КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нилотиниб ФармДедикт 50 mg твърди капсули
Нилотиниб ФармДедикт 150 mg твърди капсули
Нилотиниб ФармДедикт 200 mg твърди капсули

Nilotinib PharmDedict 50 mg hard capsules
Nilotinib PharmDedict 150 mg hard capsules
Nilotinib PharmDedict 200 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20240229130131
Разрешение №
BG/MA/MP - 66237-39 / 08-08-2024
Одобрение № ...../.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Нилотиниб ФармДедикт 50 mg твърди капсули
Една твърда капсула съдържа 50 mg нилотиниб (като хидрохлорид дихидрат) / nilotinib (as hydrochloride dihydrate).

Помощно вещество с известно действие
Една твърда капсула съдържа 36,66 mg лактоза монохидрат.

Нилотиниб ФармДедикт 150 mg твърди капсули
Една твърда капсула съдържа 150 mg нилотиниб (като хидрохлорид дихидрат) / nilotinib (as hydrochloride dihydrate).

Помощно вещество с известно действие
Една твърда капсула съдържа 109,97 mg лактоза монохидрат.

Нилотиниб ФармДедикт 200 mg твърди капсули
Една твърда капсула съдържа 200 mg нилотиниб (като хидрохлорид дихидрат) / nilotinib (as hydrochloride dihydrate).

Помощно вещество с известно действие
Една твърда капсула съдържа 146,62 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Нилотиниб ФармДедикт 50 mg твърди капсули
Бял до жълтеникав прах в твърда HPMC капсула с червено непрозрачно капаче и светложълто непрозрачно тяло, размер 4, с черен хоризонтален надпис "50 mg" върху тялото.

Нилотиниб ФармДедикт 150 mg твърди капсули
Бял до жълтеникав прах в червени непрозрачни твърди HPMC капсули, размер 1, с черен хоризонтален надпис "150 mg" върху тялото.

Нилотиниб ФармДедикт 200 mg твърди капсули
Бял до жълтеникав прах в светложълти непрозрачни твърди HPMC капсули, размер 0 с черен хоризонтален надпис "200 mg" върху тялото.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Нилотиниб ФармДедикт е показан за лечение на:

- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филаделфийска хромозома, хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в хронична фаза;
- възрастни пациенти в хронична фаза и фаза на акселерация на ХМЛ, положителна за Филаделфийска хромозома, които са резистентни или не понасят добре предхождаща терапия, включваща иматиниб. Няма данни за ефикасност при пациенти с ХМЛ в бластна криза;
- педиатрични пациенти с положителна за Филаделфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза, които са резистентни или не понасят добре предхождаща терапия, включваща иматиниб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в диагностиката и лечението на пациенти с ХМЛ.

Дозировка
Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до възникването на неприемлива токсичност.

Ако се пропусне една доза, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, но трябва да приеме следващата доза според схемата на приложение.

Дозировка при възрастни пациенти с положителна за Филаделфийска хромозома ХМЛ
Препоръчваната доза е:

- 300 mg два пъти дневно при новодиагностицирани пациенти с ХМЛ в хронична фаза,
- 400 mg два пъти дневно при пациенти в хронична фаза или във фаза на акселерация на ХМЛ, които са резистентни към или не понасят добре предхождащата терапия.

Дозировка при педиатрични пациенти с положителна за Филаделфийска хромозома ХМЛ
Дозировката при педиатрични пациенти е индивидуална и се основава на телесната повърхност (mg/m^2). Препоръчителната доза нилотиниб е 230 mg/m^2 два пъти дневно, закръглени към най-близката доза кратна на 50 mg (до максимална единична доза 400 mg) (вж. Таблица 1). Може да се комбинират различни концентрации Нилотиниб ФармДедикт твърди капсули, за да се постигне желаната доза.

Липсва опит с лечението на педиатрични пациенти на възраст под 2 години. Липсват данни приноводиагностицирани педиатрични пациенти на възраст под 10 години и има ограничени даннипри педиатрични пациенти на възраст под 6 години, които са резистентни или с непоносимост към иматиниб.

Таблица 1 Схема на приложение на нилотиниб 230 mg/m^2 два пъти дневно при педиатрични пациенти

Телесна повърхност (ТП)	Доза в mg (два пъти дневно)
До 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

1,20 – 1,41 m^2	300 mg
1,42 – 1,63 m^2	350 mg
≥ 1,64 m^2	400 mg

Възрастни пациенти с положителна за Филаделфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза, които са лекувани с нилотиниб като терапия от първа линия и които са постигнали траен дълбок молекулярен отговор (MR4,5)

Преустановяване на лечението може да се обмисли при подходящи възрастни пациенти с положителна за Филаделфийска хромозома (Ph+) ХМЛ в хронична фаза, които са лекувани с нилотиниб 300 mg два пъти дневно в продължение на минимум 3 години, ако постигнатият дълбок молекулярен отговор е бил устойчив в продължение на минимум една година непосредствено преди преустановяване на лечението. Преустановяването на лечението с нилотиниб трябва да се осъществи от лекар с опит в лечението на пациенти с ХМЛ (вж. точки 4.4 и 5.1).

Подходящите пациенти, които преустановят лечението с нилотиниб, трябва да си изследват нивата на BCR-ABL транскрипти и да си правят пълна кръвна картина с диференциално броене всеки месец в продължение на една година, след това на всеки 6 седмици през втората година и на всеки 12 седмици след това. Проследяването на нивата на BCR-ABL транскриптите трябва да се осъществява с количествен диагностичен тест, валидиран да измерва нивата на молекулярния отговор по международна скала (International Scale - IS) с чувствителност поне MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% IS).

При пациентите, които загубят MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% IS), но не и MMR (MMR=BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% IS) по време на фазата без лечение, нивата на BCR-ABL транскриптите трябва да се проследяват на всеки 2 седмици, докато нивата на BCR-ABL се върнат обратно в интервала между MR4 и MR4,5. Пациентите, които поддържат нива на BCR-ABL между MMR и MR4 в продължение на минимум 4 последователни измервания, могат да се върнат към оригиналната схема за проследяване.

Пациентите, които изгубят постигнатия MMR, трябва да подновят лечението си в рамките на 4 седмици от момента, в който стане ясно, че е настъпила загуба на ремисията. Лечението с нилотиниб трябва да се поднови с доза 300 mg два пъти дневно или с намалена доза от 400 mg веднъж дневно, ако при пациента е имало понижаване на дозата преди преустановяване на лечението. При пациентите, които подновят лечението с нилотиниб, трябва да се проследяват нивата на BCR-ABL транскрипти всеки месец докато не се установи отново MMR и на всеки 12 седмици след това (вж. точка 4.4).

Възрастни пациенти с положителна за Филаделфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза, постигнали траен дълбок молекулярен отговор (MR4,5) с нилотиниб след предшестващо лечение с иматиниб

Преустановяване на лечението може да се обмисли при избрани възрастни пациенти с положителна за Филаделфийска хромозома (Ph+) ХМЛ в хронична фаза, които са лекувани с нилотиниб в продължение на минимум 3 години, ако постигнатият дълбок молекулярен отговор е бил устойчив в продължение на минимум една година, непосредствено преди преустановяване на лечението. Преустановяването на лечението с нилотиниб трябва да се осъществи от лекар с опит в лечението на пациенти с ХМЛ (вж. точки 4.4 и 5.1).

Подходящите пациенти, които преустановят лечението с нилотиниб, трябва да си изследват нивата на BCR-ABL транскрипти и да си правят пълна кръвна картина с диференциално броене всеки месец в продължение на една година, след това на всеки 6 седмици през втората година и на всеки 12 седмици след това. Проследяването на нивата на BCR-ABL транскриптите трябва да се осъществява с количествен диагностичен тест, валидиран да измерва нивата на молекулярнияотговор по международна скала (International Scale - IS) с чувствителност поне MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% IS).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Пациентите с потвърдена загуба на MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% IS) по време на фазата без лечение (две последователни измервания в интервал от поне 4 седмици, показващи загуба на MR4) или загуба на голям молекулярен отговор (MMR=BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% IS) трябва да подновят лечението си в рамките на 4 седмици от момента, в който стане ясно, че е настъпила загуба на ремисията. Лечението с нилотиниб трябва да се поднови с доза 300 mg или 400 mg два пъти дневно. При пациентите, които подновят лечението с нилотиниб, трябва да се проследяват нивата на BCR-ABL транскрипти всеки месец докато не се установи отново предишния голям молекулярен отговор или MR4 и на всеки 12 седмици след това (вж. точка 4.4).

Коригиране или модифициране на дозата

Може да е необходимо лечението с Нилотиниб ФармДедикт временно да се преустанови и/или дозата да се намали поради хематологична токсичност (неутропения, тромбоцитопения), която не е свързана с подлежащата левкемия (вж. Таблица 2).

Таблица 2 Коригиране на дозата при неутропения и тромбоцитопения

Възрастни пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза при 300 mg два пъти дневно и ХМЛ в хронична фаза при пациенти, резистентни или с непоносимост към иматиниб при 400 mg два пъти дневно	АБН* < 1,0 x 10^9/l и/или тромбоцитен брой < 50 x 10^9/l	1. Лечението с нилотиниб трябва да се преустанови и да се проследява кръвната картина. 2. Лечението трябва да се възобнови в рамките на 2 седмици с предишната доза, ако АБН > 1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити > 50 x 10^9/l. 3. В случай, че броят на кръвните клетки продължава да е нисък, може да се наложи намаляване на дозата на 400 mg веднъж дневно.
ХМЛ във фаза на акселерация при възрастни пациенти, резистентни или с непоносимост към иматиниб при 400 mg два пъти дневно	АБН* < 0,5 x 10^9/l и/или тромбоцитен брой < 10 x 10^9/l	1. Лечението с нилотиниб трябва да се преустанови и да се проследява кръвната картина. 2. Лечението трябва да се възобнови в рамките на 2 седмици с предишната доза, ако АБН > 1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити > 20 x 10^9/l. 3. В случай, че броят на кръвните клетки продължава да е нисък, може да се наложи намаляване на дозата на 400 mg веднъж дневно.
Педиатрични пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза при 230 mg/m^2 два пъти дневно и с ХМЛ в хронична фаза с резистентност или непоносимост към иматиниб при 230 mg/m^2 два пъти дневно	АБН* < 1,0 x 10^9/l и/или тромбоцитен брой < 50 x 10^9/l	1. Лечението с нилотиниб трябва да се преустанови и да се проследява кръвната картина. 2. Лечението трябва да се възобнови в рамките на 2 седмици с предишната доза, ако АБН > 1,5 x 10^9/l и/или тромбоцити > 75 x 10^9/l. 3. В случай, че броят на кръвните клетки продължава да е нисък, може да се наложи намаляване на дозата на 230 mg/m^2 веднъж дневно. 4. Ако възникне събитие след намаляване на дозата, трябва да се

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

		обмисли преустановяване на лечението.

*АБН = абсолютен брой неутрофили

При настъпване на клинично значима умерена или тежка нехематологична токсичност, приложението трябва да се преустанови, а пациентите да бъдат наблюдавани и съответно лекувани. Ако предишната схема на приложение е била 300 mg два пъти дневно при възрастни пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, или 400 mg два пъти дневно при възрастни пациенти, резистентни или с непоносимост към иматиниб в хронична фаза или във фаза на акселерация, или 230 mg/m^2 два пъти дневно при педиатрични пациенти, приложениетоможе да се възобнови в доза 400 mg веднъж дневно при възрастните пациенти и 230 mg/m^2 веднъж дневно при педиатричните пациенти, след отзвучаване на токсичните явления. Ако предишната схема на приложение е била 400 mg веднъж дневно при възрастни пациенти или 230 mg/m^2 веднъж дневно при педиатрични пациенти, лечението трябва да се преустанови. Ако е подходящо от клинична гледна точка, трябва да се обмисли повторно увеличаване на дозата до началната доза 300 mg два пъти дневно при възрастните пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза или до 400 mg два пъти дневно при възрастните пациенти с ХМЛ в хронична фаза или във фаза на акселерация, резистентни или с непоносимост към иматиниб или до 230 mg/m^2 два пъти дневно при педиатричните пациенти.

Покачване на серумната липаза: При покачване на серумната липаза Степен 3-4 дозите при възрастни пациенти трябва да се намалят до 400 mg веднъж дневно или да се прекъсне приема. При педиатрични пациенти лечението трябва да се прекъсне до обратно развитие на събитието до Степен ≤ 1. След това, ако предишната схема на приложение е била 230 mg/m^2 два пъти дневно, лечението може да се възобнови в доза 230 mg/m^2 веднъж дневно. Ако предишната схема на приложение е била 230 mg/m^2 веднъж дневно, лечението трябва да се прекрати. Стойностите на серумната липаза трябва да се изследват всеки месец или според клиничните показания (вж. точка 4.4).

Повишен билирубин и чернодробни трансаминази: При покачване на билирубина и на чернодробните трансаминази Степен 3-4, дозите при възрастни пациенти трябва да се намалят до 400 mg веднъж дневно или да се прекъсне приема. При покачване на билирубина Степен ≥ 2 или на чернодробните трансаминази Степен ≥ 3 при педиатрични пациенти, лечението трябва да се прекъсне до възстановяване на стойностите до Степен ≤ 1. След това, ако предишната схема на приложение е била 230 mg/m^2 два пъти дневно, лечението може да се възобнови в доза 230 mg/m^2 веднъж дневно. Ако предишната схема на приложение е била 230 mg/m^2 веднъж дневно и възстановяването до Степен ≤ 1 отнеме повече от 28 дни, лечението трябва да се прекрати. Стойностите на билирубина и чернодробните трансаминази трябва да се изследват всеки месец или според клиничните показания.

Специални популации

Старческа възраст
Приблизително 12% от участниците в проучване Фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза и приблизително 30% от участниците в проучване Фаза II при пациенти с ХМЛ в хронична фаза или във фаза на акселерация, резистентни или с непоносимост към

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

иматиниб, са били на/над 65-годишна възраст. Не се установяват съществени различия по отношение на безопасността и ефикасността при пациенти на възраст ≥ 65 години в сравнение с пациенти на възраст от 18 до 65 години.

Бъбречно увреждане
Не са провеждани клинични проучвания при пациенти с нарушена бъбречна функция.
Тъй като нилотиниб и неговите метаболити не се екскретират през бъбреците, при пациентите сбъбречно увреждане не се очаква намаляване на тоталния телесен клирънс.

Чернодробно увреждане
Увреждането на черния дроб повлиява умерено фармакокинетиката на нилотиниб. Не се смята за необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Независимо от това, пациентите с чернодробно увреждане трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж.точка 4.4).

Сърдечни нарушения
От клиничните проучвания са изключвани пациентите с неконтролирани или значими сърдечнизаболявания (напр. скорошен инфаркт на миокарда, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна ангина пекторис или клинично значима брадикардия).
Необходимо е повишено внимание припациенти със съответните сърдечни заболявания (вж. точка 4.4)

Съобщава се за повишаване на нивото на общия серумен холестерол при лечение с нилотиниб (вж. точка 4.4). Необходимо е да се определи липидния профил преди започване на лечението с нилотиниб, след което да се оцени на 3-ия и 6-ия месец след започване на терапията и поне веднъж годишно при продължителна терапия.

Съобщава се за повишаване на нивото на кръвната захар при лечение с нилотиниб (вж. точка 4.4). Оценка на нивата на кръвната захар трябва да се направи преди започване на лечението с нилотиниб и да се проследи по време на лечението.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на нилотиниб при педиатрични пациенти с положителна за Филаделфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза на възраст от 2 до под 18 години (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2) са установени. Липсва опит при педиатрични пациенти на възраст под 2 години или педиатрични пациенти с положителна за Филаделфийска хромозома ХМЛ във фаза на акселерация или бластна криза. Липсват данни при новодиагностицирани педиатрични пациенти на възраст под 10 години и има ограничени данни при педиатрични пациенти на възраст под 6 години, които са резистентни или с непоносимост към иматиниб.

Начин на приложение

Нилотиниб ФармДедикт трябва да се приема два пъти дневно през интервал от приблизително 12 часа и не трябва да се приема с храна. Твърдите капсули трябва да се поглъщат цели с вода. Не трябва дасе приема храна 2 часа преди приема на дозата и поне един час след това.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

Лечението с нилотиниб се свързва с (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria степен 3 и4) тромбоцитопения, неутропения и анемия. Изявата е по-често при пациенти с ХМЛ, резистентни или с непоносимост към иматиниб и особено при пациенти с ХМЛ във фаза на акселерация. Изследване на пълна кръвна картина трябва да се провежда на всеки две седмици

през първите 2 месеца, а след това всеки месец, или както е клинично показано. Миелосупресията като цяло е била обратима и обикновено е била овладявана с временно преустановяване на лечението с Нилотиниб ФармДедикт или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Удължаване на QT интервала

Доказано е, че нилотиниб удължава по зависим от концентрацията начин сърдечната камерна реполяризация, определена чрез QT интервала на ЕКГ с повърхностни отвеждания при възрастни и педиатрични пациенти.

В проучване Фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, приемащи 300 mg нилотиниб два пъти дневно, промяната в средния, осреднен по време QTcF интервал в стационарно състояние спрямо изходния е 6 msec. Няма пациенти с QTcF > 480 msec. Не са наблюдавани епизоди на torsade de pointes.

В проучване Фаза II при пациенти с ХМЛ в хронична фаза и във фаза на акселерация, приемащи 400 mg нилотиниб два пъти дневно, резистентни или с непоносимост към иматиниб, промяната в средния, осреднен по време QTcF интервал спрямо изходния в стационарно състояние е съответно 5 и 8 msec. QTcF > 500 msec се наблюдава при < 1% от тези пациенти. В клинични проучвания не са наблюдавани епизоди на Torsade de Pointes.

При проучване със здрави доброволци с експозиция, която е сравнима с експозициите наблюдавани при пациенти, осреднената по време, средна, плацебо-извадена промяна в QTcF, спрямо изходната стойност е 7 msec (CI ± 4 msec). Никой от изследваните няма QTcF > 450 msec. В допълнение, в хода на провеждане на проучването не са наблюдавани клинично значими аритмии. В частност, не са наблюдавани епизоди на Torsade de Pointes (преходни или продължителни).

Значимо удължаване на QT интервала може да настъпи, когато нилотиниб се приема неправилно със силни инхибитори на CYP3A4 и/или лекарствени продукти с известен потенциал да удължават QT интервала, и/или с храна (вж. точка 4.5). Наличието на хипокалиемия и хипомагнезиемия може допълнително да засили този ефект. Удължаването на QT интервала може да изложи пациентите на риск от летален изход.

Нилотиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат или които са със значителен риск от развитие на удължаване на QTc, като такива:

- с вроден удължен QT интервал;
- с неконтролирани или значими сърдечни заболявания като скорошен инфаркт на миокарда, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна ангина пекторис или клинично значима брадикардия;
- приемащи антиаритмични лекарства или други вещества, които водят до удължаване на QT.

Препоръчва се строго проследяване на ефекта върху QTc интервала и регистриране на изходно ЕКГ, преди започване на лечението с нилотиниб и както е клинично показано. Хипокалиемията или хипомагнезиемията трябва да бъдат коригирани преди приложението на нилотиниб и да се проследяват периодично след това.

Внезапна смърт

Има съобщения за нечести случаи (0,1 до 1%) на внезапна смърт при пациенти с ХМЛ в хронична фаза или във фаза на акселерация, резистентни или с непоносимост към иматиниб, с предшестваща анамнеза за сърдечно заболяване или значими рискови фактори за развитие на сърдечно заболяване. Към основното злокачествено заболяване често пъти са налице и придружаващи заболявания, както и други съпътстващи лекарствени продукти. Нарушенията в камерната реполяризация също могат да бъдат допринасящ фактор. В рамките на проучване Фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза не са съобщавани случаи на внезапна сърдечна смърт.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Задръжка на течности и оток

По време на проучване Фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ са наблюдавани нечести случаи (0,1 до 1%) на тежка форма на свързана с приема на лекарството задръжка на течности като плеврален излив, белодробен оток и перикарден излив. Подобни събития са наблюдавани и при постмаркетинговите съобщения. Неочакваното, бързо наддаване на тегло трябва да бъде внимателно изследвано. Ако се появят признаци на тежка задръжка на течности по време на лечението с нилотиниб, етиологията трябва да се изясни и при пациентите да се проведе съответно лечение (вж. точка 4.2 за указания за повлияване на нехематологична токсичност).

Сърдечно-съдови събития

Случаи на сърдечно-съдови събития са съобщавани в хода на рандомизирано проучване Фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ и са били наблюдавани при постмаркетинговите съобщения. В клиничното проучване, при средна продължителност на терапията от 60,5 месеца, сърдечно-съдовите събития от Степен 3-4 включват периферна артериална оклузивна болест (1,4% и 1,1%, съответно при 300 mg и 400 mg нилотиниб два пъти дневно), исхемична болест на сърцето (2,2% и 6,1%, съответно при 300 mg и 400 mg нилотиниб два пъти дневно) и исхемични мозъчносъдови събития (1,1% и 2,2%, съответно при 300 mg и 400 mg нилотиниб два пъти дневно). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако внезапно почувстват признаци или симптоми на сърдечно-съдови събития. Сърдечно-съдовият статус на пациентите трябва да бъде оценен, а сърдечно-съдовите рискови фактори да бъдат проследени и активно повлияни по време на лечението с нилотиниб, съгласно стандартните ръководства. Трябва да се предпише съответната терапия за повлияване на сърдечно-съдовите рискови фактори (вж. точка 4.2 за указания за повлияване на нехематологична токсичност).

Реактивация на хепатит В

Наблюдавана е реактивация на хепатит В при пациенти, които са хронични носители на този вирус, след като приемат BCR-ABL тирозинкиназни инхибитори. Някои случаи са завършили с остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или летален изход.

Преди да започнат лечение с нилотиниб, пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция. Преди да започнат лечение, пациентите с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване) и пациенти, които са положителни за HBV инфекция по време на лечение, трябва бъдат консултирани със специалисти в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с нилотиниб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след края на лечението (вж. точка 4.8).

Специално проследяване на възрастни пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза, които са постигнали траен дълбок молекулярен отговор

Възможност за преустановяване на лечението

Избрани пациенти, при които е потвърдено, че експресират характерните BCR-ABL транскрипти, e13a2/b2a2 или e14a2/b3a2, могат да се имат предвид за преустановяване на лечението. Пациентите трябва да имат характерните BCR-ABL транскрипти, за да е възможно количествено определяне на BCR-ABL, оценка на дълбочината на молекулярния отговор и определяне на възможна загуба на молекулярна ремисия след преустановяване на лечението с нилотиниб.

Проследяване на пациенти, които са преустановили лечението

Необходимо е да се извършва често проследяване на нивата на BCR-ABL транскриптите при пациентите, избрани да преустановят лечението, чрез количествен диагностичен тест, валидиран да измерва нивата на молекулярния отговор с чувствителност поне MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% IS). Нивата на BCR-ABL транскриптите трябва да бъдат

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

определяни преди и по време на преустановяване на лечението (вж. точки 4.2 и 5.1).

Загубата на голям молекулярен отговор (MMR=BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% IS) при пациенти с ХМЛ, които са получавали нилотиниб като първа или втора линия терапия, или потвърдената загуба на MR4 (две последователни измервания в интервал от поне 4 седмици, показващи загуба на MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% IS)) при пациенти с ХМЛ, които са получавали нилотиниб като втора линия терапия, ще доведат до подновяване на лечението в рамките на 4 седмици от момента, в който се разбере, че е настъпила загуба на ремисията. По време на фазата без лечение може да настъпи рецидив на молекулярно ниво, като все още липсват данни за дългосрочния резултат. Поради тази причина е особено важно често да се проследяват нивата на BCR-ABL транскриптите и пълната кръвна картина с диференциално броене, за да се установи възможната загуба на ремисия (вж. точка 4.2). Пациентите, които не успяват да постигнат MMR след три месеца подновено лечение, трябва да бъдат изследвани за мутация в домейна на BCR-ABL киназата.

Лабораторни изследвания и проследяване

Липиди в кръвта
В проучване Фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ, 1,1% от пациентите, лекувани с нилотиниб 400 mg два пъти дневно показват повишение на общия холестерол от Степен 3-4; в групата, приемаща нилотиниб 300 mg два пъти дневно, обаче, не се наблюдава повишение на холестерола от Степен 3-4 (вж. точка 4.8). Препоръчва се, да се определи липидния профил, преди започване на лечението с нилотиниб, след което да се направи оценка на 3-ия и 6-ия месец, след започване на терапията и да се проследява поне веднъж годишно при продължителна терапия (вж. точка 4.2). Ако е необходимо прилагането на HMG-CoA редуктазен инхибитор (липидопонижаващо средство), моля прегледайте точка 4.5, преди да започнете лечението, тъй като определени HMG-CoA редуктазни инхибитори се метаболизират също от CYP3A4 ензимната система.

Кръвна захар
В проучване Фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ, 6,9% и 7,2% от пациентите, лекувани съответно с нилотиниб 400 mg и нилотиниб 300 mg два пъти дневно, показват повишение на кръвната захар от Степен 3-4. Препоръчва се нивата на кръвната захар да бъдат оценени преди започване на лечението с нилотиниб и проследени по време на лечението, както е клинично показано (вж. точка 4.2). Ако резултатите от тестовете дават основания за провеждането на терапия, лекарите трябва да следват локалните стандартни практики и ръководства за лечение.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Трябва да се избягва приложението на нилотиниб с лекарства, които са мощни инхибитори на CYP3A4 (включващи, но не ограничени до кетоконазол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир). В случай че лечението с някое от тези лекарствени средства е наложително, се препоръчва, ако е възможно терапията с нилотиниб да бъде преустановена (вж. точка 4.5). При положение, че не е възможно временно да се преустанови лечението, е необходимо стриктно проследяване на пациента за удължаване на QT интервала (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2).

Съпътстващата употреба на нилотиниб с лекарствени продукти, които са мощни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и жълт кантарион) има вероятност да намали експозицията на нилотиниб в клинично значима степен. Ето защо, при пациенти получаващи нилотиниб, за съпътстващо лечение трябва да се подберат алтернативни лекарствени продукти с по-слаб потенциал за индукция на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Ефект на храната

Бионаличността на нилотиниб се увеличава от храната. Нилотиниб ФармДедикт не трябва да се приема с храна (вж. точки 4.2 и 4.5) и трябва да се приема 2 часа след хранене. Не трябва да се приема храна поне един час след приетата доза. Сокът от грейпфрут и други храни, за които

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

се знае, че инхибират CYP3A4 трябва да се избягват.

Чернодробно увреждане

Увреждането на черния дроб повлиява умерено фармакокинетиката на нилотиниб. Приложението на еднократна доза 200 mg нилотиниб води до повишаване на AUC с 35%, 35% и 19%, съответно при лица с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане, спрямо контролна група лица с нормална чернодробна функция. Предвидената C_{max} на нилотиниб в стационарно състояние показва повишение съответно с 29%, 18% и 22%. От клиничните проучвания са изключвани пациенти с аланин аминотрансфераза (АлАТ) и/или аспартат аминотрансфераза (АсАТ) > 2,5 (или > 5, ако е свързано със заболяване) пъти над горната граница на нормата и/или общ билирубин > 1,5 пъти над горната граница на нормата.
Метаболизмът на нилотиниб е основно чернодробен. Следователно, при пациентите с чернодробно увреждане може да има повишена експозиция на нилотиниб и трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Серумна липаза

Наблюдавано е покачване на стойностите на серумната липаза. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит. В случай че, повишаването на серумната липаза е съпроводено от коремни симптоми, лечението с нилотиниб трябва да се преустанови ида се предприемат необходимите диагностични мерки за изключване на панкреатит.

Тотална гастректомия

Бионаличността на нилотиниб може да бъде намалена при пациенти с тотална гастректомия (вж. точка 5.2). Трябва да се има предвид по-често клинично проследяване на такива пациенти.

Тумор-лизис синдром

Поради възможността за възникване на тумор-лизис синдром (ТЛС) се препоръчва коригиране на клинично значимата дехидратация и високите нива на пикочна киселина преди започване на лечението с нилотиниб (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Наблюдавани са лабораторни отклонения, характеризиращи се с леко до умерено транзиторно повишаване на аминотрансферазите и общия билирубин, с по-висока честота при деца отколкото при възрастни, показващи повишен риск от хепатотоксичност в педиатричната популация (вж. точка 4.8). Чернодробната функция (стойности на билирубина и чернодробните трансаминази) трябва да се проследява всеки месец или както е клинично показано. Повишаването на билирубина и чернодробните трансаминази трябва да се овладява като временно се спре лечението с нилотиниб, намали се дозата и/или лечението с нилотиниб се прекрати (вж. точка 4.2). В проучване при педиатричната популация с ХМЛ се съобщава за забавяне на растежа при пациенти, лекувани с нилотиниб (вж. точка 4.8). Препоръчва се стриктно проследяване на растежа при педиатрични пациенти на лечение с нилотиниб.

Помощни вещества

Лактоза: Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Нилотиниб може да се прилага в комбинация с хематопоетични растежни фактори като еритропоетин или гранулоцит-колонистимулиращ фактор (G-CSF), ако има клинични показания. Може да се прилага и с хидроксиурея или анагрелид ако е клинично показано.

Нилотиниб основно се метаболизира в черния дроб, като се очаква, че CYP3A4 допринася в най-голяма степен за окислителния метаболизъм. Нилотиниб е също така субстрат на ефлуксната помпа за редица лекарства, Р-гликопротеин (P-gp). Ето защо, абсорбцията и

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

последващото елиминиране на системно абсорбирания нилотиниб могат да се повлияят от вещества, които повлияват CYP3A4 и/или P-gp.

Вещества, които могат да повишат серумните концентрации на нилотиниб

Съпътстващото приложение на нилотиниб и иматиниб (субстрат и модератор на P-gp и CYP3A4) има слаб инхибиторен ефект върху CYP3A4 и/или P-gp. AUC на иматиниб се е повишила с 18% до 39%, а AUC на нилотиниб се е повишила с 18% до 40%. Малко вероятно е описаните промени да са важни от клинична гледна точка.

При здрави лица експозицията на нилотиниб се увеличава 3-пъти, когато се прилага едновременно с мощния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол. Ето защо, съпътстващото лечение с мощни инхибитори на CYP3A4, включващи кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин трябва да се избягва (вж. точка 4.4). Повишена експозиция на нилотиниб може също да се очаква и при умерени инхибитори на CYP3A4. Трябва да се обмисли съпътстващо приложение с алтернативни лекарствени продукти, които нямат или имат минимално инхибиращо действие върху CYP3A4.

Вещества, които могат да понижат серумната концентрация на нилотиниб

Рифампицин, мощен индуктор на CYP3A4, понижава C_{max} на нилотиниб с 64% и води до намаляване на AUC на нилотиниб с 80%. Рифампицин и нилотиниб не трябва да се прилагат едновременно.

Съпътстващото приложение на други лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и жълт кантарион) също така има вероятност да понижи експозицията на нилотиниб в клинично значима степен. При пациенти, при които е показана употребата на индуктори на CYP3A4, е необходимо да се изберат алтернативни средства с по-малък потенциал за ензимна индукция.

Разтворимостта на нилотиниб зависи от pH и е по-ниска при по-високо pH. При здрави лица, приемащи есомепразол 40 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни, се наблюдава значимо повишаване на стомашното pH, докато абсорбцията на нилотиниб е само умерено понижена (27% понижение на C_{max} и 34% понижение на $AUC_{0-\infty}$). Нилотиниб може да се използва едновременно с есомепразол или други инхибитори на протонната помпа при нужда.

В проучване при здрави лица не е наблюдавана значима промяна във фармакокинетиката на нилотиниб, когато единична доза нилотиниб от 400 mg е приложена 10 часа след и 2 часа преди фамотидин. Следователно, когато е необходима едновременна употреба с H2 блокери, те могат да се прилагат приблизително 10 часа преди и приблизително 2 часа след приема на нилотиниб.

В същото проучване, приложението на антиациди (алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид/симетикон) 2 часа преди или след единична доза нилотиниб от 400 mg, също не повлиява фармакокинетиката на нилотиниб. Следователно, ако е необходимо, антиацидите могат да бъдат прилагани приблизително 2 часа преди или приблизително 2 часа след приема на нилотиниб.

Вещества, чиято системна концентрация може да бъде променена от нилотиниб

In vitro нилотиниб е относително силен инхибитор на CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и UGT1A1, с най-ниска стойност на Ki за CYP2C9 (Ki=0,13 microM).

В проучване за лекарствени взаимодействия, приложението на еднократна доза нилотиниб 800 mg при здрави доброволци, приемащи варфарин 25 mg, който е чувствителен субстрат на CYP2C9, не води до някакви промени във фармакокинетичните показатели на варфарин или във фармакодинамиката на варфарин, измерена чрез протромбиновото време (PT) или международното нормализирано съотношение (INR). Липсват данни относно ефектите в стационарно състояние. Проучването дава основание да се смята, че при дози на варфарин до 25 mg е малко вероятно да има значими лекарствени взаимодействия между варфарин и

нилотиниб. Поради липсата на данни относно ефектите в стационарно състояние се препоръчваконтролиране на фармакодинамичните показатели на варфарин (INR или PT) след започване налечение с нилотиниб (поне през първите 2 седмици).

При пациенти с ХМЛ, нилотиниб, приложен в доза от 400 mg два пъти дневно в продължение на 12 дни, повишава системната експозиция (AUC и C_{max}) на приетия перорално мидазолам (субстрат на CYP3A4) съответно с 2,6 пъти и 2,0 пъти. Нилотиниб е умерен инхибитор на CYP3A4. В резултат на това, системната експозиция и на други лекарствени продукти, които семетаболизират предимно от CYP3A4 (напр. определени HMG-CoA редуктазни инхибитори) може да бъде повишена, когато се прилагат едновременно с нилотиниб. Може да се наложи съответно мониториране и коригиране на дозата при лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс (включително, но не само алфентанил, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, фентанил, сиролимус и такролимус), когато се прилагат едновременно с нилотиниб.

Комбинацията на нилотиниб с тези статини, които се елиминират главно чрез CYP3A4, може да увеличи потенциала за статин-индуцирана миопатия, включително рабдомиолиза.

Антиаритмични лекарствени продукти и други вещества, които могат да удължат QT интервала

Нилотиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат или при коитоможе да настъпи удължаване на QT интервала, в това число пациенти, които приемат антиаритмични лекарствени продукти като амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол или други лекарствени продукти, които могат да доведат до удължаване на QT интервала като хлорохин, халофантрин, кларитромицин, халоперидол, метадон и моксифлоксацин (вж. точка 4.4).

Взаимодействие с храни

Абсорбцията и бионаличността на нилотиниб се увеличават, когато се приема с храна, което води до по-висока серумна концентрация (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2). Сокът от грейпфрут и другите храни, за които се знае, че инхибират CYP3A4, трябва да се избягват.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечението с нилотиниб и в продължение на две седмици след приключване на лечението.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на нилотиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Нилотиниб не трябва да се използва при бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с нилотиниб. В случай на употреба по време на бременността, бременната жена трябва да бъде информирана за възможните рискове за плода.

Ако жена, която се лекува с нилотиниб планира бременност, при нея може да се обмисли преустановяване на лечението, въз основа на критериите за допустимост за преустановяване на лечението, описани в точки 4.2 и 4.4. Данните за наличие на бременност при пациенти докато са в ремисия без лечение (treatment-free remission - TFR) са ограничени. Ако се планува бременност по време на фазата на TFR, пациентът трябва да бъде информиран за потенциалната необходимост от подновяване на лечението с нилотиниб по време на бременността (вж. точки 4.2 и 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Кърмене

Не е известно дали нилотиниб се екскретира в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на нилотиниб в млякото (вж. точка 5.3). Тъй като не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата, жените не трябва да кърмят по време на лечението с нилотиниб и в продължение на 2 седмици след приема на последната доза.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват влияние върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нилотиниб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това се препоръчва пациентите, които имат замаяност, умора, зрителни нарушения или други нежелани реакции с възможно влияние върху способността за шофиране или безопасна работа с машини, да се въздържат от извършване на тези дейности, докато са налице тези нежелани реакции (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност се базира на сборни данни от 3 422 пациенти, лекувани с нилотиниб, в 13 клинични проучвания, при одобрените показания: възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филаделфийска хромозома, хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в хронична фаза (5 клинични проучвания с 2 414 пациенти), възрастни пациенти в хронична фаза и фаза на акселерация на ХМЛ, положителна за Филаделфийска хромозома, с резистентност или непоносимост към предхождаща терапия, включваща иматиниб (6 клинични проучвания с 939 пациенти) и педиатрични пациенти с положителна за Филаделфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза, които са резистентни или не понасят добре предхождаща терапия, включваща иматиниб (2 клинични проучвания с 69 пациенти). Тези сборни данни представят експозиция от 9 039,34 пациенто-години.

Профилът на безопасност на нилотиниб е подобен при всички показания.

Най-честите нежелани реакции (честота ≥ 15%) от сборните данни за безопасност са: обрив (26,4%), инфекция на горните дихателни пътища (включително фарингит, назофарингит, ринит) (24,8%), главоболие (21,9%), хипербилирубинемия (включително повишен билирубин в кръвта) (18,6%), артралгия (15,8%), умора (15,4%), гадене (16,8%), пруритус (16,7%) и тромбоцитопения (16,4%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции от клинични проучвания и постмаркетингови съобщения (Таблица 3), са изброени по системо-органен клас и честота по MedDRA. Честотата е определена като са използвани следните категории: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3 Нежелани лекарствени реакции

Инфекции и инфестации	
Много чести:	Инфекция на горните дихателни пътища (включително фарингит, назофарингит, ринит)
Чести:	Фоликулит, бронхит, кандидоза (включително орална кандидоза), пневмония, гастроентерит, инфекция на пикочните пътища

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нечести:	Херпес вирусна инфекция, анален абсцес, кандидоза (инфекция с кандида), фурункул, сепсис, подкожен абсцес, тинеа педис
Редки:	Реактивация на хепатит В
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Нечести:	Кожен папилом
Редки:	Орален папилом, парапротеинемия
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, тромбоцитопения
Чести:	Левкопения, левкоцитоза, неутропения, тромбоцитемия
Нечести:	Еозинофилия, фебрилна неутропения, лимфопения, панцитопения
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	
Много чести:	Забавяне на растежа
Чести:	Хипотиреоидизъм
Нечести:	Хипертиреоидизъм
Редки:	Вторичен хиперпаратиреоидизъм, тиреоидит
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести:	Електролитен дисбаланс (включително хипомагнезиемия, хиперкалиемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипокалциемия, хиперкалциемия, хиперфосфатемия), захарен диабет, хипергликемия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хипертриглицеридемия, понижен апетит, подагра, хиперурикемия, хипофосфатемия (включително понижение на фосфора в кръвта)
Нечести:	Дехидратация, повишен апетит, дислипидемия, хипогликемия
Редки:	Нарушен апетит, тумор-лизис синдром
Психични нарушения	
Чести:	Депресия, безсъние, тревожност
Нечести:	Амнезия, объркаост, дезориентация
Редки:	Дисфория
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие
Чести:	Замаяност, хипоестезия, парестезии, мигрена
Нечести:	Мозъчносъдов инцидент, вътречерепни/мозъчни кръвоизливи, исхемичен инсулт, транзиторни исхемични атаки, мозъчен инфаркт, загуба на съзнание (включително синкоп), тремор, нарушено внимание, хиперестезия, дизестезия, летаргия, периферна невропатия, синдром на неспокойните крака, лицева парализа
Редки:	Стеноза на базиларната артерия, мозъчен оток, неврит на зрителния нерв
Нарушения на очите	
Чести:	Конюнктивит, сухо око (включително ксерофталмия), дразнене на очите, хиперемия (склерална, конюнктивална, очна), замъгляване на зрението
Нечести:	Нарушение на зрението, конюнктивална хеморагия, намалена зрителна острота, оток на клепачите, блефарит, фотопсия, алергичен конюнктивит, диплопия, очен кръвоизлив, болка в окото, очен пруритус, подуване на очите, заболяване на очната повърхност, периорбитален оток, фотофобия
Редки:	Хориоретинопатия, едем на папилите
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Световъртеж, болка в ухото, тинитус
Нечести:	Нарушен слух (хипоакузия)

Сърдечни нарушения	
Чести:	Стенокардия, аритмии (включително атриовентрикуларен блок, предсърдно трептене, камерни екстрасистоли, тахикардия, предсърдно мъждене, брадикардия), палпитации, удължен QT интервал на електрокардиограмата, коронарна болест на сърцето
Нечести:	Миокарден инфаркт, шум на сърцето, перикарден излив, сърдечна недостатъчност, диастолна дисфункция, ляв бедрен блок, перикардит
Редки:	Цианоза, намалена фракция на изтласкване
С неизвестна честота:	Камерна дисфункция
Съдови нарушения	
Чести:	Хипертония, зачервяване, периферна артериална оклузивна болест
Нечести:	Хипертонични кризи, клаудикацио интермитенс, периферна артериална стеноза, хематом, артериосклероза, хипотония, тромбоза
Редки:	Хеморагичен шок
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести:	Кашлица
Чести:	Диспнея, диспнея при натоварване, епистаксис, орофарингеална болка
Нечести:	Белодробен оток, плеврален излив, интерстициална белодробна болест, плеврална болка, плеврит, дразнене на гърлото, дисфония, белодробна хипертония, хрипове
Редки:	Фаринго-ларингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Гадене, болка в горната част на корема, констипация, диария, повръщане
Чести:	Панкреатит, коремен дискомфорт, раздуване на корема, флатуленция, болка в корема, диспепсия, гастрит, гастроезофагеален рефлукс, хемороиди, стоматит
Нечести:	Гастроинтестинална хеморагия, мелена, улцерации в устата, езофагеална болка, сухота в устата, чувствителност на зъбите (хиперестезия на зъбите), дисгеузия, ентероколит, язва на стомаха, гингивит, хиатална херния, ректална хеморагия
Редки:	Перфорация на гастроинтестинална язва, хематемеза, езофагеална язва, улцерозен езофагит, ретроперитонеална хеморагия, субилеус
Хепато-билиарни нарушения	
Много чести:	Хипербилирубинемия (включително повишаване на билирубина в кръвта)
Чести:	Нарушена чернодробна функция
Нечести:	Хепатотоксичност, токсичен хепатит, жълтеница, холестаза, хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Обрив, пруритус, алопеция
Чести:	Нощно изпотяване, екзема, уртикария, хиперхидроза, контузии, акне, дерматит (включително алергичен, ексфолиативен и акнеиформен), суха кожа, еритем
Нечести:	Ексфолиативен обрив, лекарствена ерупция, кожна болка, екхимоза, подуване на лицето, образуване на мехури, дермални кисти, еритема нодозум, хиперкератоза, петехии, фоточувствителност, псориазис, промяна в цвета на кожата, белене на кожата, хиперпигментация на кожата, хипертрофия на кожата, язва върху кожата
Редки:	Еритема мултиформе, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, хиперплазия на мастните жлези, атрофия на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Миалгия, артралгия, болка в гърба, болка в крайниците
Чести:	Мускулно-скелетна болка в гръдния кош, мускулно-скелетна болка, болка във врата, мускулна слабост, мускулни спазми, болка в костите
Нечести:	Мускулно-скелетна скованост, оток на ставите, артрит, болка в хълбока

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Полакиурия, дизурия
Нечести:	Чести позиви за уриниране, никтурия, хроматурия, хематурия, бъбречна недостатъчност, инконтиненция на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	Еректилна дисфункция, менорагия
Нечести:	Болка в гърдите, гинекомастия, подуване на зърната
Редки:	Втвърдяване на гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора, пирексия
Чести:	Болка в гръдния кош (включително несвързана със сърцето болка в гръдния кош), болка, дискомфорт в областта на гърдите, неразположение, астения и периферен оток, втрисане, грипоподобно заболяване
Нечести:	Оток на лицето, ортостатични отоци, усещане за промяна на телесната температура (включително чувство за горещина, чувство за студ), локализиран оток
Редки:	Внезапна смърт
Изследвания	
Много чести:	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена липаза
Чести:	Понижен хемоглобин, повишена амилаза в кръвта, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишена креатинин фосфокиназа в кръвта, понижено тегло, повишено тегло, повишен креатинин, повишен общ холестерол
Нечести:	Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишена урея в кръвта, повишен неконюгиран билирубин в кръвта, повишен паратхормон в кръвта, повишени триглицериди в кръвта, понижени глобулини, повишен липопротеинов холестерол (включително с ниска и с висока плътност), повишен тропонин
Редки:	Понижена кръвна захар, понижен инсулин в кръвта, повишен инсулин в кръвта, понижен С-пептид

Забележка: Не всички нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при педиатрични проучвания.

Описание на избрани нежелани реакции

Внезапна смърт

Съобщава се за нечести случаи (0,1 до 1%) на внезапна смърт по време на клиничните проучвания с нилотиниб и/или програмите за състрадателна употреба при пациенти с ХМЛ в хронична фаза или във фаза на акселерация, резистентни или с непоносимост към иматиниб и предшестваща анамнеза за сърдечно заболяване или значими рискови фактори за развитие на сърдечно заболяване (вж. точка 4.4).

Реактивация на хепатит В

Съобщена е реактивация на хепатит В във връзка с BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ). В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или летален изход (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността на нилотиниб при педиатрични пациенти (на възраст от 2 до < 18 години) с положителна за Филаделфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза (n = 58) е изследвана в едно основно проучване за период от 60 месеца (вж. точка 5.1). При педиатричните пациенти честотата, вида и тежестта на наблюдаваните нежелани реакции като цяло съответстват на тези,наблюдавани при възрастните, с изключение на хипербилирубинемия/повишен билирубин в кръвта (Степен 3/4: 10,3%) и повишаване на трансаминазите (АсАТ Степен 3/4: 1,7%, АЛАТ

Степен 3/4: 12,1%), които се съобщават с по-висока честота, отколкото при възрастните пациенти. Нивата на билирубина и чернодробните трансаминази трябва да се проследяват по време на лечението (вж. точки 4.2 и 4.4).

Забавяне на растежа при педиатричната популация
В проучване, проведено при педиатричната популация с ХМЛ, с медиана на експозиция 51,9 месеца при новодиагностицирани пациенти и 59,9 месеца при пациенти с Ph+ ХМЛ-ХФ и с резистентност към иматиниб/дазатиниб или с непоносимост към иматиниб, се наблюдава забавяне на растежа (с пресичане на поне две основни персентилни линии от изходното ниво) при осем пациенти: при пет от тях (8,6%) има пресичане на две основни персентилни линии от изходното ниво, а при трима (5,2%) има пресичане на три основни персентилни линии от изходното ниво. За събития, свързани със забавяне на растежа, се съобщава при трима пациенти (5,2%). Препоръчва се стриктно проследяване на растежа при педиатрични пациенти на лечение с нилотиниб (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
тел.:+359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщава се за отделни случаи на умишлено предозиране с нилотиниб, при които неустановен брой твърди капсули нилотиниб са били погълнати в комбинация с алкохол или други лекарствени продукти. Наблюдаваните събития включват неутропения, повръщане и сънливост. Не се съобщава за ЕКГ промени или хепатотоксичност. Крайният изход при всички пациенти е бил благоприятен.
В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава и да се приложи подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, BCR-ABL тирозин киназни инхибитори, АТС код: L01EA03

Механизъм на действие

Нилотиниб е мощен инхибитор на ABL тирозинкиназната активност на BCR-ABL онкопротеина, както в клетъчни линии, така и в първично положителни за Филаделфийска хромозома левкемични клетки. Веществото се свързва с висок афинитет към АТР-свързващото място по такъв начин, че се явява мощен инхибитор на дивия тип BCR-ABL и поддържа активност срещу 32/33 иматиниб-резистентни мутантни форми на BCR-ABL. В резултат на тази биохимична активност, нилотиниб селективно инхибира пролиферацията и индуцира апоптоза в клетъчни линии и в първично положителни за Филаделфийска хромозома клетки от пациенти с ХМЛ. При миши модели на ХМЛ, нилотиниб, като самостоятелно средство, намалява туморното натоварване и удължава преживяемостта след перорално приложение.

Фармакодинамични ефекти

Нилотиниб има малък ефект или няма ефект срещу по-голяма част от другите изследвани протеинкинази, в това число Src, с изключение на PDGF, KIT и Ephrin рецепторните кинази,

които инхибира в концентрации, намиращи се в интервала постигнат след перорално приложение на терапевтични дози, препоръчвани за лечение на ХМЛ (вж. Таблица 4).

Таблица 4 Киназен профил на нилотиниб (фосфорилационна IC_{50} nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Клинична ефикасност

Клинични проучвания при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза

Проведено е отворено, многоцентрово, рандомизирано проучване Фаза III за определяне на ефикасността на нилотиниб спрямо иматиниб при 846 възрастни пациенти с потвърдена цитогенетично, новодиагностицирана, положителна за Филаделфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза. Пациентите са били включвани в рамките на шест месеца от поставянето на диагнозата и преди това не са приемали лечение, с изключение на хидроксиурея и/или анагрелид. Пациентите са рандомизирани 1:1:1 да приемат нилотиниб 300 mg два пъти дневно (n = 282), нилотиниб 400 mg два пъти дневно (n = 281) или иматиниб 400 mg веднъж дневно (n = 283). Рандомизацията е стратифицирана по отношение на риска по скалата на Sokal, определен при поставяне на диагнозата.

Изходните характеристики са били добре балансирани между трите терапевтични рамена. Медианата на възрастта е била 47 години в двете рамена на нилотиниб и 46 години в рамото на иматиниб, като 12,8%, 10,0% и 12,4% от пациентите са били на възраст ≥ 65 години, съответно в терапевтичните рамена на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно. Сред пациентите е имало малко повече мъже отколкото жени (56,0%, 62,3% и 55,8%, съответно в рамото на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 400 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно). Над 60% от пациентите са били от бялата раса, а 25% са били азиатци.

Първоначалната времева точка на анализ на данните е била планирана, когато всички 846 пациенти завършат 12 месечно лечение (или прекъснат по-рано). Допълнителните анализи се планират при завършването на 24, 36, 48, 60 и 72 месечно лечение (или при по-ранно прекъсване). Медианата на продължителност на лечението е била приблизително 70 месеца в терапевтичните групи на нилотиниб и 64 месеца в групата на иматиниб. Медианата на действителния интензитет на дозата е била 593 mg/ден за нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 772 mg/ден за нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 400 mg/ден за иматиниб еднократно дневно. Проучването продължава в момента.

Първичната крайна точка за ефикасност е била голям молекулярен отговор (MMR) на 12 месец. MMR се дефинира като съотношение BCR-ABL/ABL% ≤ 0,1% по международната скала (International scale- IS), измерено чрез RQ-PCR, което съответства на ≥ 3 log редукция на BCR-ABL транскриптите спрямо стандартизирано изходно ниво. Честотата на MMR на 12-ия месец е статистически значимо по-висока при нилотиниб 300 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно (44,3% спрямо 22,3%, p < 0,0001). Честотата на MMR на 12-ия месец е също така статистически значимо по-висока при нилотиниб 400 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно (42,7% спрямо 22,3%, p < 0,0001).

Честотата на MMR на 3, 6, 9 и 12 месец е била 8,9%, 33,0%, 43,3% и 44,3% при нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 5,0%, 29,5%, 38,1% и 42,7% при нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 0,7%, 12,0%, 18,0% и 22,3% при иматиниб 400 mg веднъж дневно.

Честотата на MMR на 12, 24, 36, 48, 60 и 72 месец е представена в Таблица 5.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Таблица 5 Честота на MMR

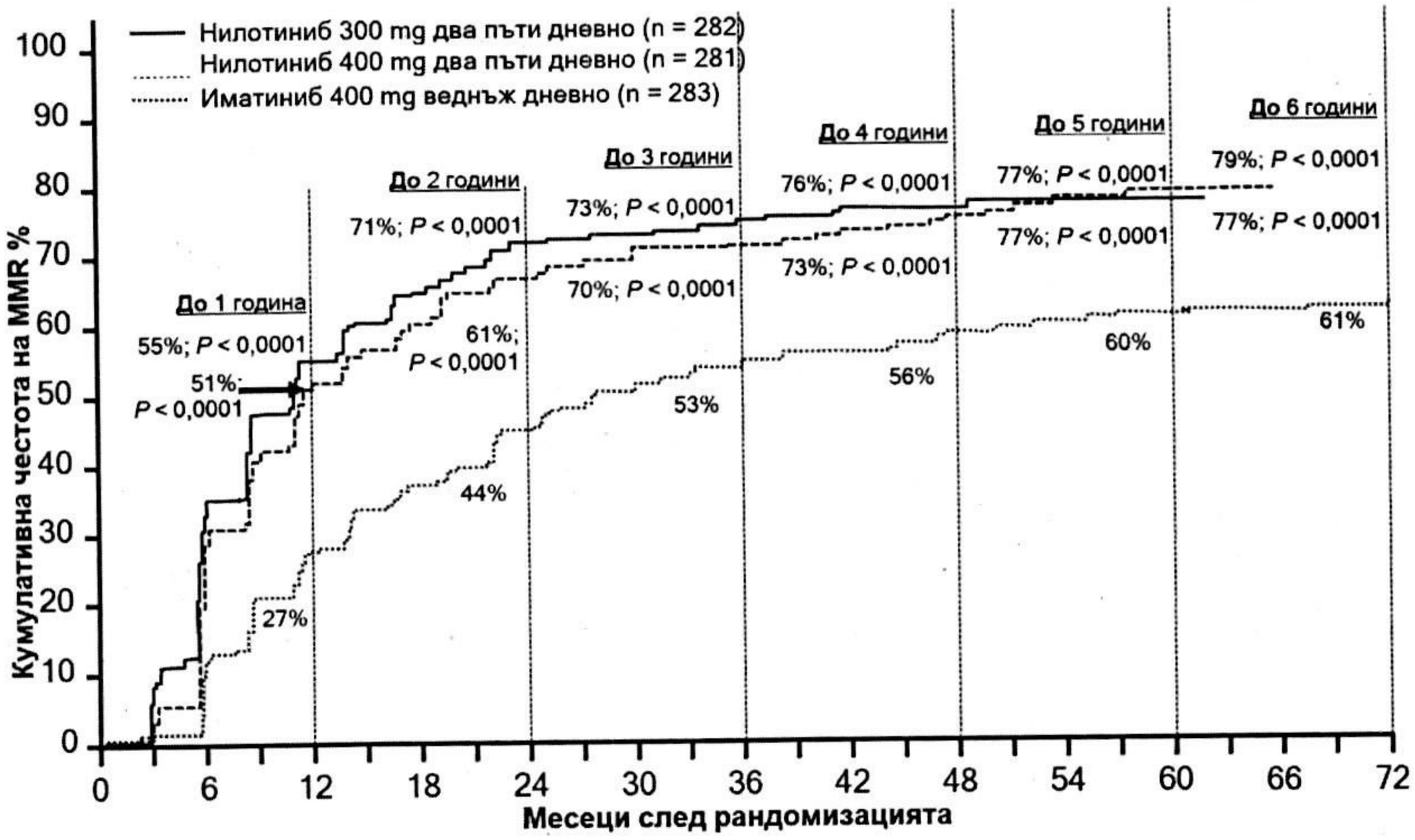
	Нилотиниб 300 mg два пъти дневно n=282 (%)	Нилотиниб 400 mg два пъти дневно n=281 (%)	Иматиниб 400 mg веднъж дневно n=283 (%)
MMR на 12-ия месец			
Отговор (95% CI)	44,3[1] (38,4; 50,3)	42,7[1] (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR на 24-ия месец			
Отговор (95% CI)	61,7[1] (55,8; 67,4)	59,1[1] (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR на 36-ия месец[2]			
Отговор (95% CI)	58,5[1] (52,5; 64,3)	57,3[1] (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR на 48-ия месец[3]			
Отговор (95% CI)	59,9[1] (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR на 60-ия месец[4]			
Отговор (95% CI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR на 72-ия месец[5]			
Отговор (95% CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

[1] P-стойност от Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) тест за честотата на отговор (спрямо иматиниб 400 mg) < 0,0001.
[2] Само пациентите, при които се наблюдава MMR в специфична времева точка, са били включени като повлияли се в съответната времева точка. Общо 199 (35,2%) от всички пациенти не са оценени за наличие на MMR на 36-ия месец (87 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно и 112 в групата на иматиниб), поради липсващи/с невъзможност за оценка PCR проби (n = 17), отчетени атипични транскрипти на изходно ниво (n = 7) или прекъсване на лечението преди времевата точка на 36-ия месец (n = 175).
[3] Само пациентите, при които се наблюдава MMR в специфична времева точка, са били включени като повлияли се в съответната времева точка. Общо 305 (36,1%) от всички пациенти не са оценени за наличие на MMR на 48-ия месец (98 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 88 в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 119 в групата на иматиниб), поради липсващи/с невъзможност за оценка PCR проби (n = 18), отчетени атипични транскрипти на изходно ниво (n = 8) или прекъсване на лечението преди времевата точка на 48-ия месец (n = 279).
[4] Само пациентите, при които се наблюдава MMR в специфична времева точка, са били включени като повлияли се в съответната времева точка. Общо 322 (38,1%) от всички пациенти не са оценени за наличие на MMR на 60-ия месец (99 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 93 в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 130 в групата на иматиниб) поради липсващи/с невъзможност за оценка PCR проби (n = 9), отчетени атипични транскрипти на изходно ниво (n = 8) или прекъсване на лечението преди времевата точка на 60-ия месец (n = 305).
[5] Само пациентите, при които се наблюдава MMR в конкретна времева точка, са били включени като повлияли се в съответната времева точка. Общо 395 (46,7%) от всички пациенти не са оценени за наличие на MMR на 72-ия месец (130 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 110 в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 155 в групата на иматиниб) поради липсващи/с невъзможност за оценка PCR проби (n = 25), отчетени атипични транскрипти на изходно ниво (n = 8) или прекъсване на лечението преди времевата точка на 72-ия месец (n = 362).

Честотата на достигане на MMR до определени времеви точки (което включва пациентите, постигнали MMR в или преди тези времеви точки, означавани като отговорили на лечението), са представени като кумулативна честота на MMR (вж. Фигура 1).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Фигура 1 Кумулативна честота на MMR



При всички рискови групи по Sokal, честотата на MMR във всички времеви точки остава постоянно по-висока във времето и при двете групи на нилотиниб, в сравнение с групата на иматиниб.

В ретроспективен анализ 91% (234/258) от пациентите на нилотиниб 300 mg два пъти дневно постигат ниво на BCR-ABL ≤ 10% на 3-ия месец от лечението спрямо 67% (176/264) от пациентите на иматиниб 400 mg веднъж дневно. Пациентите с ниво на BCR-ABL ≤ 10% на 3-ия месец от лечението показват по-висока обща преживяемост на 72-ия месец спрямо тези, които не постигат такъв молекулярен отговор (94,5% спрямо 77,1%, съответно [p = 0,0005]).

Анализ по Kaplan-Meier на времето до първия MMR показва, че вероятността за постигане на MMR в различни времеви точки е по-висока както при нилотиниб 300 mg два пъти дневно, такаи при нилотиниб 400 mg два пъти дневно, в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно (HR = 2,17 и стратифицирана log-rank p < 0,0001 между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно, HR = 1,88 и стратифицирана log-rank p < 0,0001 между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб 400 mg веднъж дневно).

Процентът на пациентите постигнали молекулярен отговор от ≤ 0,01% и ≤ 0,0032% по IS в различните времеви точки е представен в Таблица 6, също така процентът на пациентите постигнали молекулярен отговор от ≤ 0,01% и ≤ 0,0032% по IS в отделните времеви точки са представени и на Фигури 2 и 3. Молекулярен отговор от ≤ 0,01% и ≤ 0,0032% по IS, отговаря съответно на ≥ 4 log редукция и ≥ 4,5 log редукция, на BCR-ABL транскриптите от стандартизирана изходна стойност.

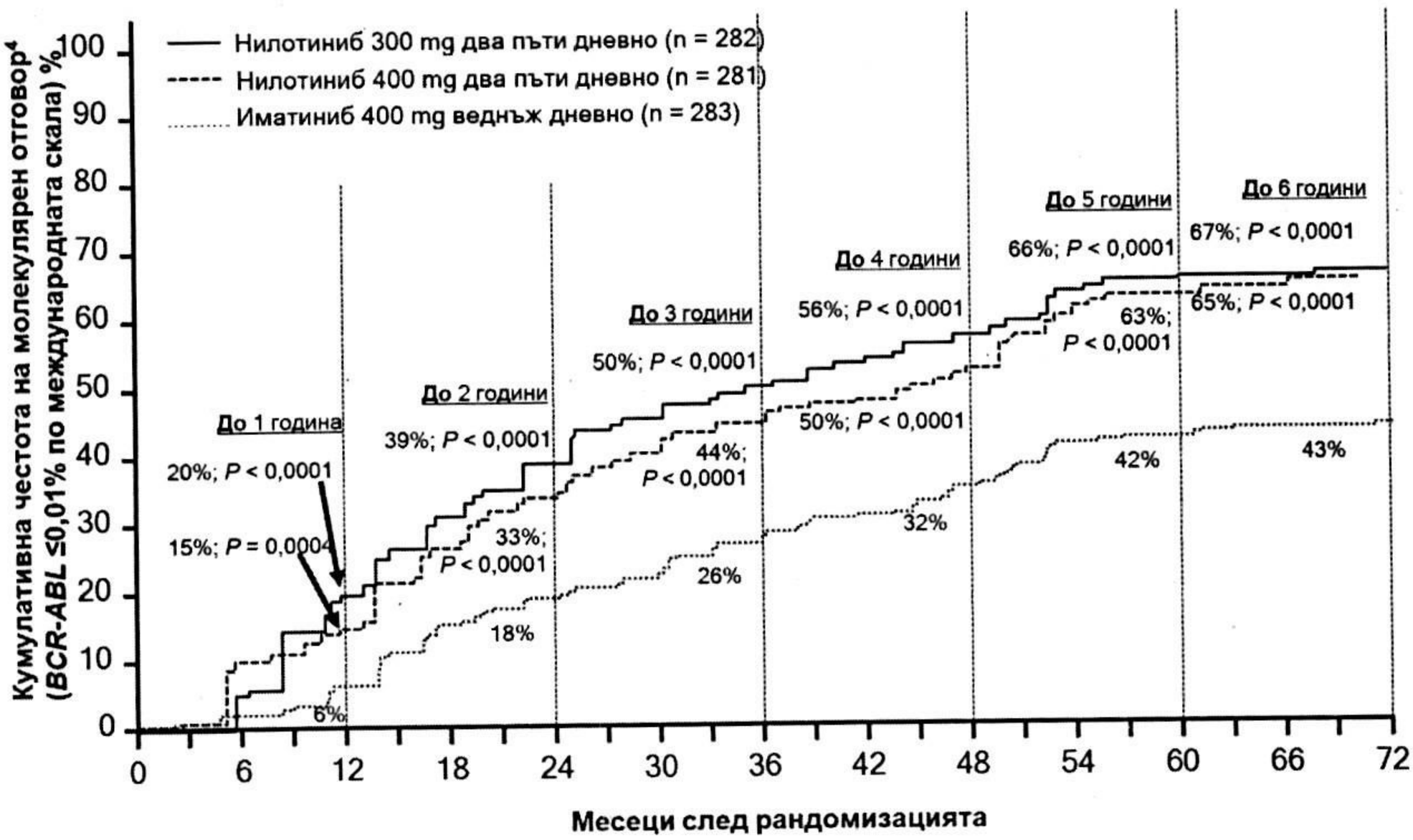
Таблица 6 Процент пациенти, постигнали молекулярен отговор от ≤ 0,01% (4 log редукция) и ≤ 0,0032% (4,5 log редукция)

	Нилотиниб 300 mg два пъти дневно n=282 (%)	Нилотиниб 400 mg два пъти дневно n=281 (%)	Иматиниб 400 mg веднъж дневно n=283 (%)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

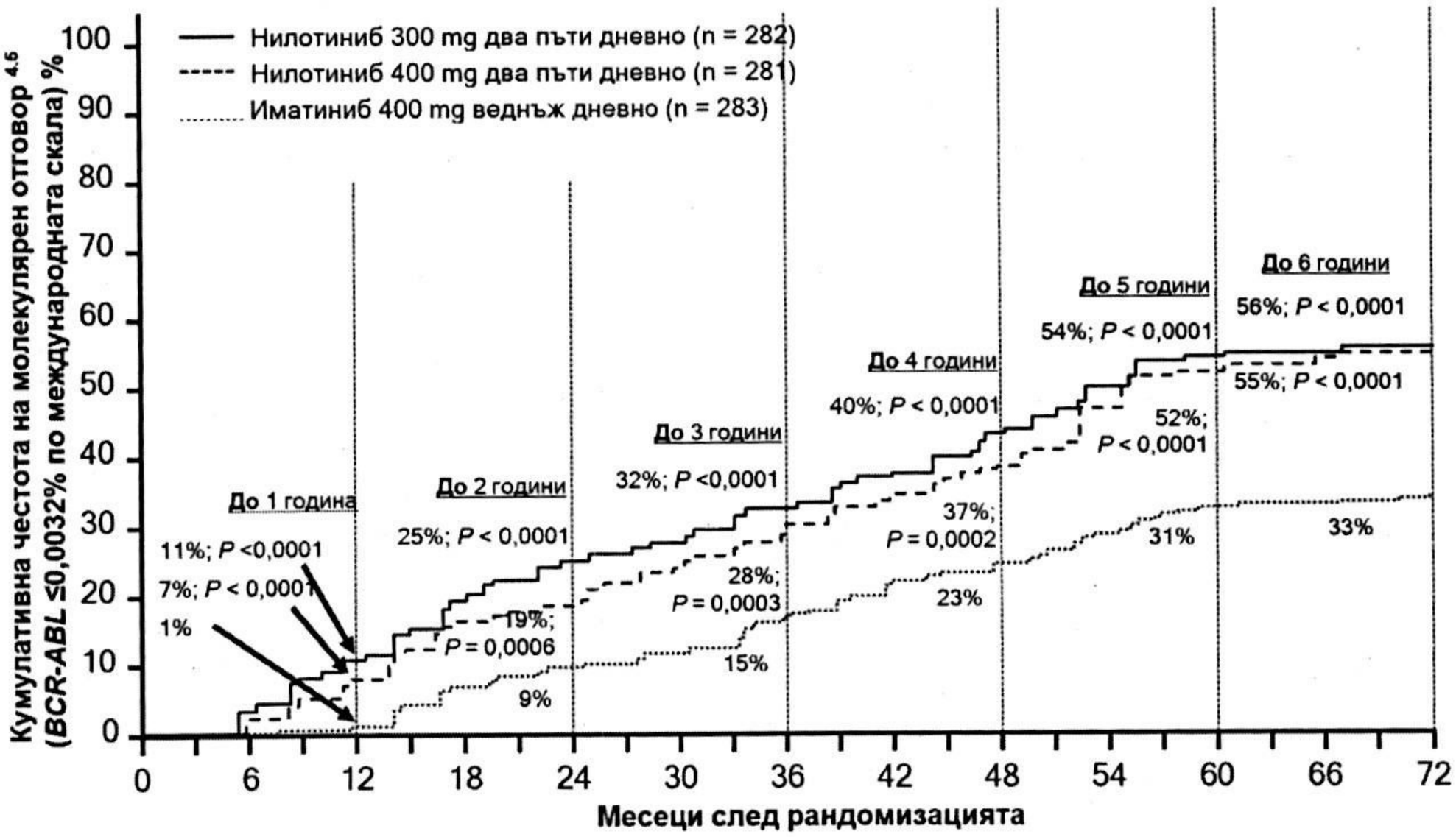
	≤0,01%	≤ 0,0032%	≤ 0,01%	≤ 0,0032%	≤ 0,01%	≤ 0,0032%
На 12-ти месец	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
На 24-ти месец	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
На 36-ти месец	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
На 48-ми месец	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
На 60-ти месец	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
На 72-ри месец	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Фигура 2 Кумулативна честота на молекулярен отговор от ≤ 0,01% (4 log редукция)



Фигура 3 Кумулативна честота на молекулярен отговор от ≤ 0,0032% (4,5 log редукция)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *



Въз основа на оценка по Kaplan-Meier относно продължителността на първия MMR, процентът на пациентите, запазили постигнатия отговор в продължение на 72 месеца е бил 92,5% (95% CI:88,6-96,4%) в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 92,2% (95% CI: 88,5-95,9%) в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 88,0% (95% CI: 83,0-93,1%) в групата на иматиниб 400 mg веднъж дневно.

Пълен цитогенетичен отговор (CCyR) се дефинира като 0% Ph+ метафазни пластинки в костниямозък при изследвани поне 20 метафазни пластинки. Най-голямата честота на CCyR до 12-ия месец (което включва пациентите, постигнали CCyR на или преди времевата точка на 12-ия месец, означавани като отговорили на лечението) е статистически значимо по-висока при нилотитиб 300 mg и 400 mg два пъти дневно в сравнение с иматиниб 400 mg веднъж дневно, виж Таблица 7.

Честотата на CCyR до 24 месец (включва пациентите постигнали CCyR на или преди времевата точка на 24-ия месец, означавани като отговорили на лечението) е била статистически по-висока в двете групи на нилотиниб – 300 mg два пъти дневно и 400 mg два пъти дневно, в сравнение с групата на иматиниб 400 mg еднократно дневно.

Таблица 7 Най-висока честота на CCyR

	Нилотиниб 300 mg два пъти дневно n=282 (%)	Нилотиниб 400 mg два пъти дневно n=281 (%)	Иматиниб 400 mg еднократно дневно n=283 (%)
До 12-ти месец			
Отговорили (95% CI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Неотговорили	19,9	22,1	35,0
p-стойност от CMH тест за честотата на отговор (спрямо иматиниб 400 mg еднократно дневно)	< 0,0001	0,0005	
До 24-ти месец			
Отговорили (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Неотговорили	13,1	15,3	23,0
p-стойност от CMH тест за честотата на отговор (спрямо иматиниб 400 mg еднократно дневно)	0,0018	0,0160	

Въз основа на оценка по Kaplan-Meier, процентът на пациентите, запазили отговора в продължение на 72 месеца сред пациентите, постигнали CCyR е бил 99,1% (95% CI: 97,9-100%)в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 98,7% (95% CI: 97,1-100%) в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 97,0% (95% CI: 94,7-99,4%) в групата на иматиниб 400 mgведнъж дневно.

Като прогресия до фаза на акселерация (ФА) или бластна криза (БК) по време на лечението се определя времето от датата на рандомизация до първата документирана прогресия на заболяването до фаза на акселерация, бластна криза или смърт, свързана с ХМЛ. В хода на лечението прогресия към фаза на акселерация или бластна криза се наблюдава при общо 17 пациенти: 2-ма пациенти на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 3 пациенти на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 12 пациенти на иматиниб 400 mg еднократно дневно. Изчисленият процент на пациентите, без прогресия на заболяването към фаза на акселерация или бластна криза, изчислен на 72-ри месец, е бил съответно 99,3%, 98,7% и 95,2% (HR = 0,1599 и стратифицирана log-rank p = 0,0059 между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб веднъж дневно, HR = 0,2457 и стратифицирана log-rank p = 0,0185 между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб веднъж дневно). След анализа на втората година не са съобщени нови случаи на прогресия към ФА/БК.

Включвайки клоналната еволюция като критерий за прогресия, общо 25 пациенти са прогресирали към фаза на акселерация или бластна криза до крайната дата за събиране на данни за анализа (3 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 5 в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 17 в групата на иматиниб 400 mg еднократно дневно). Изчисленият процент на пациентите без прогресия към фаза на акселерация или бластна криза, включителноклонална еволюция, определен на 72-ри месец е бил съответно 98,7%, 97,9% и 93,2% (HR = 0,1626 и стратифицирана log-rank p = 0,0009 между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб веднъж дневно, HR = 0,2848 и стратифицирана log-rank p = 0,0085 между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб веднъж дневно).

Общо 55 пациенти са починали по време на лечението или през периода на проследяването след прекъсване на лечението (21 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 11 в групатана нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 23 в групата на иматиниб 400 mg еднократно дневно). Двадесет и шест (26) от тези 55 смъртни случая са били свързани с ХМЛ (6 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 4 в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 16 в групата на иматиниб 400 mg еднократно дневно). Изчисленият процент пациенти, които са били живи на 72-ри месец е бил съответно 91,6%, 95,8% и 91,4% (HR = 0,8934 и стратифицирана log-rank p = 0,7085 между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб, HR = 0,4632 и стратифицирана log-rank p = 0,0314 между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб).

Вземайки предвид като събития само случаите на смърт свързана с ХМЛ, изчислената степен на обща преживяемост, определена на 72-ри месец е била съответно 97,7%, 98,5% и 93,9% (HR = 0,3694 и стратифицирана log-rank p = 0,0302 между нилотиниб 300 mg два пъти дневно и иматиниб, HR = 0,2433 и стратифицирана log-rank p = 0,0061 между нилотиниб 400 mg два пъти дневно и иматиниб).

<u>Клинични проучвания при пациенти с ХМЛ в хронична фаза или фаза на акселерация, резистентни или с непоносимост към иматиниб</u>

Проведено е отворено, неконтролирано, многоцентрово проучване Фаза II за определяне на ефикасността на нилотиниб при възрастни пациенти с ХМЛ, с резистентност или непоносимосткъм иматиниб, с отделни терапевтични рамена за хронична фаза и фаза на акселерация на заболяването. Ефикасността се основава на включените 321 пациенти в ХФ и

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

137 пациенти в АФ. Медианата на продължителност на лечението е 561 дни при пациентите в ХФ и 264 дни при пациентите в АФ (вж. Таблица 8). Нилотиниб е приложен продължително (двукратно дневно 2 часа след нахранване и без прием на храна най-малко един час след прилагането) до поява на данни за неадекватен отговор или прогресия на заболяването. Дозата е била 400 mg два пъти дневно и е било позволено покачване на дозата до 600 mg двукратно дневно.

Таблица 8 Продължителност на експозицията на нилотиниб

	Хронична фаза n=321	Фаза на акселерация n=137
Медиана на продължителност на лечението в дни (25-ти-75-ти персентил)	561 (196-852)	264 (115-595)

Резистентността към иматиниб включва неуспех за постигане на пълен хематологичен отговор(за 3 месеца), цитогенетичен отговор (за 6 месеца) или голям цитогенетичен отговор (за 12 месеца) или прогресия на заболяването след предварително постигнат цитогенетичен или хематологичен отговор. Липсата на толеранс към иматиниб включва пациенти, които прекратяват приема на иматиниб поради токсичност и нямат голям цитогенетичен отговор по време на започване на проучването.

Общо, 73% от пациентите са резистентни към иматиниб, докато 27% имат непоносимост към иматиниб. По-голяма част от пациентите имат анамнеза за продължителна ХМЛ, която включва екстензивно предшестващо лечение с други антинеопластични средства, в това число иматиниб, хидроксиуреен продукт, интерферон, а някои са имали дори неуспешна органна трансплантация (Таблица 9). Медианата на най-високата предшестваща доза иматиниб е 600 mg/дневно. Най-високата предшестваща доза на иматиниб е ≥ 600 mg/дневно при 74% от всички пациенти, като 40% от пациентите са получавали иматиниб в дози ≥ 800 mg/дневно.

Таблица 9 Характеристики на хода на протичане на ХМЛ

	Хронична фаза (n=321)	Фаза на акселерация (n=137)*
Медиана на времето след поставяне на диагнозата в месеци (диапазон)	58 (5-275)	71 (2-298)
Иматиниб Резистентни Нетолерантни без MCyR	 226 (70%) 95 (30%)	 109 (80%) 27 (20%)
Среден период на лечение с иматиниб в дни (25-ти-75-ти персентил)	975 (519-1 488)	857 (424-1 497)
Предшестващо приложение на хидроксиуреен продукт	83%	91%
Предшестващо приложение на интерферон	58%	50%
Предшестваща костно-мозъчна трансплантация	7%	8%
* При един пациент липсва информация относно резистентността/поносимостта към иматиниб.		

Първичната крайна точка при пациентите в ХФ е голям цитогенетичен отговор (MCyR), дефиниран като елиминиране (CCyR, пълен цитогенетичен отговор) или значимо понижаване до < 35% Ph+ метафази (частичен цитогенетичен отговор) на Ph+ хематопоетични клетки. Пълният хематологичен отговор (ПХО) при пациентите в ХФ е проследен като вторична крайна точка. Първичната крайна точка при пациентите в АФ е общ потвърден хематологичен

отговор (ХО), дефиниран или като пълен хематологичен отговор, липса на доказателства за левкемия или като възвръщане към хронична фаза.

Хронична фаза
Честотата на МСуR при 321 пациенти в ХФ е 51%. Повечето отговорили постигат своя МСуR бързо в интервал от 3 месеца (средно 2,8 месеца) след започване на лечението с нилотиниб и отговорът е траен. Медианата на времето за постигане на ССуR е малко над 3 месеца (медиана 3,4 месеца). От пациентите, постигнали МСуR, 77% (95% CI: 70% - 84%) задържат отговора към 24-тия месец. Медиана на продължителност на МСуR не е достигната. От пациентите,постигнали ССуR, 85% (95% CI: 78% - 93%) задържат отговора към 24-тия месец. Медиана на продължителност на ССуR не е достигната. Пациентите с изходен ПХО постигат по-бързо МСуR (1,9 спрямо 2,8 месеца). От пациентите в ХФ без изходен ПХО, 70% постигат ПХО, като медианата на времето до ПХО е 1 месец, а медианата на продължителност на ПХО е 32,8 месеца. Изчислената 24-месечна степен на обща преживяемост при пациентите с ХМЛ-ХФ е 87%.

Фаза на акселерация
Общата потвърдена степен на ХО при 137 пациенти в АФ е 50%. Повечето отговорили постигатХО с лечението с нилотиниб рано (медиана 1,0 месец) като отговорът е траен (медианата на продължителност на потвърден ХО е 24,2 месеца). От пациентите постигнали ХО, 53% (95% CI: 39% - 67%) задържат отговора към 24-тия месец. Честотата на МСуR е 30% с медиана на продължителност на отговора 2,8 месеца. От пациентите, постигнали МСуR, 63% (95% CI: 45% - 80%) задържат отговора към 24-тия месец. Медианата на продължителност на МСуR е 32,7 месеца. Изчислената 24-месечна степен на обща преживяемост при пациентите с ХМЛ-АФ е 70%.

Степените на отговор за двете терапевтични рамена са съобщени в Таблица 10.
Таблица 10 Отговор при ХМЛ

(Най-висока степен на отговор)	**Хронична фаза**			**Фаза на акселерация**		
	С непоносимост (n=95)	**Резистентни (n=226)**	**Общо (n=321)**	**С непоносимост (n=27)**	**Резистентни (n=109)**	**Общо* (n=137)**
Хематологичен отговор (%)						
Общ (95% CI)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Пълен	87 (74-94)	65 (56-72)	70[1] (63-76)	37	28	30
NEL	-	-	-	7	10	9
Възвръщане към ХФ	-	-		4	13	11
Цитогенетичен отговор (%)						
Голям (95% CI)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Пълен	41	35	37	22	19	20
Частичен	16	14	15	11	10	10

NEL = без данни за левкемия/отговор на костния мозък
[1] 114 пациенти в ХФ са имали ПХО на изходно ниво и следователно не могат да бъдат оценени за пълен хематологичен отговор.
* При един пациент липсва информация относно резистентността/поносимостта към иматиниб.

Все още няма данни за ефикасност при пациенти с ХМЛ-БК. Отделни терапевтични рамена са включени също в проучването Фаза II за изследване на нилотиниб в група от пациенти в ХФ или АФ, които преди това са екстензивно лекувани с редица терапевтични схеми в това число инхибитор на тирозинкиназата в допълнение към иматиниб. От тези пациенти 30/36 (83%) са резистентни или нетолерантни към лечението. При 22-ма пациенти в ХФ, оценени за ефикасност, нилотиниб индуцира 32% степен на МСуR и 50% степен на ПХО. При 11 пациентив АФ, оценени за ефикасност, лечението индуцира 36% степен на общ ХО

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

След неуспех на лечение с иматиниб, са забелязани 24 различни BCR-ABL мутации при 42% отпациентите с ХМЛ в хронична фаза и при 54% от пациентите с ХМЛ във фаза на акселерация, които са изследвани за мутации. Нилотиниб показва ефикасност при пациентите, които имат различни BCR-ABL мутации свързани с резистентност към иматиниб, с изключение на T315I.

Преустановяване на лечението при възрастни пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза, които салекувани с нилотиниб като терапия от първа линия и които са постигнали траен дълбок молекулярен отговор

В открито проучване с едно рамо, 215 възрастни пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза, лекувани с нилотиниб като първа линия в продължение на ≥ 2 години, постигнали MR4,5 (определен чрез MolecularMD MRDx BCR-ABL тест), са включени да продължат лечението с нилотиниб за нови 52 седмици (консолидираща фаза с нилотиниб). Сто и деветдесет (190) от 215-те пациенти (88,4%) влизат в TFR фазата на проучването след като постигат траен дълбок молекулярен отговор по време на консолидиращата фаза, дефиниран въз основа на следните критерии:

- последните 4 тримесечни оценки (направени на всеки 12 седмици) са поне MR4,0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) и се запазват в продължение на една година;
- последната оценка е MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% IS);
- не повече от две оценки, попадащи между MR4,0 и MR4,5 (0,0032% IS < BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% IS).

Първичната крайна точка е процентът пациенти с MMR на 48-ма седмица след началото на TFR фазата (като се има предвид всеки пациент, при който се налага подновяване на лечението поради липса на отговор).

Таблица 11 Ремисия без лечение след нилотиниб като терапия от първа линия

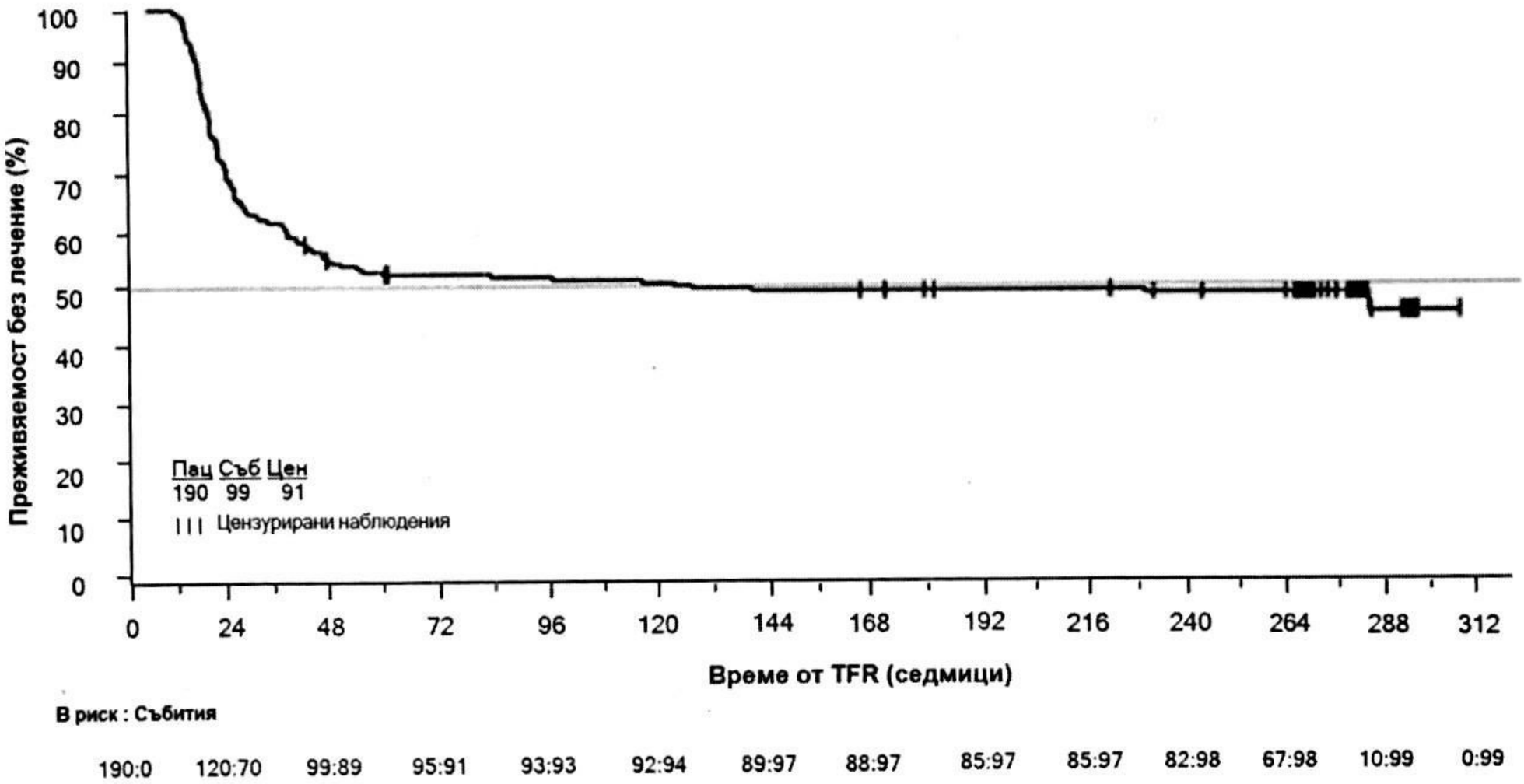
Пациенти, включени във фазата на TFR	190	
седмици след началото на TFR фазата	48 седмици	264 седмици
пациенти, останали в MMR или с подобрение	98 (51,6%, [95% CI: 44,2; 58,9])	79[2] (41,6%, [95% CI: 34,5; 48,9])
Пациенти, прекъснали TFR фазата	93 [1]	109
поради загуба на MMR	88 (46,3%)	94 (49,5%)
поради други причини	5	15
Пациенти, започнали повторно лечение след загубата на MMR	86	91
повторно постигане на MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
повторно постигане на MR4,5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

[1] Един пациент не губи MMR до седмица 48, но прекъсва TFR фазата.
[2] За 2-ма пациенти PCR оценяването не е възможно на седмица 264, поради това техният отговор не е взет предвид в анализа при заключването на данните на седмица 264.

Времето, за което 50% от всички повторно лекувани пациенти повторно постигат MMR и MR4,5, е съответно 7 и 12,9 седмици. Кумулативната честота на повторно постигане на MMR 24 седмици след повторно започване на лечението, е 97,8% (89/91 пациенти), а повторното постигане на MR4,5 на 48 седмица е 91,2% (83/91 пациенти).

Изчислената по Kaplan-Meier медиана на преживяемостта без лечение (treatment-free survival - TFS) е 120,1 седмици (95% CI: 36,9; неоценяеми [NE]) (Фигура 4); 91 от 190-те пациенти (47,9%) не са имали TFS събитие.

Фигура 4 **Изчислена по Kaplan-Meier преживяемост без лечение след началото на TFR (пълен набор за анализ)**



Преустановяване на лечението при възрастни пациенти с ХМЛ в хронична фаза, постигнали траен дълбок молекулярен отговор с нилотиниб след предшестващо лечение с иматиниб

В открито проучване с едно рамо 163 възрастни пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза, приемащи тирозин киназни инхибитори (TKIs) в продължение на ≥ 3 години (иматиниб като първоначална TKI терапия в продължение на повече от 4 седмици, без документиран MR4,5 с иматиниб към момента на преминаване към нилотиниб, след което преминали на нилотиниб в продължение на поне две години), и които са постигнали MR4,5 при лечение с нилотиниб, определен чрез MolecularMD MRDx BCR-ABL тест, са включени да продължат лечението с нилотиниб за нови 52 седмици (консолидираща фаза с нилотиниб). 126 от 163-те пациенти (77,3%) влизат в TFR фаза на проучването, след като постигат траен дълбок молекулярен отговор по време на консолидиращата фаза, дефиниран въз основа на следния критерий:

- последните 4 тримесечни оценки (направени на всеки 12 седмици) не потвърждават загуба на MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% IS) в рамките на една година.

Първична крайна точка е делът пациенти без потвърдена загуба на MR4,0 или загуба на MMR в рамките на 48 седмици след преустановяване на лечението.

Таблица 12 **Ремисия без лечение след лечение с нилотиниб, след предшестващо лечениес иматиниб**

Пациенти, включени в TFR фазата	126	
седмици след началото на TFR фазата	48 седмици	264 седмици
пациенти, останали в MMR, без потвърдена загуба на MR4,0 и без повторно започване на лечение с нилотиниб	73 (57,9%, [95% CI: 48,8; 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% CI: 34,1; 52,0])
Пациенти, прекъснали TFR фазата	53	74 [1]
поради потвърдена загуба на MR4,0 или загуба на MMR	53 (42,1%)	61 (82,4%)

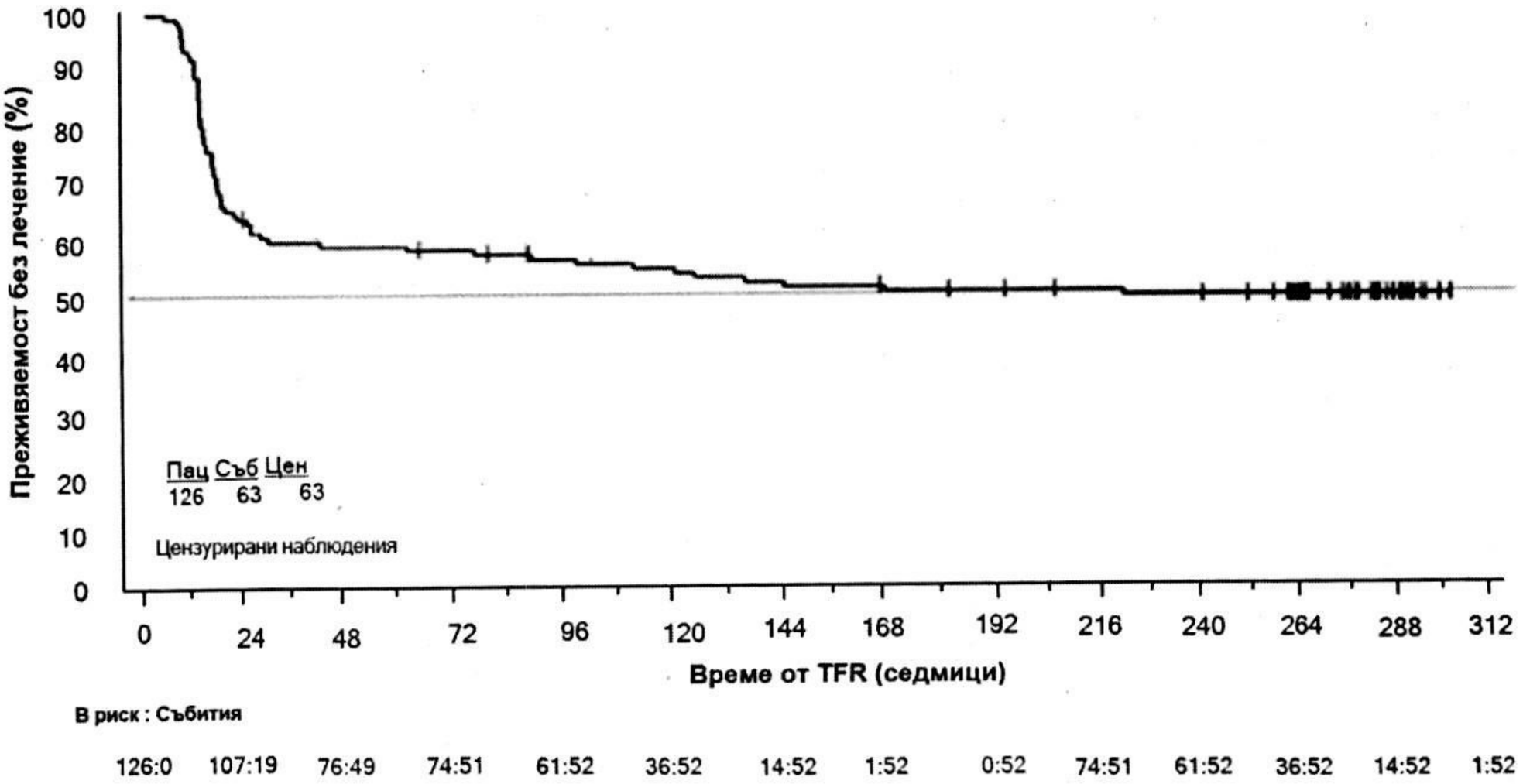
поради други причини	0	13
Пациенти, започнали повторно лечение след загуба на MMR или потвърдена загуба на MR4,0	51	59
повторно постигане на MR4,0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
повторно постигане на MR4,5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] Двама пациенти са имали MMR (PCR оценяване) на 264 седмица, но прекъсват на по-късен етап и не са преминавали по-нататъшно PCR оценяване.

Изчислената по Kaplan-Meier медиана на времето за повторно постигане на MR4,0 и MR4,5 с нилотиниб е съответно 11,1 седмици (95% CI: 8,1; 12,1) и 13,1 седмици (95% CI: 12,0; 15,9). Кумулативната честота на повторно постигане на MR4 и MR4,5 48 седмици след повторно започване на лечението, е съответно 94,9% (56/59 пациенти) и 91,5% (54/59 пациенти).

Изчислената по Kaplan-Meier медиана на TFS е 224 седмици (95% CI: 39,9, NE) (Фигура 5); 63 от 126-те пациенти (50,0%) не са имали TFS събитие.

Фигура 5 Изчислена по Kaplan-Meier преживяемост без лечение след началото на TFR (пълен набор за анализ)



Педиатрична популация

В основното педиатрично проучване, проведено с нилотиниб, общо 58 пациенти, на възраст от 2 до < 18 години (25 пациенти с новодиагностицирана Ph+ ХМЛ в хронична фаза и 33 пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза и с резистентност към иматиниб/дазатиниб или с непоносимост към иматиниб) са лекувани с нилотиниб в доза 230 mg/m^2 два пъти дневно, закръглена към най-близката доза кратна на 50 mg (до максимална единична доза 400 mg). Ключовите данни от проучването са обобщени в Таблица 13.

Таблица 13 Обобщени данни за основното педиатрично проучване, проведено с нилотиниб

	Новодиагностицирани Ph+ХМЛ-ХФ пациенти (n=25)	Ph+ ХМЛ-ХФ пациенти с резистентност или непоносимост (n=33)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Медиана на времето на лечение в месеци (диапазон)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Медиана (диапазон) на действителния интензитет на дозата (mg/m^2/ден)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Относителен интензитет на дозата (%) в сравнение с планираната доза 230 mg/m^2 два пъти дневно Медиана (диапазон) Брой пациенти с > 90%	 82,0 (32-102) 12 (48,0%)	 95,0 (43-107) 19 (57,6%)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% IS) на 12-ия цикъл, (95% CI)	60%, (38,7; 78,9)	48,5%, (30,8; 66,5)
MMR до 12-ия цикъл, (95% CI)	64,0%, (42,5; 82,0)	57,6%, (39,2; 74,5)
MMR до 66-ия цикъл, (95% CI)	76,0%, (54,9; 90,6)	60,6%, (42,1; 77,1)
Медиана на времето до MMR в месеци (95% CI)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Брой пациенти (%), постигнали MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% IS) до 66-ия цикъл	14 (56,0%)	9 (27,3%)
Брой пациенти (%), постигнали MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% IS) до 66-ия цикъл	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Потвърдена загуба на MMR сред пациентите, постигнали MMR	3 от 19	Нито един от 20
Мутация, възникнала по време на лечението	Няма	Няма
Прогресия на заболяването по време на лечението	1 пациент временно отговаря на техническата дефиниция за прогресия към ФА/БК *	1 пациент прогресира към ФА/БК след 10,1 месеца на лечение
Обща преживяемост Брой събития Смърт по време на лечение Смърт по време на проследяването за преживяемост	 0 3 (12%) Не може да се изчисли	 0 1 (3%) Не може да се изчисли

* един пациент временно отговаря на техническата дефиниция за прогресия към ФА/БК (поради повишаване на броя на базофилите) един месец след започване приема на нилотиниб (с временно прекъсване на лечението от 13 дни по време на първия цикъл). Пациентът остава в проучването, връща се в ХФ, като е имал ПХО и CCyR до 6-ия цикъл на лечението с нилотиниб.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пикови концентрации на нилотиниб се достигат 3 часа след перорален прием. Абсорбцията на нилотиниб след перорално приложение е приблизително 30%. Абсолютната бионаличност на нилотиниб не е определяна. При сравнение с перорален разтвор за пиене (pH от 1,2 до 1,3),

относителната бионаличност на капсулата нилотиниб е приблизително 50%. При здрави доброволци, когато нилотиниб се прилага с храна, C_{max} и площта под кривата за серумна концентрация-време (AUC) за нилотиниб са увеличени съответно със 112% и 82% в сравнение с условията на гладно. Приложението на нилотиниб 30 минути или 2 часа след нахранване повишава бионаличността на нилотиниб съответно с 29% и 15% (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Абсорбцията на нилотиниб (относителна бионаличност) може да бъде намалена с около 48% и 22% съответно при пациенти с тотална и парциална гастректомия.

Разпределение

Съотношението кръв-плазма за нилотиниб е 0,71. Свързването с плазмените протеини е приблизително 98%, отчетено въз основа на експерименти *in vitro*.

Биотрансформация

Главните метаболитни пътища установени при здрави лица са окисление и хидроксилиране. Нилотиниб е основното, циркулиращо в серума, съединение. Нито един от метаболитите не допринася значимо за фармакологичната активност на нилотиниб. Нилотиниб се метаболизира главно от CYP3A4, с възможно минимално участие на CYP2C8.

Елиминиране

След прием на еднократна доза радиомаркиран нилотиниб при здрави лица, повече от 90% от дозата е била елиминирана в рамките на 7 дни, главно във фецеса (94% от дозата). Непроменения нилотиниб съставлява 69% от дозата.

Привидният елиминационен полуживот, оценен фармакокинетично при многократно приложение веднъж дневно е приблизително 17 часа. Разликата във фармакокинетиката на нилотиниб между отделните пациенти е умерена до голяма.

Линейност/нелинейност

Експозицията на нилотиниб в стационарно състояние е дозо-зависима, с по-малки от дозо-пропорционалните увеличения при системна експозиция в дозови нива по-високи от 400 mg приложени като еднократна дневна доза. Дневната системна експозиция на нилотиниб при 400 mg приложени два пъти дневно в стационарно състояние е с 35% по-висока от тази при 800 mg приложени веднъж дневно. Системната експозиция (AUC) на нилотиниб в стационарно състояние при доза от 400 mg два пъти дневно е 13,4% по-висока от тази при доза 300 mg два пъти дневно. Средните най-ниски и пикови концентрации за период от 12 месеца са били приблизително с 15,7% и 14,8% по-високи при приложение на 400 mg два пъти дневно спрямо 300 mg два пъти дневно. Практически няма повишаване на експозицията на нилотиниб при увеличение на дозата от 400 mg двукратно дневно до 600 mg двукратно дневно.

Най-общо, стационарно състояние се постига до 8-ия ден. Увеличението на серумната експозиция на нилотиниб между първата доза и стационарното състояние е било приблизително двукратно при приложение веднъж дневно и 3,8 пъти при приложение два пъти дневно.

Педиатрична популация

При приложение на нилотиниб при педиатрични пациенти в доза 230 mg/m^2 два пъти дневно, закръглени до най-близката доза кратна на 50 mg (до максимална единична доза 400 mg), се установява, че експозицията в стационарно състояние и клирънсът на нилотиниб са подобни (в рамките на 2 пъти) на тези при възрастни пациенти, лекувани с 400 mg два пъти дневно. Фармакокинетичната експозиция на нилотиниб след еднократно или многократно приложение е сравнима между педиатричните пациенти на възраст от 2 години до < 10 години и от ≥ 10 години до < 18 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нилотиниб е изследван във фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно приложение, генотоксичност, репродуктивна токсичност, фототоксичност и канцерогенност (плъхове и мишки).

Фармакологични проучвания за безопасност

Нилотиниб няма ефект върху функцията на ЦНС или дихателната функция. *In vitro* проучвания за безопасност по отношение на сърцето дават предклиничен сигнал за удължаване на QT интервала, въз основа на предизвикано от нилотиниб блокиране на hERG зарядите и удължаване продължителността на акционния потенциал в изолирани сърца от зайци. Не са наблюдавани ефекти при ЕКГ изследвания при кучета и маймуни лекувани до 39 седмици или при специално телеметрично проучване при кучета.

Проучвания за токсичност при многократно приложение

Проучванията за токсичност при многократно приложение при кучета, с продължителност до 4 седмици, и при маймуни cynomolgus, с продължителност до 9 месеца, показват, че черният дроб е първичният прицелен орган за токсичност на нилотиниб. Промените включват повишена активност на аланин аминотрансферазата и алкалната фосфатаза, и хистопатологични находки (главно хиперплазия/хипертрофия на синусоидални клетки или клетки на Купфер, хиперплазия на жлъчния канал и перипортална фиброза). Като цяло биохимичните промени са били напълно обратими след четири седмичен период на възстановяване, а хистологичните промени са показали частична обратимост. Експозицията на най-ниските дозови нива, при които се наблюдават ефекти върху черния дроб, е била по-ниска от експозицията при хора при доза 800 mg/дневно. При мишки и плъхове третирани за период до 26 седмици се наблюдават само незначителни промени в черния дроб. При плъхове, кучета и маймуни е наблюдавано предимно обратимо повишаване на стойностите на холестерола.

Проучвания за генотоксичност

Проучвания за генотоксичност при бактериални *in vitro* системи и при *in vitro* и *in vivo* системи при бозайници, със и без метаболитно активиране, не показват данни за мутагенен потенциал на нилотиниб.

Проучвания за канцерогенност

При 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове, главният таргетен орган за не-неопластични лезии е била матката (дилатация, съдова ектазия, хиперплазия на ендотелните клетки, възпаление и/или епителна хиперплазия). Няма данни за канцерогенност при приложение на нилотиниб в дози от 5, 15 и 40 mg/kg/ден. При най-високите дозови нива експозицията (според AUC) е съответствала приблизително на 2х до 3х човешката дневна експозиция на нилотиниб в стационарно състояние (според AUC), при доза 800 mg/ден.

В 26-седмичното проучване за канцерогенност при Tg.rasH2 мишки, в което нилотиниб е прилаган в дози 30, 100 и 300 mg/kg/ден, се установяват кожни папиломи/карциноми при доза 300 mg/kg, съответстваща приблизително на 30 до 40 пъти (въз основа на AUC) експозицията при хора при максималната одобрена доза от 800 mg/ден (приложени като 400 mg два пъти дневно). Нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции (No-Observed-Effect-Level) за кожните неопластични лезии е 100 mg/kg/ден, съответстващо приблизително на 10 до 20 пъти експозицията при хора при максималната одобрена доза от 800 mg/ден (приложени като 400 mg два пъти дневно). Главните прицелни органи за не-неопластични лезии са кожата (епидермална хиперплазия), растящите зъби (дегенерация/атрофия на емайла на горните резци и възпаление на венците/одонтогенния епител на резците) и тимуса (повишена честота и/или тежест на намаление на броя на лимфоцитите).

Проучвания за репродуктивна токсичност и фертилитет

Нилотиниб не индуцира тератогенност, но показва ембрио- и фетотоксичност в дози, които показват също токсичност и при майката. Увеличена пост-имплантационна загуба е

наблюдавана както при проучване за фертилитет, което включва третиране и на мъжки, и на женски екземпляри, така и при проучване за ембриотоксичност, което включва третиране на женски екземпляри. При проучвания за ембриотоксичност се наблюдават ембрионална смъртност и фетални ефекти (главно понижено тегло на плода, преждевременно сращване на лицевите кости (сращване на максила/зигоматикус), висцерални и скелетни вариации) при плъхове, и увеличена резорбция на фетусите и скелетни вариации при зайци. В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове, майчината експозиция на нилотиниб е довела до намаляване на теглото на малките, свързано с промени в показателите за физическо развитие, както и с понижаване на показателите за размножаване и фертилитет при поколението. Експозицията на нилотиниб при женски екземпляри, при нива при които не се наблюдават нежелани реакции, обикновено е по-малка или равна на тази при хора при доза 800 mg/дневно.

Не е наблюдаван ефект върху броя/подвижността на сперматозоидите или върху фертилитета при мъжки и женски плъхове до най-високата изследвана доза, която е приблизително 5 пъти препоръчителната доза при хора.

Проучвания при ювенилни животни

В проучване по отношение на ювенилното развитие, нилотиниб е прилаган чрез орална сонда при млади плъхове от първата седмица след раждането до превръщането им в млади зрели индивиди (70 ден след раждането) в дози от 2, 6 и 20 mg/kg/ден. Освен стандартните показатели, в проучването са оценени и показателите за развитие, както и ефектите върху ЦНС, чифтосването и фертилитета. Въз основа на редукцията на теглото и при двата пола и забавянето в отделянето на препуциума при мъжките (което може да е свързано с редукцията на теглото) е преценено, че при млади плъхове, нивото, при които не се наблюдават нежелани реакции (No-Observed-Effect-Level) е 6 mg/kg/ден. Младите животни нямат по-голяма чувствителност към нилотиниб в сравнение с възрастните. Освен това, профилът на токсичност при младите плъхове е бил подобен на този при възрастните.

Проучвания за фототоксичност
Доказано е, че нилотиниб абсорбира светлината от UV-B и UV-A спектъра, разпределя се в кожата и показва фототоксичен потенциал *in vitro*, но не са наблюдавани ефекти *in vivo*. По тази причина се счита, че рискът нилотиниб да предизвика фотосенсибилизиране при пациентите е много нисък.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Нилотиниб ФармДедикт 50 mg твърди капсули

Съдържание на капсулата
Лактоза монохидрат
Кросповидон (E1202)
Колоиден безводен силициев диоксид (E551)
Магнезиев стеарат (E470b)

Състав на обвивката на твърдата HPMC капсула
Хипромелоза (E464)
Карагенан (E407)
Калиев хлорид (E508)
Еритрозин (E127)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Пречистена вода

Печатно мастило, черно
Шеллак (E904)
Пропиленгликол (E1520)
Силен амонячен разтвор (E527)
Калиев хидроксид (E525)
Черен железен оксид (E172)

Нилотиниб ФармДедикт 150 mg твърди капсули

Съдържание на капсулата
Лактоза монохидрат
Кросповидон (E1202)
Колоиден безводен силициев диоксид (E551)
Магнезиев стеарат (E470b)

Състав на обвивката на твърдата HPMC капсула
Хипромелоза (E464)
Карагенан (E407)
Калиев хлорид (E508)
Еритрозин (E127)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Пречистена вода

Печатно мастило, черно
Шеллак (E904)
Пропиленгликол (E1520)
Силен амонячен разтвор (E527)
Калиев хидроксид (E525)
Черен железен оксид (E172)

Нилотиниб ФармДедикт 200 mg твърди капсули

Съдържание на капсулата
Лактоза монохидрат
Кросповидон (E1202)
Колоиден безводен силициев диоксид (E551)
Магнезиев стеарат (E470b)

Състав на обвивката на твърдата HPMC капсула
Хипромелоза (E464)
Карагенан (E407)
Калиев хлорид (E508)
Жълт железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Пречистена вода

Печатно мастило, черно
Шеллак (E904)
Пропиленгликол (E1520)
Силен амонячен разтвор (E527)
Калиев хидроксид (E525)
Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Нилотиниб ФармДедикт е опакован в Aluminium- PVC/PE/PVdC или Aluminium-OPA/Alu/PVC блистери и се предлага в следните опаковки:

<u>Нилотиниб ФармДедикт 50 mg твърди капсули</u>
Блистери с 40 твърди капсули
40x1 твърди капсули блистери с единични дози
Групови опаковки, съдържащи блистери със 120 (3 опаковки по 40) твърди капсули
Групови опаковки, съдържащи 120 (3 опаковки по 40x1) твърди капсули блистери с единични дози

<u>Нилотиниб ФармДедикт 150 mg твърди капсули</u>
Блистери с 28 твърди капсули
28x1 твърди капсули блистери единични дози
Блистери с 40 твърди капсули
40x1 твърди капсули блистери с единични дози
Групови опаковки, съдържащи блистери със 112 (4 опаковки x 28) твърди капсули
Групови опаковки, съдържащи 112 (4 опаковки x 28x1) твърди капсули блистери с единични дози
Групови опаковки, съдържащи блистери със 120 (3 опаковки x 40) твърди капсули
Групови опаковки, съдържащи 120 (3 опаковки x 40x1) твърди капсули блистери с единични дози
Групови опаковки, съдържащи блистери с 392 (14 опаковки x 28) твърди капсули
Групови опаковки, съдържащи 392 (14 опаковки x 28x1) твърди капсули блистери с единични дози

<u>Нилотиниб ФармДедикт 200 mg твърди капсули</u>
Блистери с 28 твърди капсули
28x1 твърди капсули блистери единични дози
Блистери с 40 твърди капсули
40x1 твърди капсули блистери с единични дози
Групови опаковки, съдържащи блистери със 112 (4 опаковки x 28) твърди капсули
Групови опаковки, съдържащи 112 (4 опаковки x 28x1) твърди капсули блистери с единични дози
Групови опаковки, съдържащи блистери със 120 (3 опаковки x 40) твърди капсули
Групови опаковки, съдържащи 120 (3 опаковки x 40x1) твърди капсули блистери с единични дози
Групови опаковки, съдържащи блистери с 392 (14 опаковки x 28) твърди капсули
Групови опаковки, съдържащи 392 (14 опаковки x 28x1) твърди капсули блистери с единични дози

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлятв съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФармДедикт ООД
Търговски Център Европа
бул. „Искърско шосе“ № 7
сграда 1, етаж 2, офис 2.2
София 1528

България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Нилотиниб ФармДедикт 50 mg твърди капсули – Рег. номер:
Нилотиниб ФармДедикт 150 mg твърди капсули – Рег. номер:
Нилотиниб ФармДедикт 200 mg твърди капсули – Рег. номер:

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2024