do żółtawego proszek w jasnożółtych, nieprzezroczystych, twardych kapsułkach HPMC, rozmiar 0 (o długości ok 21,4 mm), z czarnym poziomym nadrukiem "200 mg" na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nilotinib STADA jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML, ang. *chronic myeloid leukemia*) z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej,
- pacjentów dorosłych z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności u pacjentów z CML w przełomie blastycznym,
- dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z CML.

Dawkowanie

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

W razie pominięcia dawki, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale kolejną przepisaną dawkę przyjąć o zwykłej porze.

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z CML z chromosomem Philadelphia

Zalecana dawka to:

- 300 mg dwa razy na dobę u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej,
- 400 mg dwa razy na dobę u pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, z nietolerancją lub opornością na uprzednie leczenie.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia

Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest ustalane indywidualnie i zależy od powierzchni ciała pacjenta (mg/m² pc.). Zalecana dawka nilotynibu wynosi 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 50 mg (nie przekraczając maksymalnej dawki pojedynczej wynoszącej 400 mg) (patrz Tabela 1). Aby uzyskać żadaną dawkę, można łączyć kapsułki twarde Nilotinib STADA o różnej mocy.

Brak doświadczenia w leczeniu dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 10 lat z nowo rozpoznaną chorobą i istnieją ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu.

Tabela 1 Schemat dawkowania nilotynibu w dawce 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży

Powierzchnia ciała	Dawka w mg (dwa razy na dobę)
Do 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

Dorośli pacjenci z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, którzy byli leczeni nilotynibem w terapii pierwszego rzutu i którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (MR4,5)

Można rozważyć zakończenie leczenia u spełniających kryteria dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia (Ph+), którzy byli leczeni nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 3 lata, jeśli głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed zakończeniem leczenia. Zakończenie leczenia nilotynibem powinno być inicjowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z CML (patrz punkty 4.4 i 5.1).

U spełniających kryteria pacjentów, którzy zakończą leczenie nilotynibem, konieczne jest comiesięczne monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozmazem przez jeden rok, następnie co 6 tygodni w drugim roku, a później co 12 tygodni. Monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL musi być wykonywane za pomocą ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnych w Skali Międzynarodowej (IS, ang. *international scale*) o czułości przynajmniej MR4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\% \text{ IS}$).

U pacjentów, którzy utracą MR4 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$), ale nie utracą MMR ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\% \text{ IS}$) w fazie bez leczenia, poziom transkryptów BCR-ABL należy monitorować co 2 tygodnie aż do chwili, gdy poziom BCR-ABL powróci do zakresu pomiędzy MR4 a MR4,5. Pacjenci, którzy utrzymują poziom BCR-ABL pomiędzy MMR a MR4 w minimum 4 kolejnych pomiarach mogą wrócić do pierwotnego harmonogramu monitorowania.

Pacjenci, którzy utracą MMR, muszą wznowić leczenie w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. Leczenie nilotynibem należy wznowić w dawce 300 mg dwa razy na dobę lub w zmniejszonej dawce wynoszącej 400 mg raz na dobę, jeśli przed zakończeniem leczenia u pacjenta zmniejszono dawkę. U pacjentów wznowiających leczenie nilotynibem należy monitorować poziom transkryptów BCR-ABL co miesiąc aż do ponownego stwierdzenia MMR, a następnie co 12 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dorośli pacjenci z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (MR4,5) podczas leczenia nilotynibem po wcześniejszym leczeniu imatinibem

Można rozważyć zakończenie leczenia u spełniających kryteria dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia (Ph+), którzy byli leczeni nilotynibem przez co najmniej 3 lata, jeśli głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed zakończeniem leczenia. Zakończenie leczenia nilotynibem powinno być inicjowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z CML (patrz punkty 4.4 i 5.1).

U spełniających kryteria pacjentów, którzy zakończą leczenie nilotynibem, konieczne jest comiesięczne monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozmazem przez jeden rok, następnie co 6 tygodni w drugim roku, a później co 12 tygodni. Monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL musi być wykonywane za pomocą ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnych w Skali Międzynarodowej (IS) o czułości przynajmniej MR4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\% \text{ IS}$).

Pacjenci z potwierdzoną utratą MR4 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$) w fazie bez leczenia (dwa kolejne pomiary wykonywane w odstępie co najmniej 4 tygodni wykazujące utratę MR4) lub utratą większej odpowiedzi molekularnej ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\% \text{ IS}$) muszą wznowić leczenie w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. Leczenie nilotynibem należy wznowić w dawce 300 mg lub 400 mg dwa razy na dobę. U pacjentów wznowiających leczenie nilotynibem należy monitorować poziom transkryptów BCR-ABL co miesiąc aż do ponownego stwierdzenia wcześniej występującej większej odpowiedzi molekularnej lub MR4, a następnie co 12 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie lub zmiana dawki

Jeśli wystąpi toksyczność dotycząca układu krwiotwórczego (neutropenia, trombocytopenia) niezwiązana z chorobą podstawową - białaczką - może być konieczne zaprzestanie podawania

nilotynibu przez pewien czas i (lub) zmniejszenie podawanej dawki (patrz Tabela 2).

Tabela 2 Dostosowanie dawki w razie wystąpienia neutropenii i trombocytopenii

Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, dawka 300 mg dwa razy na dobę oraz CML w fazie przewlekłej z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu dawka 400 mg dwa razy na dobę	ANC* $<1,0 \times 10^9/L$ i (lub) liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/L$	1. Leczenie nilotynibem należy przerwać i kontrolować morfologię krwi. 2. W ciągu dwóch tygodni należy ponownie podjąć leczenie poprzednią dawką, jeśli ANC $>1,0 \times 10^9/L$ i (lub) liczba płytek krwi $>50 \times 10^9/L$. 3. Jeśli liczba krwinek utrzymuje się na niskim poziomie, może być konieczne zmniejszenie dawki do 400 mg raz na dobę.
Dorośli pacjenci z CML w fazie akceleracji z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu dawka 400 mg dwa razy na dobę	ANC* $<0,5 \times 10^9/L$ i (lub) liczba płytek krwi $<10 \times 10^9/L$	1. Leczenie nilotynibem należy przerwać i kontrolować morfologię krwi. 2. W ciągu dwóch tygodni należy ponownie podjąć leczenie uprzednio stosowaną dawką, jeśli ANC $>1,0 \times 10^9/L$ i (lub) liczba płytek krwi $>20 \times 10^9/L$. 3. Jeśli liczba krwinek utrzymuje się na niskim poziomie, może być konieczne zmniejszenie dawki do 400 mg raz na dobę.
Dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, dawka 230 mg/m ² pc. dwa razy na dobę oraz CML w fazie przewlekłej z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu dawka 230 mg/m ² pc. dwa razy na dobę.	ANC* $<1,0 \times 10^9/L$ i (lub) liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/L$	1. Leczenie nilotynibem należy przerwać i kontrolować morfologię krwi. 2. W ciągu dwóch tygodni należy ponownie podjąć leczenie poprzednią dawką, jeśli ANC $>1,5 \times 10^9/L$ i (lub) liczba płytek krwi $>75 \times 10^9/L$. 3. Jeśli liczba krwinek utrzymuje się na niskim poziomie, może być konieczne zmniejszenie dawki do 230 mg/m² pc. raz na dobę. 4. Jeśli zdarzenie wystąpi po zmniejszeniu dawki, należy rozważyć zakończenie leczenia.

* ANC = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *absolute neutrophil count*)

Jeśli wystąpi umiarkowana lub ciężka, klinicznie istotna toksyczność nie dotycząca układu krwiotwórczego, należy przerwać podawanie produktu leczniczego, a pacjenci powinni być monitorowani i odpowiednio leczeni. Jeśli uprzednio podawana dawka wynosiła 300 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej lub 400 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji i z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu, lub 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży, podawanie leku można wznowić w dawce 400 mg raz na dobę u pacjentów dorosłych oraz w dawce 230 mg/m² pc. raz na dobę u dzieci i młodzieży, gdy objawy toksyczności ustąpią. Jeśli wcześniej podawano dawkę 400 mg raz na dobę u pacjentów dorosłych lub 230 mg/m² pc. raz na dobę u dzieci i młodzieży, leczenie należy zakończyć. Jeżeli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć

ponowne zwiększenie dawki do dawki początkowej 300 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej lub do 400 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z CML z opornością lub nietolerancją na leczenie imatynibem, w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, lub do 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży.

Zwiększona aktywność lipazy w surowicy. Jeśli nastąpi zwiększenie aktywności lipazy do stopnia 3-4, dawkę u pacjentów dorosłych należy zmniejszyć do 400 mg podawanych raz na dobę lub przerwać podawanie leku. U dzieci i młodzieży leczenie należy przerwać do czasu, gdy wartości aktywności lipazy powrócą do stopnia ≤ 1 . Następnie, jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, leczenie można wznowić w dawce 230 mg/m² pc. raz na dobę. Jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. raz na dobę, leczenie należy zakończyć. Aktywność lipazy w surowicy należy oznaczać co miesiąc lub jeśli zaistnieją wskazania kliniczne (patrz punkt 4.4).

Zwiększone stężenie bilirubiny i zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych. Jeśli nastąpi zwiększenie stężenia bilirubiny do stopnia 3-4 oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych do stopnia 3-4 u pacjentów dorosłych, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg podawanych raz na dobę lub przerwać podawanie leku. W przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny stopnia ≥ 2 lub zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych stopnia ≥ 3 u dzieci i młodzieży, leczenie należy przerwać do czasu, gdy wartości powrócą do stopnia ≤ 1 . Następnie, jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, leczenie można wznowić w dawce 230 mg/m² pc. raz na dobę. Jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. raz na dobę, a powrót do stopnia ≤ 1 trwa dłużej niż 28 dni, leczenie należy zakończyć. Stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych należy oznaczać co miesiąc lub jeśli zaistnieją wskazania kliniczne.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Około 12% pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej biorących udział w badaniu III fazy i około 30% pacjentów z CML w fazie przewlekłej i w fazie akceleracji, z opornością lub nietolerancją imatynibu, biorących udział w badaniu klinicznym II fazy, było w wieku 65 lat lub starszych. Nie zaobserwowano większych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a osobami dorosłymi w wieku 18 do 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ nilotynib i jego metabolity nie są wydalone z moczem, nie przewiduje się zmniejszenia całkowitego klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby mają niewielki wpływ na farmakokinetykę nilotynibu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki. Jednakże podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia serca

Wykluczano z udziału w badaniach klinicznych pacjentów z niewyrównaną lub znaczącą chorobą serca (np. z przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą lub klinicznie istotną bradykardią). Należy zachować ostrożność u pacjentów z istotnymi zaburzeniami serca (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia nilotynibem zgłaszano przypadki zwiększenia całkowitego stężenia cholesterolu w surowicy (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem, a także po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać lipidogram, który należy powtarzać co najmniej raz w roku podczas długotrwałego leczenia.

Podczas leczenia nilotynibem zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem należy oznaczyć stężenie glukozy we krwi

i monitorować je podczas leczenia.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nilotynibu u dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, w wieku od 2 do mniej niż 18 lat (patrz punkty 4.8 i 5.2). Brak jest doświadczenia u dzieci w wieku poniżej 2 lat oraz u dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego. Nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 10 lat z nowo rozpoznaną chorobą i istnieją ograniczone dane u dzieci w wieku poniżej 6 lat z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Nilotinib STADA należy przyjmować dwa razy na dobę co około 12 godzin i nie należy przyjmować go z jedzeniem. Kapsułki twarde należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy spożywać żadnych posiłków na 2 godziny przed przyjęciem dawki i przynajmniej jedną godzinę po przyjęciu dawki.

Pacjenci z trudnościami w połykaniu, w tym dzieci i młodzież, które nie są w stanie połknąć kapsułek twardych, powinni stosować **inne produkty lecznicze zawierające nilotynib** zamiast produktu leczniczego Nilotinib STADA.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku

Leczenie nilotynibem wiąże się z wystąpieniem trombocytopenii, neutropenii i niedokrwistości (stopień 3 i 4 wg skali toksyczności National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Zaburzenia występują częściej u pacjentów z CML i opornością lub nietolerancją imatynibu, a zwłaszcza u pacjentów w fazie akceleracji CML. W pierwszych dwóch miesiącach leczenia badanie morfologii krwi należy wykonywać co dwa tygodnie, a później co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Zahamowanie czynności szpiku jest zwykle przemijające, a właściwym postępowaniem jest wstrzymanie podawania nilotynibu na pewien czas lub zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Wydłużenie odstępu QT

Wykazano, że nilotynib może powodować zależne od stężenia wydłużenie repolaryzacji komór serca, skutkujące wydłużeniem odstępu QT w powierzchniowym zapisie EKG u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży.

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, otrzymujących 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę, w stanie stacjonarnym średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego wyniosła 6 msec. U żadnego z pacjentów nie obserwowano QTcF >480 msec. Nie odnotowano żadnego przypadku zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes”.

W badaniu fazy II u pacjentów nietolerujących imatynibu lub z CML oporną na imatynib, w fazie przewlekłej i w fazie akceleracji, otrzymujących 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę, zaobserwowane średnie zmiany odstępu QTcF od poziomu początkowego w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 5 i 8 milisekund. U mniej niż 1% pacjentów obserwowano QTcF >500 milisekund. W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków występowania zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes”.

W badaniu zdrowych ochotników, narażonych w stopniu porównywalnym z narażeniem pacjentów, średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego, uzyskana w badaniu z placebo wynosiła

7 milisekund (wskaźnik sercowy $CI \pm 4$ milisekundy). U żadnego z ochotników nie zaobserwowano QTcF >450 milisekund. Ponadto w czasie trwania badań nie zaobserwowano występowania klinicznie istotnej arytmii. Nie zaobserwowano zwłaszcza przypadków częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes” (utrwalonego i nieutrwalonego).

Do istotnego wydłużenia odstępu QT może dojść, gdy nilotynib jest niewłaściwie przyjmowany z silnymi inhibitorami CYP3A4 i (lub) produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, i (lub) z pokarmem (patrz punkt 4.5). Współistniejąca hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą dodatkowo nasilić to działanie. W razie wydłużenia odstępu QT może wystąpić u pacjentów ryzyko zgonu.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Nilotinib STADA u pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc lub u których występuje znaczne ryzyko wydłużenia odstępu QTc, takich jak:

- pacjentów z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT
- pacjentów z niewyrównanymi lub znaczącymi chorobami serca, w tym z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub klinicznie istotną bradykardią
- pacjentów przyjmujących leki przeciwyrtmiczne lub inne substancje powodujące wydłużenie odstępu QT.

Zaleca się ściśle kontrolowanie wpływu leczenia na wydłużenie odstępu QTc oraz wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem i zawsze, gdy istnieją wskazania kliniczne.

Przed podaniem nilotynibu należy skorygować istniejącą hipokaliemię i hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu podczas leczenia.

Nagły zgon

U pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, z nietolerancją lub opornością na leczenie imatynibem z chorobą serca w wywiadzie lub z istotnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka, odnotowano niezbyt częste przypadki (0,1 do 1%) nagłych zgonów. U pacjentów tych, oprócz procesu nowotworowego, współistniały często inne choroby, jak również przyjmowali oni inne leki. Czynnikiem sprzyjającym mogły być zaburzenia repolaryzacji komórek. Nie zgłaszano żadnych przypadków nagłego zgonu w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej.

Zatrzymanie płynów i obrzęk

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, niezbyt często (0,1 do 1%) obserwowano ciężkie postaci zatrzymania płynów związanego z przyjmowaniem leku, takie jak wysięk opłucnowy, obrzęk płuc i wysięk osierdziowy. Podobne zdarzenia występowały w doniesieniach po wprowadzeniu nilotynibu do obrotu. Należy uważnie badać przypadki niespodziewanego, szybkiego przyrostu masy ciała. Jeżeli w trakcie leczenia nilotynibem wystąpią objawy ciężkiego zatrzymania płynów, należy ustalić ich etiologię i odpowiednio leczyć pacjenta (instrukcja postępowania w przypadku toksyczności nie dotyczącej układu krwiotwórczego, patrz punkt 4.2).

Zdarzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Zdarzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego były zgłaszane w randomizowanym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML oraz opisywano je w doniesieniach po wprowadzeniu nilotynibu do obrotu. W tym badaniu klinicznym z medianą czasu trwania terapii wynoszącą 60,5 miesięcy, zdarzenia stopnia 3-4 dotyczące układu sercowo-naczyniowego obejmowały chorobę zarostową tętnic obwodowych (1,4% i 1,1% odpowiednio po dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę), chorobę niedokrwinną serca (2,2% i 6,1% odpowiednio po dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę) i udary niedokrwienne mózgu (1,1% i 2,2% odpowiednio po dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę). Należy poradzić pacjentom, by w razie wystąpienia ostrych, przedmiotowych i podmiotowych objawów zdarzeń sercowo-naczyniowych natychmiast zgłaszali się po pomoc medyczną. Podczas stosowania nilotynibu należy

oceniać stan układu krążenia pacjenta oraz występowanie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W przypadku pojawienia się w/w czynników ryzyka, należy zastosować odpowiednie leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi (instrukcje postępowania w przypadku wystąpienia toksyczności nie dotyczącej układu krwiotwórczego, patrz punkt 4.2).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV, ang. *hepatitis B virus*) dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia nilotynibem, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Szczegółne monitorowanie dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną:

Kryteria zakończenia leczenia

Zakończenie leczenia można rozważyć u spełniających kryteria pacjentów, u których potwierdzono ekspresję typowych transkryptów BCR-ABL, e13a2/b2a2 lub e14a2/b3a2. U pacjentów muszą występować typowe transkrypty BCR/ABL umożliwiające ilościowe określenie BCR-ABL, ocenę głębokości odpowiedzi molekularnej i stwierdzenie ewentualnej utraty remisji molekularnej po zakończeniu leczenia nilotynibem.

Monitorowanie pacjentów, którzy zakończyli leczenie

Konieczne jest częste monitorowanie poziomów transkryptów BCR-ABL u pacjentów spełniających kryteria zakończenia leczenia przy użyciu ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnej o czułości przynajmniej MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS). Poziom transkryptów BCR-ABL musi być oceniony przed i w trakcie przerywania leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Utrata większej odpowiedzi molekularnej (MMR=BCR ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) u pacjentów z CML, którzy otrzymywali nilotynib w leczeniu pierwszego lub drugiego rzutu, lub potwierdzona utrata MR4 (dwa kolejne pomiary w odstępie co najmniej 4 tygodni wykazujące utratę MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS)) u pacjentów z CML, którzy otrzymywali nilotynib w leczeniu drugiego rzutu spowodują konieczność wznowienia leczenia w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. W fazie bez leczenia może wystąpić nawrót molekularny, a dane dotyczące długoterminowych wyników nie są jeszcze dostępne. Dlatego bardzo ważne jest, by prowadzić częste monitorowanie poziomów transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozmazem, aby wykryć ewentualną utratę remisji (patrz punkt 4.2). U pacjentów, którzy nie osiągną MMR po trzech miesiącach od wznowienia leczenia, należy wykonać badanie na obecność mutacji domen kinazy BCR-ABL.

Badania laboratoryjne i kontrolne:

Stężenia lipidów we krwi

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, u 1,1% pacjentów leczonych nilotynibem w dawce 400 mg podawanej dwa razy na dobę wystąpiło zwiększenie stopnia 3-4 stężenia całkowitego cholesterolu; nie obserwowano jednak zwiększenia stężenia cholesterolu stopnia 3-4 w grupie otrzymującej dawkę 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę (patrz punkt 4.8). Zaleca się,

by stężenie lipidów oceniać przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem, po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oraz co najmniej raz w roku podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.2). Jeśli konieczne będzie podanie inhibitora reduktazy HMG-CoA (leku zmniejszającego stężenie lipidów), przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z punktem 4.5, ponieważ niektóre inhibitory reduktazy HMG-CoA są także metabolizowane z udziałem CYP3A4.

Stężenie glukozy we krwi

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, u 6,9% i 7,2% pacjentów leczonych nilotynibem w dawce wynoszącej odpowiednio 400 mg i 300 mg dwa razy na dobę wystąpiło zwiększenie stężenia glukozy we krwi stopnia 3-4. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Nilotinib STADA ocenić stężenie glukozy we krwi, a w razie wystąpienia wskazań klinicznych monitorować stężenie glukozy we krwi także podczas leczenia (patrz punkt 4.2). Jeśli wyniki badań uzasadniają wprowadzenie leczenia, lekarze powinni przestrzegać lokalnie obowiązujących standardów postępowania i wytycznych dotyczących terapii.

Interakcje z innymi lekami

Należy unikać podawania nilotynibu z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A4 (w tym, ale nie tylko, ketokonazol, itraconazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, rytonawir). Jeżeli konieczne jest leczenie którymkolwiek z wyżej wymienionych produktów, zaleca się w miarę możliwości przerwanie leczenia nilotynibem (patrz punkt 4.5). Jeżeli przerwanie leczenia nie jest możliwe, wskazana jest dokładna obserwacja, czy nie występuje wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie nilotynibu z produktami leczniczymi, które są silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoina, ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca zwyczajnego) prawdopodobnie zmniejsza narażenie na nilotynib w stopniu mającym znaczenie kliniczne. Dlatego też pacjentom przyjmującym nilotynib należy dobrać do stosowania produkty lecznicze słabiej indukujące CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Wpływ pokarmu

Pokarm zwiększa dostępność biologiczną nilotynibu. Produktu leczniczego Nilotinib STADA nie wolno przyjmować w czasie posiłków (patrz punkty 4.2 i 4.5). Produkt leczniczy należy przyjmować dwie godziny po posiłku. Nie należy przyjmować pokarmu w ciągu przynajmniej jednej godziny od przyjęcia dawki produktu leczniczego. Należy unikać spożywania soku z grejpfrutów i innych pokarmów, o których wiadomo, że hamują działanie CYP3A4.

Pacjenci z trudnościami w połykaniu, w tym dzieci i młodzież, które nie są w stanie połknąć kapsułek twardych, powinni stosować **inne produkty lecznicze zawierające nilotynib** zamiast produktu leczniczego Nilotinib STADA.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby mają niewielki wpływ na farmakokinetykę nilotynibu. Podawanie pojedynczych dawek 200 mg nilotynibu spowodowało zwiększenie AUC odpowiednio o 35%, 35% i 19% u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Przewidywana wartość C_{max} nilotynibu w stanie stacjonarnym zwiększyła się odpowiednio o 29%, 18% i 22%. Z badań klinicznych wykluczono pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) była 2,5-krotnie większa niż górna granica normy (lub 5-krotnie, jeśli było to związane z chorobą) i (lub) u których stężenie bilirubiny całkowitej przekraczało 1,5-krotnie górną granicę normy. Nilotynib jest metabolizowany głównie w wątrobie. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może dojść do zwiększonego narażenia na nilotynib i należy ich leczyć z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.2).

Lipaza w surowicy

Zaobserwowano zwiększenie aktywności lipazy w surowicy. U pacjentów, którzy przebyli zapalenie trzustki należy zachować ostrożność. Jeśli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy w obrębie jamy brzusznej, leczenie nilotynibem należy przerwać i rozważyć wykonanie odpowiednich badań diagnostycznych w celu wykluczenia zapalenia trzustki.

Całkowite wycięcie żołądka

Dostępność biologiczna nilotynibu może być zmniejszona u pacjentów po zabiegu całkowitego wycięcia żołądka (patrz punkt 5.2). Należy rozważyć częstsze kontrole tych pacjentów.

Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumour lysis syndrome*), przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

U dzieci obserwowano, częściej niż u dorosłych, odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, tj. przemijające zwiększenie w stopniu łagodnym do umiarkowanego aktywności aminotransferaz wątrobowych i stężenia bilirubiny całkowitej, wskazujące na zwiększone ryzyko hepatotoksyczności u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8). Należy monitorować czynność wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych) raz na miesiąc lub w zależności od wskazań klinicznych. Postępowanie w przypadku zwiększonego stężenia bilirubiny i aktywności aminotransferaz wątrobowych polega na czasowym wstrzymaniu podawania nilotynibu, zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia nilotynibem (patrz punkt 4.2). W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z CML u pacjentów leczonych nilotynibem wykazano opóźnienie wzrostu (patrz punkt 4.8). W populacji dzieci i młodzieży leczonych nilotynibem zaleca się uważne monitorowanie wzrostu.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nilotynib można podawać w skojarzeniu z hematopoetycznymi czynnikami wzrostu, takimi jak erytropoetyna lub czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów (G-CSF), jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne. Produkt leczniczy można podawać z hydroksymocznikiem lub anagrelidem, jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne.

Nilotynib jest metabolizowany głównie w wątrobie i uważa się, że metabolizm oparty na utlenianiu zachodzi głównie z udziałem CYP3A4. Nilotynib jest również substratem wielolekowej pompy jednokierunkowej, glikoproteiny P (P-gp). Dlatego substancje, które oddziałują na CYP3A4 i (lub) glikoproteinę P, mogą wpływać na wchłanianie i późniejsze wydalenie nilotynibu wchłoniętego do organizmu.

Substancje, które mogą zwiększać stężenie nilotynibu w surowicy

Jednoczesne stosowanie nilotynibu z imatynibem (substrat i moderator P-gp i CYP3A4), miało nieznacznie hamujący wpływ na CYP3A4 i (lub) P-gp. Pole pod krzywą (AUC) imatynibu zwiększyło

się o 18% do 39%, zaś AUC nilotynibu zwiększyło się o 18% do 40%. Jest mało prawdopodobne, aby zmiany te miały ważne znaczenie kliniczne.

Narażenie na nilotynib u zdrowych badanych zwiększało się 3-krotnie w przypadku, gdy jednocześnie podawany był ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4, w tym ketokonazolem, itrakonazolem, worykonazolem, rytonawirem, klarytromycyną i telitromycyną (patrz punkt 4.4). Zwiększenie narażenia na nilotynib może także wystąpić podczas stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Należy rozważyć leczenie produktami leczniczymi, które nie są lub są słabymi inhibitorami CYP3A4.

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie nilotynibu w surowicy

Ryfampicyna, silny induktor CYP3A4, zmniejsza $C_{\max}$ nilotynibu o 64% i AUC nilotynibu o 80%. Nie należy stosować ryfampicyny i nilotynibu jednocześnie.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych indukujących CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca zwyczajnego) prawdopodobnie również zmniejsza narażenie na nilotynib w stopniu mającym znaczenie kliniczne. Pacjentom, u których wskazane jest leczenie produktami indukującymi CYP3A4, należy wybrać produkty o słabszym potencjale indukowania aktywność enzymu.

Rozpuszczalność nilotynibu zależy od pH - mniejsza rozpuszczalność występuje w wyższym pH. U zdrowych osób otrzymujących ezomeprazol w dawce 40 mg raz na dobę przez 5 dni, pH soku żołądkowego było znaczenie wyższe, ale wchłanianie nilotynibu było tylko umiarkowanie zmniejszone ($C_{\max}$ mniejsze o 27% a $AUC_{0-\infty}$ mniejsze o 34%). Nilotynib można stosować jednocześnie z ezomeprazolem lub innymi inhibitorami pompy protonowej, jeśli jest to wskazane.

W badaniu z udziałem osób zdrowych nie obserwowano istotnych zmian w farmakokinetyce nilotynibu, gdy pojedynczą dawkę 400 mg nilotynibu podawano 10 godzin po podaniu i 2 godziny przed podaniem famotydyny. Z tego względu, gdy konieczne jest jednoczesne stosowanie leku blokującego receptor H_2 , może on być podawany około 10 godzin przed podaniem i około 2 godziny po podaniu dawki nilotynibu.

W tym samym, wspomnianym wyżej badaniu podanie leków zobojętniających (wodorotlenku glinu/wodorotlenku magnezu/symetykonu) 2 godziny przed zastosowaniem lub po zastosowaniu pojedynczej dawki 400 mg nilotynibu również nie powodowało zmian w farmakokinetyce nilotynibu. Z tego względu, w razie konieczności leki zobojętniające mogą być stosowane około 2 godziny przed podaniem i około 2 godziny po podaniu dawki nilotynibu.

Substancje, których stężenie ogólnoustrojowe może zależeć od nilotynibu

In vitro, nilotynib jest stosunkowo silnym inhibitorem enzymów CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i UGT1A1, z wartością K_i najmniejszą dla enzymu CYP2C9 ($K_i=0,13 \mu\text{mol}$).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, dotyczącym interakcji pomiędzy lekami, po pojedynczym podaniu 25 mg warfaryny, która jest czułym substratem CYP2C9, oraz 800 mg nilotynibu, nie wykazano zmian w parametrach farmakokinetycznych warfaryny, ani w farmakodynamice warfaryny ocenianej za pomocą czasu protrombinowego (PT) oraz międzynarodowego znormalizowanego wskaźnika (INR, ang. international normalised ratio). Nie są dostępne dane dotyczące stanu stacjonarnego. Badanie to wskazuje na mniejsze prawdopodobieństwo istnienia istotnej klinicznie interakcji pomiędzy nilotynibem i warfaryną, jeśli warfaryna stosowana jest w dawkach do 25 mg. Ze względu na brak danych dotyczących stanu stacjonarnego, zaleca się kontrolę markerów farmakodynamicznych warfaryny (INR lub PT) po rozpoczęciu leczenia nilotynibem (przynajmniej w ciągu pierwszych 2 tygodni).

U pacjentów z CML nilotynib podawany w dawce 400 mg dwa razy na dobę przez 12 dni powodował odpowiednio 2,6-krotne i 2,0-krotne zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC i $C_{\max}$) na

midazolam podawany doustnie (substrat CYP3A4). Nilotynib jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. W konsekwencji, ekspozycja ogólnoustrojowa na inne produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP3A4 (np. niektóre inhibitory reduktazy HMG-CoA) może być zwiększona podczas jednoczesnego stosowania nilotynibu. W przypadku produktów leczniczych, które są substratami CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny (w tym m.in. alfentanilu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, fentanilu, syrolimusa i takrolimusa), może być konieczne odpowiednie monitorowanie i dostosowanie dawki, jeśli będą podawane jednocześnie z nilotynibem.

Podawanie nilotynibu w skojarzeniu z tymi statynami, które są głównie eliminowane przez cytochrom CYP3A4, może zwiększać możliwość wystąpienia miopatii wywołanej statynami, w tym rhabdomyolizy.

Produkty lecznicze przeciwaritmiczne i inne substancje mogące wydłużać odstęp QT

Należy zachować ostrożność podając nilotynib pacjentom, u których występuje lub może wystąpić wydłużenie odstępu QT, w tym u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze przeciwaritmiczne, takie jak amiodaron, dyzopiramid, prokainamid, chinidyna i sotalol lub inne produkty lecznicze, które mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QT, takich jak chlorochinina, halofantryna, klarytromycyna, haloperydol, metadon i moksyflokscyna (patrz punkt 4.4).

Interakcje z pokarmem

Wchłanianie i biodostępność nilotynibu są większe, jeżeli produkt podaje się z pokarmem, co prowadzi do większego stężenia w surowicy (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Pacjent powinien unikać spożywania soku z grejpfrutów i innych pokarmów, o których wiadomo, że hamują działanie CYP3A4.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

W trakcie leczenia nilotynibem i przez okres do dwóch tygodni po zakończeniu leczenia konieczne jest stosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym wysoce skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania nilotynibu u kobiet w ciąży lub są one ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nilotynibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia nilotynibem. Jeżeli produkt leczniczy jest stosowany w okresie ciąży, pacjentkę należy poinformować o ryzyku dla płodu.

Jeśli kobieta leczona nilotynibem rozważa zajście w ciążę, można rozważyć zakończenie leczenia na podstawie kryteriów kwalifikujących do odstawienia leczenia opisanych w punktach 4.2 i 4.4. Istnieją ograniczone dane dotyczące ciąży u pacjentek podczas próby remisji bez leczenia (TFR, ang. *treatment-free remission*). W przypadku planowania ciąży w fazie TFR pacjentka musi być poinformowana o potencjalnej potrzebie wznowienia leczenia nilotynibem podczas ciąży (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy nilotynib przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie nilotynibu do mleka (patrz punkt 5.3). Ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt, kobiety

nie powinny karmić piersią podczas leczenia nilotynibem i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki nilotynibu.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność u samców i samic szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nilotynib nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się jednak, aby pacjenci, u których występują zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia lub inne objawy niepożądane mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, unikali wykonywania tych czynności, aż do momentu ustąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych uzyskanych od 3 422 pacjentów leczonych nilotynibem w 13 badaniach klinicznych w zatwierdzonych wskazaniach: pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (5 badań klinicznych z udziałem 2 414 pacjentów), pacjentów dorosłych z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem (6 badań klinicznych z udziałem 939 pacjentów) oraz dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem (2 badania kliniczne z udziałem 69 pacjentów). Te dane zbiorcze odpowiadają ekspozycji wynoszącej 9 039,34 pacjento-lat.

Profil bezpieczeństwa nilotynibu jest spójny we wszystkich wskazaniach.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 15\%$) w zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa były: wysypka (26,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej części nosowej gardła, zapalenie błony śluzowej nosa) (24,8%), ból głowy (21,9%), hiperbilirubinemia (w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi) (18,6%), bóle stawów (15,8%), uczucie zmęczenia (15,4%), nudności (16,8%), świąd (16,7%) i małopłytkowość (16,4%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu (Tabela 3) wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i według częstości występowania. Kategorie częstości występowania określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3 Działania niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej części nosowej gardła, zapalenie błony śluzowej nosa)
Często:	Zapalenie mieszków włosowych, zapalenie oskrzeli, kandydozy (w tym kandydoza jamy ustnej), zapalenie płuc, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie dróg moczowych

Niezbyt często:	Zakażenie wirusem opryszczki, ropień odbytu, kandydozy (zakażenie drożdżakami <i>Candida</i>), czyrak, posocznica, ropień podskórny, grzybica stóp
Rzadko:	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często:	Brodawczak skóry
Rzadko:	Brodawczak jamy ustnej, paraproteinemia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Niedokrwistość, małopłytkowość
Często:	Leukopenia, leukocytoza, neutropenia, nadpłytkowość
Niezbyt często:	Eozynofilia, neutropenia z gorączką, limfopenia, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	Nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często:	Opóźnienie wzrostu
Często:	Niedoczynność tarczycy
Niezbyt często:	Nadczynność tarczycy
Rzadko:	Wtórna nadczynność przytarczyc, zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często:	Zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipomagnezemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia, hiperkalcemia, hiperfosfatemia), cukrzyca, hiperglikemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipertriglicerydemia, zmniejszenie łaknienia, dna, hiperurykemia, hipofosfatemia (w tym zmniejszenie stężenia fosforu we krwi)
Niezbyt często:	Odwodnienie, zwiększenie łaknienia, dyslipidemia, hipoglikemia
Rzadko:	Zaburzenia łaknienia, zespół rozpadu nowotworu
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja, bezsenność, lęk
Niezbyt często:	Amnezja, splątanie, dezorientacja
Rzadko:	Dysforia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy
Często:	Zawroty głowy, niedoczulica, parestezje, migrena
Niezbyt często:	Incydent mózgowo-naczyniowy, krwotok wewnątrzczaszkowy/mózgowy, udar niedokrwieny, przemijający napad niedokrwieny, zawał mózgu, utrata przytomności (w tym omdlenia), drżenie, zaburzenia koncentracji, przeculica, zaburzenia czucia, letarg, neuropatia obwodowa, zespół niespokojnych nóg, porażenie twarzy
Rzadko:	Zwężenie tętnicy podstawnej, obrzęk mózgu, zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia oka	
Często:	Zapalenie spojówek, suchość oka (w tym zespół suchego oka), podrażnienie oka, przekrwienie (twardówki, spojówki, oka), niewyraźne widzenie
Niezbyt często:	Zaburzenia widzenia, krwawienie do spojówek, zmniejszona ostrość wzroku, obrzęk powieki, zapalenie powiek, fotopsja, alergiczne zapalenie spojówek, podwójne widzenie, krwawienie do oka, ból oka, swędzenie oka, opuchnięcie oka, choroby powierzchni oka, obrzęk wokół oczu, światłowstręt
Rzadko:	Chorioretinopatia, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy, ból ucha, szumy uszne
Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu (niedosłuch)

Zaburzenia serca	
Często:	Dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca (w tym blok przedsionkowo-komorowy, trzepotanie serca, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia, migotanie przedsionków, bradykardia), kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, choroba wieńcowa
Niezbyt często:	Zawał mięśnia sercowego, szmer sercowy, wysięk osierdziowy, niewydolność serca, zaburzenia funkcji rozkurczowej, blok lewej odnogi pęczka Hisa, zapalenie osierdzia
Rzadko:	Sinica, zmniejszenie frakcji wyrzutowej
Częstość nieznana:	Zaburzenia czynności komór
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, choroba zarostowa tętnic obwodowych
Niezbyt często:	Przełom nadciśnieniowy, chromanie przestankowe, zwężenie tętnic obwodowych, krwihak, miażdżyca, niedociśnienie tętnicze, zakrzepica
Rzadko:	Wstrząs krwotoczny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Kaszel
Często:	Duszność, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła
Niezbyt często:	Obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, choroba śródmiąższowa płuc, ból opłucnowy, zapalenie opłucnej, podrażnienie gardła, dysfonia, nadciśnienie płucne, świszczący oddech
Rzadko:	Ból gardła i krtani
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Nudności, ból w nadbrzuszu, zaparcie, biegunka, wymioty
Często:	Zapalenie trzustki, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcia, ból brzucha, niestrawność, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, guzki krwawnicze, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Niezbyt często:	Krwotok z przewodu pokarmowego, krew w kale, owrzodzenie jamy ustnej, ból przełyku, suchość w jamie ustnej, wrażliwość zębów (przeczulica zębów), zaburzenia smaku, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, wrzód żołądka, zapalenie dziąseł, przepuklina rozworu przełykowego, krwotok odbytniczy
Rzadko:	Perforacja wrzodów żołądka i jelit, krwawe wymioty, owrzodzenie przełyku, wrzodziejące zapalenie przełyku, krwotok zaotrzewnowy, niedrożność przepuszczająca jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często:	Hiperbilirubinemia (w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi)
Często:	Zaburzenia czynności wątroby
Niezbyt często:	Toksyczny wpływ na wątrobę, toksyczne zapalenie wątroby, żółtaczką, zastój żółci, powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, świąd, łysienie
Często:	Nocne poty, wyprysk, pokrzywka, nadmierna potliwość, siniaki, trądzik, zapalenie skóry (w tym alergiczne, złuszczające i trądzikopodobne), suchość skóry, rumień
Niezbyt często:	Złuszczająca się wysypka, wysypka pękowa, ból skóry, wybroczyny, obrzęk twarzy, pęcherze, torbiele skórne, rumień guzowaty, hiperkeratoza, wybroczyny punktowe, nadwrażliwość na światło, łuszczyca, przebarwienia skóry, złuszczenie skóry, nadmierna pigmentacja skóry, przerost skóry, owrzodzenie skóry
Rzadko:	Rumień wielopostaciowy, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, rozrost gruczołów łojowych, zanik skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Bóle mięśni, bóle stawów, ból pleców, ból kończyny

Często:	Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi, osłabienie mięśni, skurcze mięśni, ból kości
Niezbyt często:	Sztwność mięśniowo-szkieletowa, obrzęk stawów, zapalenie stawów, ból w boku
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częstomocz, bolesne oddawanie moczu
Niezbyt często:	Nagle oddawanie moczu, częste oddawanie moczu w nocy, nieprawidłowe zabarwienie moczu, krwiomocz, niewydolność nerek, nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Zaburzenia erekcji, nadmiernie obfite krwawienie miesiączkowe
Niezbyt często:	Ból piersi, ginekomastia, obrzęk brodawek piersiowych
Rzadko:	Stwardnienie piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Uczucie zmęczenia, gorączka
Często:	Ból w klatce piersiowej (w tym ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem), ból, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, osłabienie i obrzęk obwodowy, dreszcze, objawy grypopodobne
Niezbyt często:	Obrzęk twarzy, obrzęk nóg, odczucie zmian w temperaturze ciała (w tym uczucie gorąca, uczucie zimna), obrzęk miejscowy
Rzadko:	Nagły zgon
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności lipazy
Często:	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia niezwiązanej bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zmniejszenie stężenia globulin, zwiększenie stężenia lipoproteiny cholesterolu (w tym o małej i dużej gęstości), zwiększenie stężenia troponiny
Rzadko:	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie stężenia insuliny we krwi, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zmniejszenie stężenia peptydu C

Uwaga: Nie wszystkie działania niepożądane były obserwowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nagły zgon

W badaniach klinicznych z nilotynibem i (lub) w programach leczniczych w ramach tzw. „compassionate use” u pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji oraz opornością lub nietolerancją imatynibu zgłaszano niezbyt często (0,1 do 1%) nagłe zgony pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub z istotnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania nilotynibu u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do <18 lat) z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (n=58) analizowano w jednym głównym badaniu w okresie 60 miesięcy (patrz punkt 5.1). U dzieci i młodzieży częstość, rodzaj i nasilenie obserwowanych działań niepożądanych były na ogół zgodne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u osób dorosłych, z wyjątkiem hiperbilirubinemii/zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi (stopnia 3/4: 10,3%) i zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT stopnia 3/4: 1,7%; AlAT stopnia 3/4: 12,1%), które zgłaszano z większą częstością niż u pacjentów dorosłych. Podczas leczenia należy kontrolować stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży

W badaniu przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży z CML przy medianie ekspozycji wynoszącej 51,9 miesiąca u pacjentów z chorobą nowo rozpoznaną oraz 59,9 miesiąca u pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej z chorobą oporną na leczenie imatynibem/dazatynibem albo nietolerancją leczenia imatynibem spowolnienie wzrostu (zejście o co najmniej dwa główne kanały centylowe od stanu początkowego) obserwowano u ośmiu pacjentów: u pięciu (8,6%) nastąpiło zejście o dwa główne kanały centylowe względem wartości początkowych, a u trzech (5,2%) nastąpiło zejście o trzy główne kanały centylowe względem wartości początkowych. Zdarzenia związane z opóźnieniem wzrostu zgłoszono u 3 pacjentów (5,2%). W populacji dzieci i młodzieży leczonej nilotynibem zaleca się uważne monitorowanie wzrostu (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Donoszono o pojedynczych przypadkach zamierzonego przedawkowania nilotynibu, kiedy została zażyta nieustalona liczba kapsułek twardych nilotynibu w połączeniu z alkoholem i innymi produktami leczniczymi. Zdarzenia obejmowały neutropenię, wymioty i senność. Nie donoszono o zmianach w zapisie EKG czy wystąpieniu toksyczności wątrobowej. We wszystkich przypadkach notowano powrót do zdrowia.

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL, kod ATC: L01EA03

Mechanizm działania

Nilotynib jest silnie działającym inhibitorem aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Substancja wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący niezmutowane białko BCR-ABL i podtrzymuje aktywność wobec 32/33 zmutowanych form BCR-ABL opornych na imatynib. W związku z wyżej opisaną aktywnością biochemiczną, nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia (Ph⁺) u pacjentów z CML. W badaniu z zastosowaniem mysiego modelu przewlekłej białaczki szpikowej, nilotynib, podawany doustnie jako jedyny produkt leczniczy, zmniejszał wielkość guza i zwiększał przeżywalność.

Działanie farmakodynamiczne

Nilotynib nie wykazuje działania lub wykazuje słabe działanie na większość innych badanych kinaz białkowych, w tym Src, z wyjątkiem receptorów kinaz PDGF, KIT i Ephrin, które hamuje w stężeniach z zakresu osiąganego po doustnym podaniu dawek leczniczych, zalecanych w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (patrz Tabela 4).

Tabela 4 Profil kinaz nilotynibu (fosforylacja IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Skuteczność kliniczna

Badania kliniczne z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej

W celu określenia skuteczności nilotynibu w porównaniu z imatynibem u 846 dorosłych pacjentów z cytogenetycznie potwierdzoną, nowo rozpoznaną CML z chromosomem Philadelphia, w fazie przewlekłej, przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy. Pacjenci mieli białaczkę rozpoznaną w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania i nie byli wcześniej leczeni, z wyjątkiem przyjmowania hydroksymocznika i (lub) anagrelidu. Pacjentów przyporządkowano losowo w stosunku 1:1:1 do ramion otrzymujących nilotynib w dawce 300 mg dwa razy na dobę (n=282), nilotynib w dawce 400 mg dwa razy na dobę (n=281) lub imatynib w dawce 400 mg raz na dobę (n=283). Randomizacja była stratyfikowana w zależności od wskaźnika Sokala w chwili rozpoznania.

Charakterystyka pacjentów we wszystkich trzech ramionach terapeutycznych na początku badania, była podobna. Mediana wieku wynosiła 47 lat w obu ramionach z nilotynibem i 46 lat w ramieniu z imatynibem, przy czym 12,8%, 10,0% i 12,4% pacjentów odpowiednio w ramionach z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę, miało ≥65 lat. Wśród pacjentów nieznacznie przeważali mężczyźni (56,0%, 62,3% i 55,8% odpowiednio w ramionach z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę, nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę oraz imatynibem 400 mg raz na dobę). Ponad 60% wszystkich pacjentów stanowiły osoby rasy kaukaskiej, a 25% wszystkich pacjentów stanowili Azjaci. Punktem czasowym pierwszej analizy danych było ukończenie 12 miesięcy leczenia (lub wcześniejsze przerwanie leczenia) przez wszystkich 846 pacjentów. Kolejne analizy przeprowadzono wśród pacjentów, którzy ukończyli leczenie trwające 24, 36, 48, 60 i 72 miesiące (lub wcześniej przerwali leczenie). Mediana czasu leczenia wyniosła około 70 miesięcy w grupach leczonych nilotynibem i 64 miesiące w grupie leczonej imatynibem. Mediana rzeczywiście podanej dawki wyniosła 593 mg na dobę w ramieniu z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 772 mg na dobę w ramieniu z nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę oraz 400 mg na dobę w ramieniu z imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę. Badanie nie zostało jeszcze ukończone.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była większa odpowiedź molekularna (MMR) w 12 miesiącu. MMR definiowano jako ≤0,1% BCR-ABL/ABL% w międzynarodowej skali (IS), mierzone za pomocą RQ-PCR, co odpowiada zmniejszeniu o ≥3 log transkryptu BCR-ABL względem

standardowego stanu początkowego. Wskaźnik MMR w 12 miesiącu był statystycznie znamienne większy w ramieniu z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę w porównaniu z imatynibem 400 mg raz na dobę (44,3% w porównaniu do 22,3%, $p<0,0001$). Wskaźnik MMR w 12 miesiącu był również statystycznie znamienne większy w ramieniu z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z imatynibem 400 mg raz na dobę (42,7% w porównaniu do 22,3%, $p<0,0001$).

Wskaźniki MMR w 3, 6, 9 i 12 miesiącu wyniosły 8,9%, 33,0%, 43,3% oraz 44,3% w ramieniu z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę, 5,0%, 29,5%, 38,1% i 42,7% w ramieniu z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę oraz 0,7%, 12,0%, 18,0% i 22,3% w ramieniu z imatynibem 400 mg raz na dobę.

Tabela 5 przedstawia wskaźnik MMR w 12., 24., 36., 48., 60. i 72. miesiącu.

Tabela 5 Wskaźnik MMR

	Nilotynib 300 mg dwa razy na dobę n=282 (%)	Nilotynib 400 mg dwa razy na dobę n=281 (%)	Imatynib 400 mg raz na dobę n=283 (%)
MMR w 12. miesiącu			
Odpowiedź (95% CI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR w 24. miesiącu			
Odpowiedź (95% CI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR w 36. miesiącu²			
Odpowiedź (95% CI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR w 48. miesiącu³			
Odpowiedź (95% CI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR w 60. miesiącu⁴			
Odpowiedź (95% CI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR w 72. miesiącu⁵			
Odpowiedź (95% CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Wartość p w teście Cochran-Mantel-Haenszela (CMH) dla wskaźnika odpowiedzi (w porównaniu z imatynibem 400 mg) $<0,0001$.

² Za osoby z odpowiedzią uznano tylko tych pacjentów, którzy osiągnęli MMR w danym punkcie czasowym. Łącznie u 199 pacjentów (35,2%) ocena wskaźnika MMR była niemożliwa w 36. miesiącu (87 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę i 112 pacjentów w grupie leczonej imatynibem) z powodu niewykonania lub braku dostępności do badania PCR (n=17), nietypowych sekwencji genowych w momencie rozpoczęcia leczenia (n=7) lub przerwania leczenia przed upływem 36. miesiąca (n=175).

³ Za osoby z odpowiedzią uznano tylko tych pacjentów, u których stwierdzano MMR w danym punkcie czasowym. Łącznie u 305 spośród wszystkich pacjentów (36,1%) ocena wskaźnika MMR była niemożliwa w 48. miesiącu (u 98 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, u 88 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i u 119 pacjentów w grupie leczonej imatynibem) z powodu niewykonania lub braku dostępności do badania PCR (n=18), obecności nietypowych transkryptów w momencie rozpoczęcia leczenia (n=8), lub przerwania leczenia przed upływem 48. miesiąca (n=279).

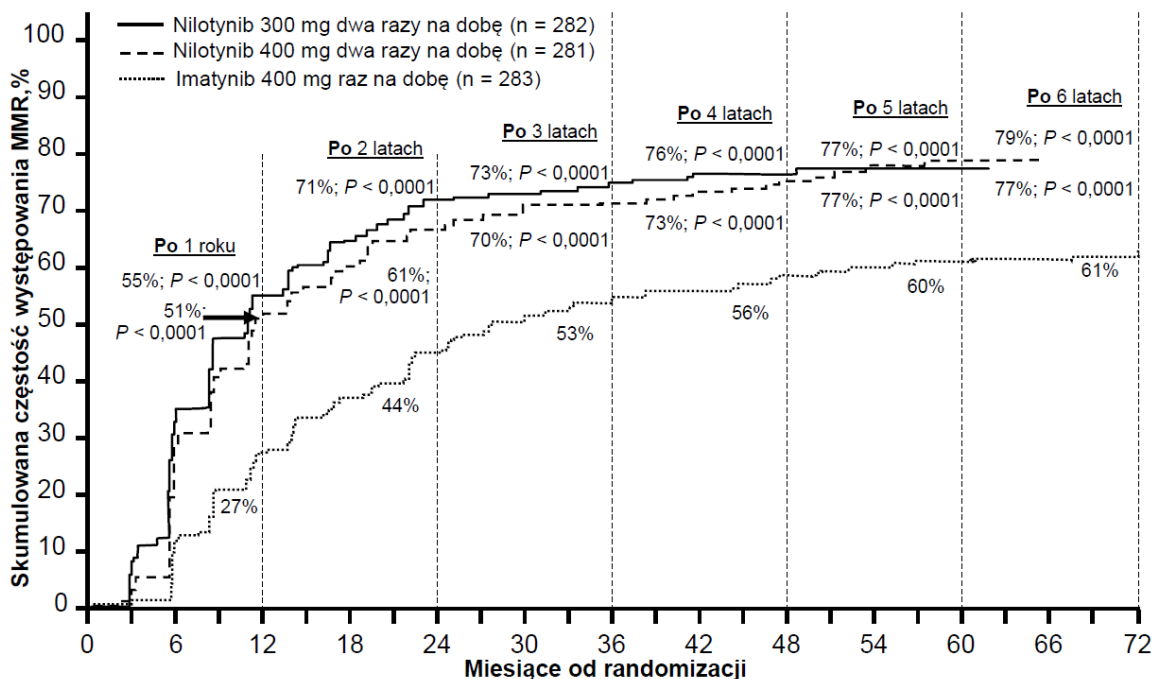
⁴ Za osoby z odpowiedzią uznano tylko tych pacjentów, u których stwierdzano MMR w danym punkcie czasowym. Łącznie u 322 spośród wszystkich pacjentów (38,1%) ocena wskaźnika MMR była niemożliwa w 60. miesiącu (u 99 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, u 93 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i u 130 pacjentów w grupie leczonej imatynibem) z powodu niewykonania lub braku dostępności do badania PCR (n=9), obecności nietypowych transkryptów w momencie rozpoczęcia leczenia (n=8), lub przerwania leczenia przed upływem 60. miesiąca (n=305).

⁵ Za osoby z odpowiedzią uznano tylko tych pacjentów, u których stwierdzano MMR w danym punkcie czasowym. Łącznie u 395 spośród wszystkich pacjentów (46,7%) ocena wskaźnika MMR była niemożliwa w 72. miesiącu (u 130 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 300 mg

dwa razy na dobę, u 110 pacjentów w grupie leczonej nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i u 155 pacjentów w grupie leczonej imatynibem) z powodu niewykonania lub braku dostępności do badania PCR (n=25), obecności nietypowych transkryptów w momencie rozpoczęcia leczenia (n=8), lub przerwania leczenia przed upływem 72. miesiąca (n=362).

Wskaźniki MMR w różnych punktach czasowych (z uwzględnieniem pacjentów osiągających MMR w danym punkcie czasowym lub przed nim) przedstawiono jako skumulowane występowanie MMR (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1 Skumulowana częstość występowania MMR



Wskaźniki MMR były większe w obu ramionach z nilotynibem w porównaniu z ramieniem z imatynibem dla wszystkich grup z różnymi wskaźnikami ryzyka wg Sokala, we wszystkich ocenianych punktach czasowych.

Na podstawie analizy retrospektywnej, 91% (234/258) pacjentów otrzymujących nilotynib w dawce 300 mg dwa razy na dobę osiągnęło poziom BCR-ABL $\leq 10\%$ w 3. miesiącu leczenia w porównaniu do 67% (176/264) pacjentów otrzymujących imatynib w dawce 400 mg raz na dobę. Pacjenci z poziomem BCR-ABL wynoszącym $\leq 10\%$ w 3. miesiącu leczenia wykazali większą ogólną przeżywalność w 72. miesiącu w porównaniu do tych pacjentów, którzy nie uzyskali tego poziomu odpowiedzi molekularnej (odpowiednio 94,5% vs. 77,1% [p=0,0005]).

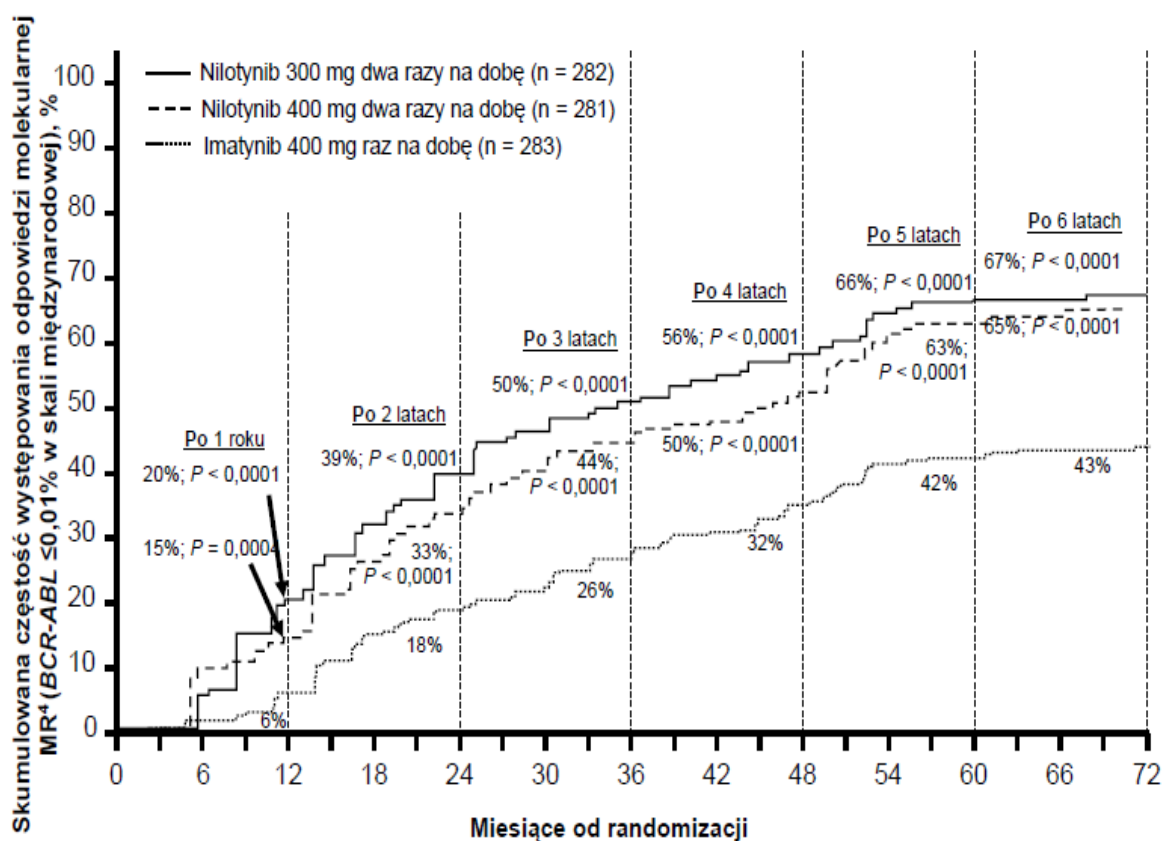
Na podstawie analizy Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia pierwszej MMR prawdopodobieństwo uzyskania MMR w różnych punktach czasowych było większe w obu ramionach z nilotynibem w dawce 300 mg i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z imatynibem 400 mg raz na dobę (wskaźnik ryzyka HR=2,17 i wartość p w stratyfikowanym logarytmicznym teście rang <0,0001 pomiędzy nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę a imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę, wskaźnik ryzyka HR=1,88 i wartość p w stratyfikowanym logarytmicznym teście rang <0,0001 pomiędzy nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę a imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę).

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź molekularną $\leq 0,01\%$ i $\leq 0,0032\%$ wg IS w różnych punktach czasowych przedstawiono w Tabeli 6, a odsetek wszystkich pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź molekularną $\leq 0,01\%$ i $\leq 0,0032\%$ wg IS po ukończeniu różnych punktów czasowych, przedstawiono na Rysunkach 2 i 3. Odpowiedź molekularna $< 0,01\%$ i $< 0,0032\%$ wg IS odpowiada zmniejszeniu transkryptów BCR-ABL o odpowiednio ≥ 4 log i $\geq 4,5$ log w porównaniu z wystandaryzowanym stanem początkowym.

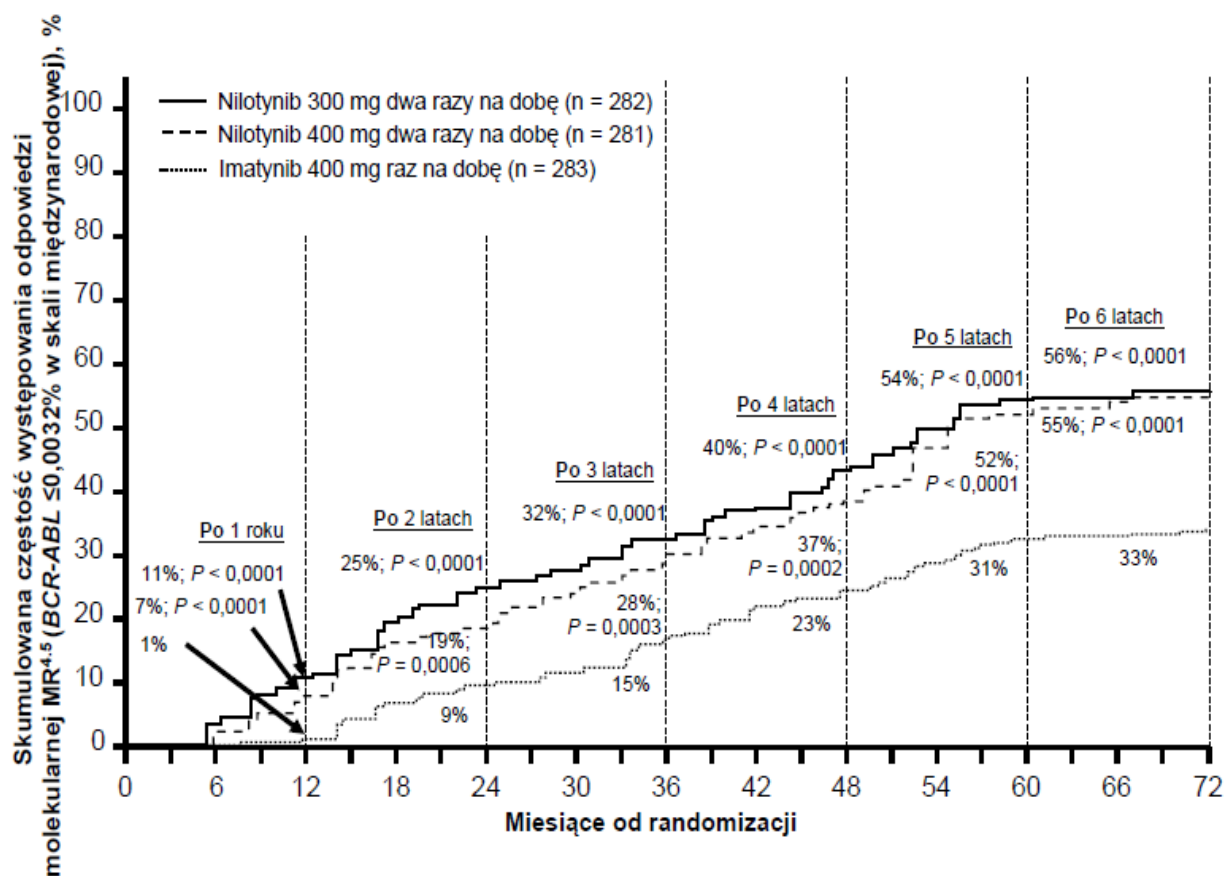
Tabela 6 Odsetek pacjentów z odpowiedzią molekularną $\leq 0,01\%$ (zmniejszenie o 4 log) i $\leq 0,0032\%$ (zmniejszenie o 4,5 log)

	Nilotynib 300 mg dwa razy na dobę n=282 (%)		Nilotynib 400 mg dwa razy na dobę n=281 (%)		Imatynib 400 mg raz na dobę n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
W 12. miesiącu	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
W 24. miesiącu	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
W 36. miesiącu	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
W 48. miesiącu	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
W 60. miesiącu	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
W 72. miesiącu	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Rysunek 2 Skumulowana częstość występowania odpowiedzi molekularnej $\leq 0,01\%$ (zmniejszenie o 4 log)



Rysunek 3 Skumulowana częstość występowania odpowiedzi molekularnej $\leq 0,0032\%$ (zmniejszenie o 4,5 log)



Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera dotyczących czasu trwania pierwszej MMR, odsetek pacjentów, którzy utrzymywali odpowiedź przez 72 miesiące wśród pacjentów, którzy uzyskali MMR, wyniósł 92,5% (95% CI: 88,6-96,4%) w grupie z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 92,2% (95% CI: 88,5-95,9%) w grupie z nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę oraz 88,0% (95% CI: 83,0-93,1%) w grupie z imatynibem 400 mg raz na dobę.

Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną definiowano jako 0% metafaz Ph⁺ w szpiku kostnym, na podstawie oceny minimum 20 metafaz. Najlepszy wskaźnik CCyR po 12 miesiącach (uwzględniając pacjentów, którzy osiągnęli CCyR w miesiącu 12 lub wcześniej jako osoby z odpowiedzią na leczenie) był statystycznie większy zarówno dla nilotynibu w dawce 300 mg, jak i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z imatynibem 400 mg raz na dobę, patrz Tabela 7.

Wskaźnik CCyR w ciągu 24 miesięcy (w tym u pacjentów, którzy uzyskali CCyR w 24. miesiącu lub przed 24. miesiącem) był statystycznie większy zarówno w grupie z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, jak i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą imatynib w dawce 400 mg raz na dobę.

Tabela 7 Najlepszy wskaźnik CCyR

	Nilotynib 300 mg dwa razy na dobę n=282 (%)	Nilotynib 400 mg dwa razy na dobę n=281 (%)	Imatynib 400 mg raz na dobę n=283 (%)
W ciągu 12 miesięcy			
Odpowiedź (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Brak odpowiedzi	19,9	22,1	35,0

Wartość p w teście CMH dla wskaźnika odpowiedzi (w porównaniu z imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę)	<0,0001	0,0005	
W ciągu 24 miesięcy			
Odpowiedź (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Brak odpowiedzi	13,1	15,3	23,0
Wartość p w teście CMH dla wskaźnika odpowiedzi (w porównaniu z imatynibem w dawce 400 mg raz na dobę)	0,0018	0,0160	

Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera odsetek pacjentów, którzy utrzymywali odpowiedź przez 72 miesiące wśród pacjentów, którzy uzyskali CCyR, wyniósł 99,1% (95% CI: 97,9-100%) w grupie z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) w grupie z nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę oraz 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) w grupie z imatynibem 400 mg raz na dobę.

Progresję do fazy akceleracji (AP, ang. accelerated phase) lub przełomu blastycznego (BC, ang. *blast crisis*) w trakcie leczenia definiuje się jako czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego, lub zgonu związanego z CML. Progresję do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w trakcie leczenia obserwowano łącznie u 17 pacjentów: 2 pacjentów leczonych nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 3 pacjentów otrzymującego nilotynib w dawce 400 mg dwa razy na dobę i 12 pacjentów przyjmujących imatynib w dawce 400 mg raz na dobę. Szacunkowe odsetki pacjentów bez progresji do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w 72. miesiącu wyniosły odpowiednio 99,3%, 98,7% i 95,2% [HR=0,1599 i wartość p=0,0003 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę a imatynibem podawanym raz na dobę, HR=0,2457 i wartość p=0,0185 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę a imatynibem podawanym raz na dobę]. Od czasu 2-letniej analizy nie notowano nowych przypadków progresji do fazy AP lub BC w trakcie leczenia.

Uwzględniając ewolucję klonalną jako kryterium progresji, łącznie 25 pacjentów przeszło do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w trakcie leczenia do daty odcięcia danych (3 w grupie z nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, 5 w grupie z nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę i 17 w grupie imatynibu w dawce 400 mg raz na dobę). Szacunkowy odsetek pacjentów bez progresji do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego, z uwzględnieniem ewolucji klonalnej w 72. miesiącu wyniósł odpowiednio 98,7%, 97,9% i 93,2% [HR=0,1626 i wartość p=0,0009 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę a imatynibem podawanym raz na dobę, HR=0,2848 i wartość p=0,0085 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy nilotynibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę a imatynibem podawanym raz na dobę]. Podczas leczenia lub w fazie obserwacji po przerwaniu leczenia zmarło łącznie 55 pacjentów (21 w grupie z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę, 11 w grupie z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę i 23 w grupie z imatynibem 400 mg raz na dobę). Dwadzieścia sześć (26) z tych 55 zgonów miało związek z CML (6 w grupie z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę, 4 w grupie z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę i 16 w grupie z imatynibem 400 mg raz na dobę). Szacunkowy odsetek pacjentów, którzy przeżyli do 72. miesiąca, wyniósł odpowiednio 91,6%, 95,8% oraz 91,4% [HR=0,8934 i wartość p=0,7085 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy grupą z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę a grupą z imatynibem, HR=0,4632 i wartość p=0,0314 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy grupą z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę a grupą z imatynibem). Uwzględniając jako zdarzenia wyłącznie zgony związane z CML, szacunkowy wskaźnik przeżycia po 72 miesiącach wyniósł odpowiednio 97,7%, 98,5% oraz 93,9% [HR=0,3694 i wartość p=0,0302 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy grupą z nilotynibem 300 mg dwa razy na dobę a grupą z imatynibem, HR=0,2433 i wartość p=0,0061 (stratyfikowany log-rank test) pomiędzy grupą z nilotynibem 400 mg dwa razy na dobę a grupą z imatynibem].

Badania kliniczne z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji u pacjentów z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu

Przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II bez grupy kontrolnej, w celu określenia skuteczności nilotynibu u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu, chorujących na CML, z osobnymi grupami badanymi dla fazy przewlekłej i fazy akceleracji. Dane dotyczące skuteczności oparto na wynikach uzyskanych u 321 pacjentów w fazie przewlekłej (CP, ang. *chronic phase*,) i 137 pacjentów w fazie akceleracji (AP, ang. *accelerated phase*). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 561 dni dla pacjentów CP i 264 dni dla pacjentów AP (patrz Tabela 8). Nilotynib był podawany w sposób ciągły (dwa razy na dobę 2 godziny po posiłku, w ciągu godziny od przyjęcia dawki pacjenci nie przyjmowali żadnego pokarmu), chyba że stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub postęp choroby. Dozwolone było stosowanie dawki 400 mg dwa razy na dobę oraz zwiększenie dawki do 600 mg podawanych dwa razy na dobę.

Tabela 8 Czas narażenia na nilotynib

	Faza przewlekła n=321	Faza akceleracji n=137
Mediana czasu trwania leczenia w dniach (25.-75. percentyl)	561 (196-852)	264 (115-595)

Oporność na imatynib definiowano w następujący sposób: nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (po 3 miesiącach leczenia) lub nieuzyskanie odpowiedzi cytogenetycznej (po 6 miesiącach), lub większej odpowiedzi cytogenetycznej (po 12 miesiącach), lub progresja choroby po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi cytogenetycznej lub hematologicznej. Nietolerancja imatynibu odnosiła się do pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu objawów toksyczności i u których nie występowała większa odpowiedź cytogenetyczna w chwili włączenia do badania.

W sumie, 73% pacjentów wykazywało oporność na imatynib, a 27% wykazywało nietolerancję. U większości pacjentów CML rozpoznano na długo przed rozpoczęciem badania. Byli oni uprzednio leczeni innymi lekami przeciwnowotworowymi, w tym imatynibem, hydroksymocznikiem, interferonem, a u niektórych doszło do niepowodzenia po przeszczepieniu (Tabela 9). Mediana największej uprzednio podawanej dawki imatynibu wynosiła 600 mg na dobę. Największa uprzednio podawana dawka imatynibu wyniosła ≥ 600 mg na dobę u 74% wszystkich pacjentów; 40% pacjentów przyjmowało imatynib w dawce ≥ 800 mg na dobę.

Tabela 9 Charakterystyka historii przewlekłej białaczki szpikowej

	Faza przewlekła (n=321)	Faza akceleracji (n=137)*
Mediana czasu od rozpoznania choroby w miesiącach (zakres)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatynib Oporność Nietolerancja bez większej odpowiedzi cytogenetycznej	226 (70%) 95 (30%)	109 (80%) 27 (20%)
Mediana czasu leczenia imatynibem w dniach (25.-75. percentyl)	975 (519-1 488)	857 (424-1 497)
Uprzednie leczenie hydroksymocznikiem	83%	91%
Uprzednie leczenie interferonem	58%	50%
Przebyte przeszczepienie szpiku kostnego	7%	8%
* Brak informacji dotyczących występowania oporności lub nietolerancji na imatynib u jednego pacjenta.		

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny pacjentów z grupy CP była częstość uzyskiwania

większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR), określona jako wyeliminowanie (całkowita odpowiedź cytogenetyczna, CCyR, ang. *complete cytogenetic response*,) lub znaczne zmniejszenie liczby metafaz Ph+ do <35% (częściowa odpowiedź cytogenetyczna) komórek krwiotwórczych Ph+. Całkowita odpowiedź hematologiczna (, CHR, ang. *complete haematological response*) pacjentów z grupy CP była oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy. Pierwszorzędowym punktem końcowym w grupie AP była ogólna potwierdzona odpowiedź hematologiczna (HR, ang. *haematological response*,) określana jako całkowita odpowiedź hematologiczna, brak objawów białaczki lub powrót do fazy przewlekłej.

Faza przewlekła

Wskaźnik MCyR u 321 pacjentów z grupy CP wyniósł 51%. Większość pacjentów szybko osiągnęła MCyR w ciągu 3 miesięcy (mediana 2,8 miesiąca) od rozpoczęcia leczenia nilotynibem. Średni czas do osiągnięcia CCyR wynosił zaledwie 3 miesiące (mediana 3,4 miesiąca). Wśród pacjentów, którzy osiągnęli MCyR, u 77% (95% CI: 70%-84%) utrzymała się ta odpowiedź przez 24 miesiące. Mediana czasu trwania MCyR nie została osiągnięta. Wśród pacjentów, którzy osiągnęli CCyR, u 85% (95% CI: 78%-93%) utrzymała się ta odpowiedź przez 24 miesiące. Mediana czasu trwania CCyR nie została osiągnięta. Pacjenci, u których początkowo występowała CHR, osiągnęli MCyR szybciej (1,9 miesiąca w porównaniu z 2,8 miesiąca). Wśród pacjentów w CP, u których początkowo nie występowała CHR, u 70% uzyskano CHR, mediana czasu do osiągnięcia CHR wyniosła 1 miesiąc; mediana czasu trwania CHR wyniosła 32,8 miesiąca. Szacowany 24-miesięczny wskaźnik całkowitego przeżycia pacjentów z CML-CP wyniósł 87%.

Faza akceleracji

Wskaźnik potwierdzonej HR u 137 pacjentów z grupy AP wyniósł 50%. Większość pacjentów osiągnęła HR wcześniej w trakcie leczenia nilotynibem (mediana 1,0 miesiąc); wyniki te były trwałe (mediana potwierdzonej HR wynosiła 24,2 miesiąca). Wśród pacjentów, którzy osiągnęli WP, u 53% (95% CI: 39%-67%) utrzymała się odpowiedź przez 24 miesiące. Wskaźnik MCyR wyniósł 30% z medianą czasu odpowiedzi 2,8 miesiąca. Wśród pacjentów, którzy osiągnęli MCyR, u 63% (95% CI: 45%-80%) utrzymywała się odpowiedź przez 24 miesiące. Mediana czasu trwania MCyR wyniosła 32,7 miesiąca. Szacowany 24-miesięczny wskaźnik całkowitego przeżycia pacjentów z CML-AP wyniósł 70%.

Wskaźniki odpowiedzi dla dwóch badanych grup zostały przedstawione w Tabeli 10.

Tabela 10 Odpowiedź na leczenie przewlekłej białaczki szpikowej

(Wskaźniki najlepszej odpowiedzi)	Faza przewlekła			Faza akceleracji		
	Nietolerujący (n=95)	Oporni (n=226)	Razem (n=321)	Nietolerujący (n=27)	Oporni (n=109)	Razem* (n=137)
Odpowiedź hematologiczna (%)						
Ogólna (95%CI)	-	-	-	48 (29-68)	51	50 (42-59)
Całkowita	87 (74-94)	65	70 ¹ (63-76)	37	(42-61)	30
NEL	-	(56-72)	-	7	28	9
Powrót do CP	-	-	-	4	10	11
		-			13	
Odpowiedź cytogenetyczna (%)						
Większa (95%CI)	57 (46-67)	49	51 (46-57)	33 (17-54)	29	30 (22-38)
Całkowita	41	(42-56)	37	22	(21-39)	20
Częściowa	16	35	15	11	19	10
		14			10	

NEL = brak objawów białaczki/odpowiedzi szpiku

¹ U 114 pacjentów z grupy CP występowała CHR w chwili rozpoczęcia badania. Tym samym

niemożliwe było uwzględnienie tych pacjentów w ocenie całkowitej odpowiedzi hematologicznej
 * Brak informacji dotyczących występowania oporności lub nietolerancji na imatynib u jednego pacjenta.

Nie są jeszcze dostępne dane dotyczące skuteczności stosowania u pacjentów z CML-BC. W badaniu fazy II również analizowano osobne grupy badanych, w których oceniano wpływ nilotynibu na pacjentów w fazie CP i AP, którzy byli uprzednio poddawani intensywnemu leczeniu z zastosowaniem wielu rodzajów terapii, w tym inhibitorami kinazy tyrozynowej, dodatkowo do leczenia imatynibem. W powyższej grupie 30/36 pacjentów (83%) było opornych na leczenie, ale nie nietolerujących leczenia. U 22 pacjentów z grupy CP, u których oceniano skuteczność, stosowanie nilotynibu pozwoliło na uzyskanie wskaźnika MCyR 32% i wskaźnika CHR 50%. U 11 pacjentów z grupy AP, u których oceniano skuteczność, leczenie nilotynibem pozwoliło uzyskać odsetek ogólnej odpowiedzi hematologicznej (HR) wynoszący 36%.

Po niepowodzeniu leczenia imatynibem, zaobserwowano 24 różne mutacje BCR-ABL u 42% pacjentów z grupy w fazie przewlekłej CML i u 54% pacjentów z grupy w fazie akceleracji, u których badano występowanie mutacji. Nilotynib wykazał skuteczność u pacjentów, u których wykryto różne mutacje BCR-ABL, związane z opornością na imatynib, poza mutacją T315I.

Zakończenie leczenia u dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej, którzy byli leczeni nilotynibem w terapii pierwszego rzutu i którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną

W otwartym badaniu z jedną grupą leczenia 215 dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej otrzymujących nilotynib w leczeniu pierwszego rzutu przez ≥ 2 lata, którzy uzyskali MR4,5 mierzoną testem MolecularMD MRDx BCR-ABL, zostało włączonych do badania w celu kontynuacji leczenia nilotynibem przez kolejne 52 tygodnie (faza konsolidacji nilotynibu). 190 z 215 pacjentów (88,4%) rozpoczęło fazę TFR po uzyskaniu trwałej głębokiej odpowiedzi molekularnej w fazie konsolidacji, definiowanej według następujących kryteriów:

- 4 ostatnie oceny kwartalne (wykonywane co 12 tygodni) dały wynik przynajmniej MR4,0 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$) i utrzymywały się przez jeden rok
- ostatnia ocena dała wynik MR4,5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\% \text{ IS}$)
- nie więcej niż dwie oceny z wynikiem wypadającym pomiędzy MR4,0 a MR4,5 ($0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów w MMR po 48 tygodniach od rozpoczęcia fazy TFR (uznając każdego pacjenta wymagającego wznowienia leczenia za osobę bez odpowiedzi).

Tabela 11 Remisja bez leczenia po leczeniu pierwszego rzutu nilotynibem

Pacjenci, którzy weszli do fazy TFR	190	
tygodnie po rozpoczęciu fazy TFR	48 tygodni	264 tygodnie
pacjenci pozostający z odpowiedzią MMR lub lepszą	98 (51,6%, [95% CI: 44,2; 58,9])	79 ^[2] (41,6%, 95% CI: 34,5; 48,9)
Pacjenci, którzy zakończyli fazę TFR	93 ^[1]	109
z powodu utraty MMR	88 (46,3%)	94 (49,5%)
z innych przyczyn	5	15
Pacjenci, którzy wznowili leczenie po utracie MMR	86	91
odzyskanie MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
odzyskanie MR4,5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

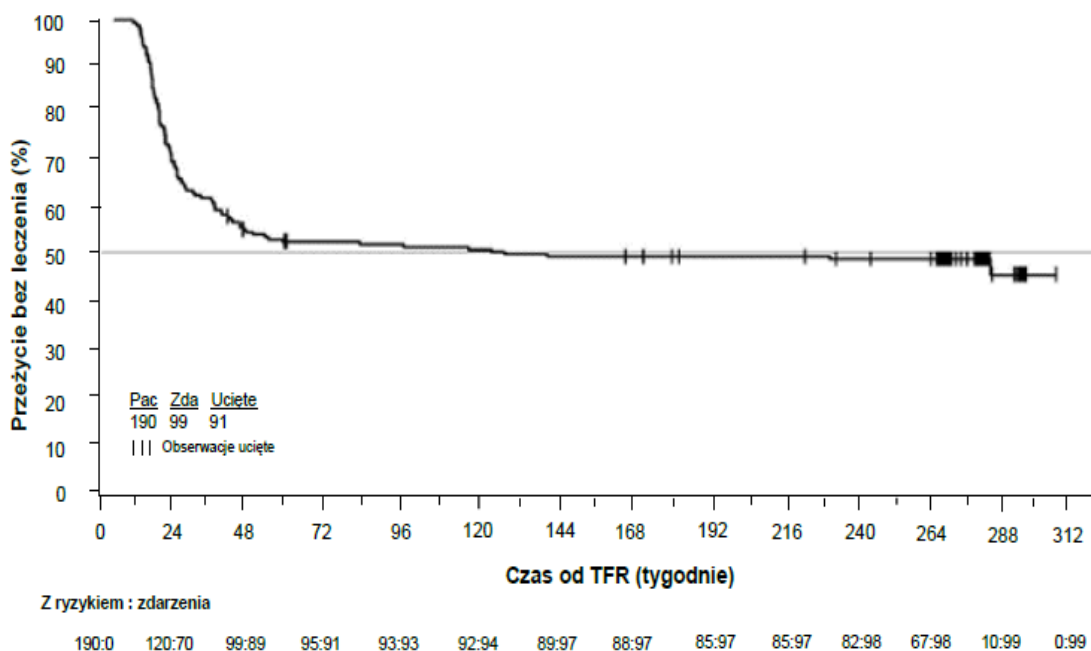
[1] Jeden pacjent nie utracił MMR do tygodnia 48., ale zakończył fazę TFR.

[2] U 2 pacjentów badanie PCR nie było dostępne w tygodniu 264., dlatego ich odpowiedź nie została uwzględniona w analizie danych zebranych do tygodnia 264.

Czas, do którego 50% wszystkich ponownie leczonych pacjentów odzyskało MMR i MR4,5 wyniósł odpowiednio 7 i 12,9 tygodnia. Skumulowany odsetek MMR odzyskanej po 24 tygodniach

od wznowienia leczenia wyniósł 97,8% (89/91 pacjentów), a MR4,5 odzyskanej po 48 tygodniach wyniósł 91,2% (83/91 pacjentów). Estymator Kaplana-Meiera mediany przeżycia bez leczenia (TFS) wyniósł 120,1 tygodnia (95% CI: 36,9; niemożliwy do oszacowania [NE]) (Rycina 4); u 91 ze 190 pacjentów (47,9%) nie wystąpiło zdarzenie TFS.

Rysunek 4 Estymator Kaplana-Meiera dla przeżycia w okresie bez leczenia po rozpoczęciu TFR (pełna analizowana grupa)



Zakończenie leczenia u dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną podczas leczenia nilotynibem następującym po wcześniejszym leczeniu imatynibem

W otwartym badaniu z jedną grupą leczenia 163 dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej przyjmujących inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) przez ≥ 3 lata (imatynib jako początkowe leczenie TKI przez ponad 4 tygodnie bez udokumentowanej MR4,5 w trakcie leczenia imatynibem w momencie zmiany leczenia na nilotynib, następnie zmienili leczenie na nilotynib podawany przez co najmniej dwa lata) i którzy uzyskali MR4,5 w trakcie leczenia nilotynibem mierzoną przy użyciu testu MolecularMD MRDx BCR-ABL byli włączeni do badania, aby kontynuować leczenie nilotynibem przez kolejne 52 tygodnie (faza konsolidacji nilotynibu). 126 ze 163 pacjentów (77,3%) weszło do fazy TFR po uzyskaniu trwałej głębokiej odpowiedzi molekularnej w fazie konsolidacji, definiowanej według następującego kryterium:

- 4 ostatnie kwartalne oceny (wykonywane co 12 tygodni) wykazały brak potwierdzonej utraty MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS) w ciągu jednego roku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów bez potwierdzonej utraty MR4,0 lub utraty MMR w ciągu 48 tygodni po zakończeniu leczenia.

Tabela 12 Remisja bez leczenia po terapii nilotynibem po wcześniejszej terapii imatynibem

Pacjenci, którzy weszli do fazy TFR	126	
tygodnie po rozpoczęciu fazy TFR	48 tygodni	264 tygodnie
pacjenci pozostający z odpowiedzią MMR, bez potwierdzonej utraty MR4,0 i bez wznowienia leczenia nilotynibem	73 (57,9%, [95% CI: 48,8; 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% CI: 34,1; 52,0])

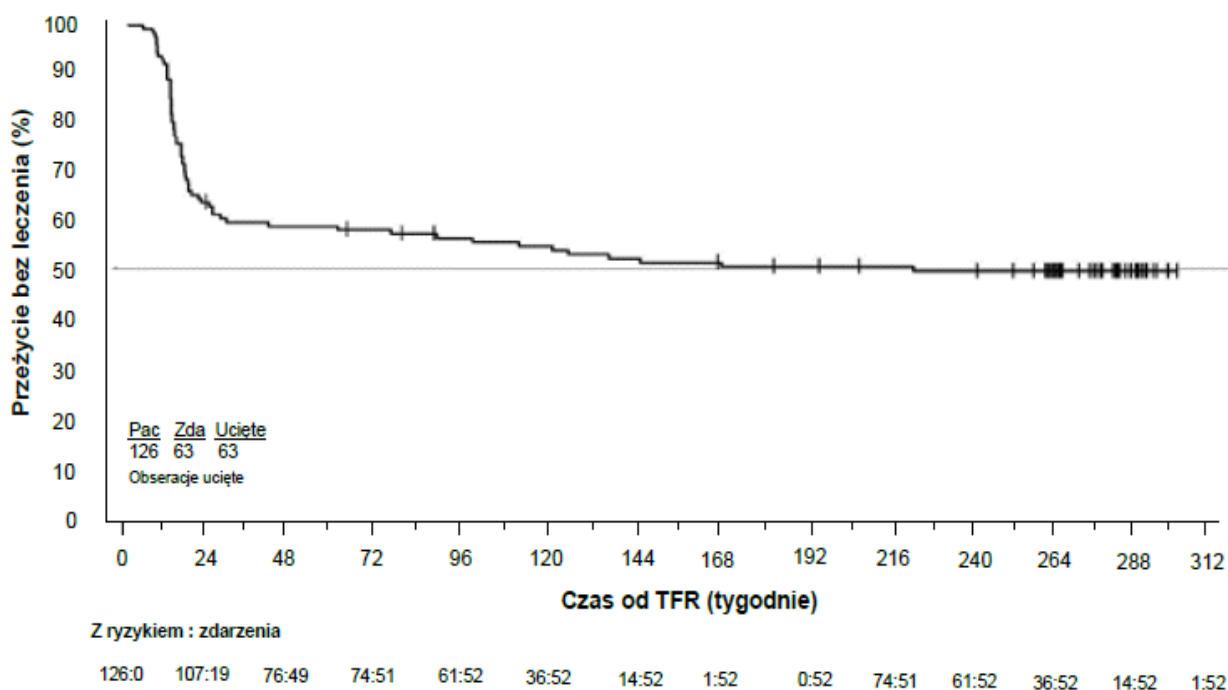
Pacjenci, którzy zakończyli fazę TFR	53	74 [1]
z powodu potwierdzonej utraty MR4,0 lub utraty MMR	53 (42,1%)	61 (82,4%)
z innych przyczyn	0	13
Pacjenci, którzy wznowili leczenie po utracie MMR lub potwierdzonej utracie MR4,0	51	59
odzyskanie MR4,0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
odzyskanie MR4,5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] u dwóch pacjentów MMR występowała (badanie PCR) po 264 tygodniach, ale później zakończyli udział w badaniu i nie wykonywano u nich dalszych badań PCR.

Metodą Kaplana-Meiera oszacowano medianę czasu trwania leczenia nilotynibem, aby odzyskać MR4,0 i MR4,5, i wyniosła ona odpowiednio 11,1 tygodnia (95% CI: 8,1; 12,1) i 13,1 tygodni (95% CI: 12,0; 15,9). Skumulowany odsetek MR4 i MR4,5 odzyskanych do tygodnia 48 po wznowieniu leczenia wynosił odpowiednio 94,9% (56/59 pacjentów) i 91,5% (54/59 pacjentów).

Estymator Kaplana-Meiera dotyczący mediany TFS wyniósł 224 tygodnie (95% CI: 39,9; NE) (Rycina 5); u 63 ze 126 pacjentów (50,0%) nie wystąpiło zdarzenie TFS.

Rysunek 5 Estymator Kaplana-Meiera przeżycia w okresie bez leczenia po rozpoczęciu TFR (pełna analizowana grupa)



Dzieci i młodzież

W głównym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z zastosowaniem nilotynibu łącznie 58 pacjentów w wieku od 2 do <18 lat (25 pacjentów z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie przewlekłej i 33 pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej oporną na leczenie imatynibem/dazatynibem lub z nietolerancją leczenia imatynibem) otrzymywało leczenie nilotynibem w dawce 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, w zaokrągleniu do najbliższej dawki będącej wielokrotnością 50 mg (nie przekraczając maksymalnej pojedynczej dawki wynoszącej 400 mg). Tabela 13 zawiera najważniejsze dane z badania.

Tabela 13 Podsumowanie danych z głównego badania przeprowadzonego z udziałem dzieci i młodzieży z leczeniem nilotynibem

	Nowo rozpoznana CML Ph+ w fazie przewlekłej (n=25)	CML Ph+ w fazie przewlekłej z opornością lub nietolerancją (n=33)
Mediana czasu stosowania leczenia w miesiącach, (zakres)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Mediana (zakres) rzeczywistej intensywności dawkowania (mg/m ² pc. na dobę)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Względna intensywność dawkowania (%) w porównaniu z zaplanowaną dawką wynoszącą 230 mg/m ² pc. dwa razy na dobę Mediana (zakres) Liczba pacjentów z >90%	82,0 (32-102) 12 (48,0%)	95,0 (43-107) 19 (57,6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) po 12 cyklach, (95% CI)	60%, (38,7; 78,9)	48,5%, (30,8; 66,5)
MMR do cyklu 12, (95% CI)	64,0%, (42,5; 82,0)	57,6%, (39,2; 74,5)
MMR do cyklu 66, (95% CI)	76,0%, (54,9; 90,6)	60,6%, (42,1; 77,1)
Mediana czasu do MMR w miesięcach (95% CI)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Liczba pacjentów (%), którzy osiągnęli MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) do cyklu 66	14 (56,0%)	9 (27,3%)
Liczba pacjentów (%), którzy osiągnęli MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) do cyklu 66	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Potwierdzona utrata MMR wśród pacjentów, którzy osiągnęli MMR	3 z 19	Żaden z 20
Mutacja występująca podczas stosowania leczenia	Brak	Brak
Progresja choroby podczas stosowania leczenia	1 pacjent czasowo spełniał kryteria technicznej definicji progresji do AP/BC *	U 1 pacjenta wystąpiła progresja do AP/BC po 10,1 miesiąca stosowania leczenia
Przeżycie całkowite Liczba zdarzeń Zgon podczas leczenia Zgon podczas obserwacji pod kątem przeżycia	0 3 (12%) Niemożliwy do oszacowania	0 1 (3%) Niemożliwy do oszacowania

* jeden pacjent czasowo spełniał kryteria technicznej definicji progresji do AP/BC (z powodu zwiększonej liczby bazofilów), po jednym miesiącu od rozpoczęcia leczenia nilotynibem (z czasowym przerwaniem leczenia na 13 dni w trakcie pierwszego cyklu). Pacjent pozostał w badaniu, występująca u niego choroba powróciła do fazy przewlekłej i osiągnął CHR oraz CCyR po 6 cyklach leczenia nilotynibem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie nilotynibu osiągane jest po 3 godzinach od podania doustnego. Wchłanianie nilotynibu po podaniu doustnym wyniosło ok. 30%. Bezwzględna dostępność biologiczna nilotynibu nie została określona. W porównaniu z roztworem doustnym (pH od 1,2 do 1,3), względna dostępność biologiczna nilotynibu w postaci kapsułki wynosi około 50%. Gdy lek podawano z pokarmem zdrowym ochotnikom, stężenie maksymalne C_{maks} i pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy od czasu (AUC) były większe o odpowiednio 112% i 82% w porównaniu do podawania nilotynibu na czczo. Podawanie nilotynibu 30 minut lub 2 godziny po posiłku zwiększało dostępność biologiczną nilotynibu o odpowiednio 29% lub 15% (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5). Wchłanianie nilotynibu (względna biodostępność) może zmniejszyć się odpowiednio o około 48% i 22% u pacjentów po zabiegu całkowitego lub częściowego wycięcia żołądka.

Dystrybucja

Współczynnik stężenia nilotynibu w krwi pełnej do stężenia w osoczu wynosi 0,71. Wiązanie z białkami osocza, ustalone na podstawie doświadczeń *in vitro*, wynosi około 98%.

Metabolizm

Zidentyfikowano dwa główne szlaki metaboliczne u zdrowych ochotników – utlenianie i hydroksylacja. Nilotynib jest główną substancją znajdującą się w surowicy. Żaden z metabolitów nie przyczynia się istotnie do zwiększenia aktywności farmakologicznej nilotynibu. Nilotynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 z niewielkim udziałem CYP2C8.

Eliminacja

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki nilotynibu znakowanej radioaktywnie, ponad 90% dawki było wydalone w ciągu 7 dni, głównie z kałem (94% dawki). Lek w postaci niezmienionej stanowił 69% dawki.

Okres półtrwania w fazie eliminacji, oszacowany na podstawie danych farmakokinetycznych po podaniu dawek wielokrotnych i dawkowaniu raz na dobę, wyniósł około 17 godzin. Zmienność właściwości farmakokinetycznych nilotynibu między pacjentami była umiarkowana do dużej.

Liniowość lub nieliniowość

Narażenie na nilotynib w stanie stacjonarnym zależało od dawki, z mniejszym niż proporcjonalny do dawki wzrostem narażenia ogólnoustrojowego po podaniu dawek większych niż 400 mg raz na dobę. Dobowe narażenie ogólnoustrojowe na nilotynib, podawany w dawce 400 mg dwa razy na dobę, było o 35% większe w stanie stacjonarnym niż podczas podawania w dawce 800 mg raz na dobę.

Ogólnoustrojowe narażenie (AUC) na nilotynib w stanie stacjonarnym przy dawkowaniu 400 mg dwa razy na dobę było o około 13,4% większe niż po podaniu dawek 300 mg dwa razy na dobę. Średnie minimalne i maksymalne stężenia nilotynibu w ciągu 12 miesięcy były o około 15,7% i 14,8% większe po podaniu dawki 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dawką 300 mg dwa razy na dobę. Nie obserwowano istotnego zwiększenia narażenia na nilotynib, gdy dawkę zwiększono z 400 mg podawanych dwa razy na dobę do 600 mg podawanych dwa razy na dobę.

Stan stacjonarny był zwykle osiągany do 8. dnia leczenia. Zwiększenie narażenia na nilotynib w surowicy pomiędzy pierwszą dawką a stanem stacjonarnym było około 2-krotne podczas podawania jednorazowej dobowej dawki i 3,8-krotne podczas podawania dawki dwa razy na dobę.

Pacjenci z trudnościami w połykaniu, w tym dzieci i młodzież, które nie są w stanie połknąć kapsułek twardych, powinni stosować **inne produkty lecznicze zawierające nilotynib** zamiast produktu leczniczego Nilotinib STADA.

Dzieci i młodzież

Po podawaniu nilotynibu dzieciom i młodzieży w dawce 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 50 mg (nie przekraczając maksymalnej dawki pojedynczej 400 mg), narażenie na nilotynib w stanie stacjonarnym i klirens nilotynibu okazały się podobne (mieściły się w zakresie 2-krotności) jak u pacjentów dorosłych leczonych dawką 400 mg dwa razy na dobę. Farmakokinetyczna ekspozycja na nilotynib po podaniu dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych wydawała się porównywalna pomiędzy dziećmi w wieku od 2 lat do <10 lat, a dziećmi i młodzieżą w wieku od ≥10 lat do <18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania nad nilotynibem, dotyczące bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na reprodukcję, fototoksyczności oraz rakotwórczości (u szczurów i myszy).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa

Nilotynib nie wykazywał działania na ośrodkowy układ nerwowy i czynność oddechową. Badania *in vitro* dotyczące bezpieczeństwa stosowania nilotynibu dla serca, wykazały przedkliniczny zwiastun wydłużenia odstępu QT, spowodowany blokiem kanału potasowego hERG i wydłużeniem czasu trwania potencjału czynnościowego w sercach królików. Nie zaobserwowano zmian w badaniu EKG u psów i małp leczonych przez okres do 39 tygodni ani w specjalnym badaniu telemetrycznym psów.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu nilotynibu, trwające do 4 tygodni u psów i do 9 miesięcy u małp *cynomolgus*, wykazały, że nilotynib najsilniej toksycznie działa na wątrobę. Stwierdzono zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej i zmiany histopatologiczne (przede wszystkim rozrost lub przerost komórek sinusoidalnych i komórek Kupffera, rozrost w obrębie przewodów żółciowych i włóknienie okołowrotne). Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych były na ogół w pełni przemijające i ustępowały po 4 tygodniach. Zmiany histopatologiczne były częściowo odwracalne. Narażenie na najmniejsze dawki, po których obserwowano działanie na wątrobę, było mniejsze niż narażenie u ludzi po podaniu dawki 800 mg na dobę. U myszy i szczurów leczonych przez okres do 26 tygodni zaobserwowano jedynie niewielkie zmiany w wątrobie. U szczurów, psów i małp obserwowano w większości przemijające zwiększenie stężenia cholesterolu.

Badania genotoksyczności

Badania genotoksyczności *in vitro* z zastosowaniem komórek bakteryjnych oraz badania *in vitro* i *in vivo* z zastosowaniem komórek ssaków z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej nie wykazały mutagennego działania nilotynibu.

Badania rakotwórczości

W 2-letnim badaniu rakotwórczego działania u szczurów, głównym narządem docelowym dla określenia zmian nienowotworowych była macica [rozstrzeń, rozszerzenie naczyń, rozrost komórek śródbłonna, zapalenie i (lub) rozrost nabłonka]. Nie stwierdzono dowodów na działanie rakotwórcze po podaniu nilotynibu w dawkach 5, 15 lub 40 mg/kg mc. na dobę. Narażenie (wyrażane wielkością AUC-pola pod krzywą) po podaniu największej dawki było około 2-3-krotnie większe niż dobowe narażenie w stanie stacjonarnym u ludzi (w odniesieniu do AUC) po podawaniu nilotynibu w dawce 800 mg na dobę.

W 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości na myszach Tg.rasH2, w którym nilotynib stosowano

w dawce 30, 100 i 300 mg/kg mc. na dobę stwierdzono występowanie brodawczaków/raków skóry po zastosowaniu dawki 300 mg/kg mc., stanowiącej około 30 do 40-krotność ekspozycji na lek u ludzi (obliczonej na podstawie AUC) po podaniu maksymalnej zatwierdzonej dawki 800 mg na dobę (podawanej jako 400 mg dwa razy na dobę). Największa dawka, po której nie wykrywano zmian nowotworowych skóry wyniosła 100 mg/kg mc./dobę, co stanowi około 10 do 20-krotności ekspozycji na lek u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zatwierdzonej dawki 800 mg na dobę (podawanej po 400 mg dwa razy na dobę). Głównymi docelowymi narządami dla zmian nienowotworowych były skóra (przerost naskórka), rosnące zęby (zwyrodnienie/zanik narządu szkliwotwórczego górnych siekaczy i zapalenie dziąsła/nabłonka zębottwórczego siekaczy) i grasicca (częstsze i (lub) bardziej nasilone zmniejszenie liczby limfocytów).

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i płód

Nilotynib nie wykazywał działania teratogenne, wykazywał natomiast działanie toksyczne na zarodek i płód, podczas stosowania dawek o toksycznym działaniu na samicę. Obserwowano zwiększoną częstość utraty zarodka po implantacji, zarówno w badaniu dotyczącym wpływu na płodność (podczas stosowania u samców i samic), jak i w badaniu nad działaniem toksycznym na zarodek (podczas stosowania u samic). Badania dotyczące toksycznego działania produktu na zarodek wykazały częstsze obumieranie zarodków i działanie na płód (głównie zmniejszenie masy płodu, przedwczesne zrośnięcie się kości twarzowych (szczeka, kość jarzmowa), zmiany w narządach i w szkielecie) u szczurów oraz częstszą resorpcję płodu i zmiany w szkielecie u królików. W badaniu nad pre- i postnatalnym rozwojem szczurów, narażenie samicy na działanie nilotynibu powodowało zmniejszenie masy ciała u nowonarodka, w powiązaniu ze zmianami parametrów rozwoju fizycznego, jak również zmniejszeniem wskaźników kojarzenia się w pary oraz płodności u potomstwa. U samic narażenie na nilotynib o takim stężeniu, że nie występowały działania niepożądane, było na ogół mniejsze niż narażenie występujące u ludzi po dawce 800 mg na dobę, lub takie samo.

U samców i samic szczurów nie zaobserwowano wpływu leku na liczbę lub ruchliwość plemników ani na płodność, po największej badanej dawce przekraczającej około 5-krotnie dawkę zalecaną dla ludzi.

Badania na młodych osobnikach zwierząt

W badaniu nad rozwojem młodych osobników, nilotynib podawano przez zgłębnik doustny młodym szczurom od pierwszego tygodnia po urodzeniu do chwili, gdy stały się one młodymi osobnikami dorosłymi (dzień 70 po urodzeniu) w dawkach 2, 6 i 20 mg/kg mc. na dobę. Oprócz standardowych parametrów badania, dokonano oceny poszczególnych etapów rozwojowych, wpływu na OUN, parzenie się i płodność. Na podstawie zmniejszenia masy ciała u osobników obu płci oraz opóźnionego oddzielania napletka u samców (co mogło mieć związek ze zmniejszeniem masy ciała), uznano, że największa dawka, po której nie obserwuje się objawów toksyczności (NOEL, ang. No-Observed-Effect-Level) u młodych szczurów, wynosi 6 mg/kg mc. na dobę. U młodych osobników nie obserwowano zwiększonej wrażliwości na nilotynib w stosunku do osobników dorosłych. Ponadto profil toksyczności u młodych szczurów był porównywalny do profilu toksyczności obserwowanego u osobników dorosłych.

Badania fototoksycznego działania leku

Wykazano, że nilotynib pochłania światło w zakresie UV-A i UV-B, dociera do skóry i wykazuje potencjał fototoksyczny *in vitro*. Nie zaobserwowano podobnego działania *in vivo*. Dlatego uważa się, że ryzyko działania fototoksycznego nilotynibu jest bardzo małe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nilotinib STADA, 50 mg, kapsułki, twarde

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Krospowidon typu A (E1202)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka kapsułki

Hypromeloza (E464)
Karagen (E407)
Chlorek potasu (E508)
Erytrozyna (E127)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Woda oczyszczona

Tusz do nadruku czarny

Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Wodorotlenek potasu (E525)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Nilotinib STADA, 150 mg, kapsułki, twarde

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Krospowidon typu A (E1202)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka kapsułki

Hypromeloza (E464)
Karagen (E407)
Chlorek potasu (E508)
Erytrozyna (E127)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Woda oczyszczona

Tusz do nadruku czarny

Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Wodorotlenek potasu (E525)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Nilotinib STADA, 200 mg, kapsułki, twarde

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Krospowidon typu A (E1202)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka kapsułki

Hypromeloza (E464)

Karagen (E407)

Chlorek potasu (E508)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Woda oczyszczona

Tusz do nadruku czarny

Szelak (E904)

Glikol propylenowy (E1520)

Wodorotlenek potasu (E525)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nilotinib STADA 50 mg, kapsułki twarde, pakowany w blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nilotinib STADA 150 mg i 200 mg, kapsułki twarde, pakowany w blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium oraz Nilotinib STADA 50 mg, 150 mg i 200 mg, kapsułki twarde, pakowany w blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium:
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Nilotinib STADA jest dostępny w następujących opakowaniach:

Nilotinib STADA, 50 mg, kapsułki, twarde

- Opakowania jednostkowe zawierające 40 kapsułek twardych i opakowania zbiorcze zawierające 120 (3 opakowania po 40) kapsułek twardych w blistrach z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium lub z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
- Opakowania jednostkowe zawierające 40 x 1 kapsułek twardych i opakowania zbiorcze zawierające 120 x 1 (3 opakowania po 40 x 1) kapsułek twardych w blistrach z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium lub perforowanych blistrach jednodawkowych z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Nilotinib STADA, 150 mg, kapsułki, twarde

- Opakowania jednostkowe zawierające 28, 40 kapsułek twardych oraz opakowania zbiorcze zawierające 112 (4 opakowania po 28), 120 (3 opakowania po 40) i 392 (14 opakowań po 28) kapsułek twardych w blistrach z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium lub z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
- Opakowania jednostkowe zawierające 28 x 1, 40 x 1 kapsułek twardych oraz opakowania zbiorcze zawierające 112 x 1 (4 opakowania po 28 x 1), 120 (3 opakowania po 40 x 1) i 392 (14 opakowań po 28 x 1) kapsułek twardych w blistrach z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium lub perforowanych blistrach jednodawkowych z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Nilotinib STADA, 200 mg, kapsułki, twarde

- Opakowania jednostkowe zawierające 28, 40 kapsułek twardych i opakowania zbiorcze zawierające 112 (4 opakowania po 28 sztuk), 120 (3 opakowania po 40 sztuk) i 392 (14 opakowań po 28 sztuk) kapsułek twardych w blisterach z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium lub z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
- Opakowania jednostkowe zawierające 28 x 1, 40 x 1 kapsułek twardych oraz opakowania zbiorcze zawierające 112 x 1 (4 opakowania po 28 x 1), 120 (3 opakowania po 40 x 1) i 392 (14 opakowań po 28 x 1) kapsułek twardych w perforowanych blisterach jednodawkowych z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium lub z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG,
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel,
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nilotinib STADA, 50 mg, kapsułki, twarde

Nilotinib STADA, 150 mg, kapsułki, twarde

Nilotinib STADA, 200 mg, kapsułki, twarde

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO