КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20240223124
Разрешение №
BG/MA/MP - 72256-57 19-06-2026
Одобрение № /

Нилотиниб Зентива 150 mg твърди капсули
Nilotinib Zentiva 150 mg hard capsules

Нилотиниб Зентива 200 mg твърди капсули
Nilotinib Zentiva 200 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Нилотиниб Зентива 150 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа нилотиниб хидрохлорид дихидрат (nilotinib hydrochloride dihydrate), еквивалентен на 150 mg нилотиниб (nilotinib).

Помощно вещество с известно действие
Всяка твърда капсула съдържа 104 mg лактоза.

Нилотиниб Зентива 200 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа нилотиниб хидрохлорид дихидрат (nilotinib hydrochloride dihydrate), еквивалентен на 200 mg нилотиниб (nilotinib).

Помощно вещество с известно действие
Всяка твърда капсула съдържа 139 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула).

Нилотиниб Зентива 150 mg твърди капсули

Бял до жълтеникав прах в червени непрозрачни твърди HPMC капсули, размер 1, (приблизителна дължина 19.3 mm), с черен хоризонтален надпис "150 mg" върху тялото.

Нилотиниб Зентива 200 mg твърди капсули

Бял до жълтеникав прах в светложълти непрозрачни твърди желатинови капсули, размер 0 (приблизителна дължина 21.4 mm) с черен хоризонтален надпис "200 mg" върху тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Нилотиниб Зентива 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, при пациенти, 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 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/m2). Препоръчителната доза нилотиниб е 230 mg/m2 два пъти дневно, закръглени към най-близката доза от 50 mg (до максимална единична доза 400 mg) (вж. Таблица 1). Могат да се комбинират различни концентрации Нилотиниб Зентива твърди капсули, за да се постигне желаната доза.

Липсва опит с лечението на педиатрични пациенти на възраст под 2 години. 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.

Таблица 1 Схема на приложение на нилотиниб 230 mg/m² 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
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 имат изследвани нива на BCR-ABL транскрипти и 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. Необходимо е да се извършва проследяване на нивата на BCR-ABL транскриптите 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

При пациентите, които загубят MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤0,01%IS), но не и ГМО - голям молекулярен отговор (MMR - Major molecular response) (ГМО=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 ГМО и MR4 в продължение на минимум 4 последователни измервания, могат да се върнат към оригиналната схема за проследяване.

Пациентите, които изгубят постигнатия ГМО, 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 ГМО 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).
При подходящите пациенти, които преустановят лечението с нилотиниб, трябва да се изследват нивата на BCR-ABL транскрипти и 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. Необходимо е да се извършва проследяване на нивата на BCR-ABL транскриптите 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).

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 (ГМО=BCR-ABL/ABL ≤0,1%IS) трябва да подновят лечението си в рамките на 4 седмици от момента, в който се разбере, 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 Зентива 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 проследи 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 е необходимо намаляване на дозата на 400 mg един път 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 проследи 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 броя на кръвните клетки продължава да е нисък, може да е необходимо намаляване на дозата на 400 mg един път 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 проследи 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 броя на кръвните клетки продължава да е нисък, може да е необходимо намаляване на дозата на 230 mg/m^2 един път дневно. 4. Ако възникне събитие след намаляване на дозата, трябва да се 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, приложението може да се възобнови в доза 400 mg един път дневно при възрастните пациенти и 230 mg/m^2 един път 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 начална 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Покачване на серумната липаза: При покачване на серумната липаза Степен 3-4 дозите при възрастни пациенти трябва да се намалят до 400 mg един път 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 преустанови. Стойностите на серумната липаза трябва да се изследват всеки месец или при наличие на клинични 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 един път 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 преустанови. Стойностите на билирубина и чернодробните трансаминази трябва да се изследват всеки месец или при наличие на клинични показания.

Специални популации

Старческа възраст

Приблизително 12% от участниците във Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза и приблизително 30% от участниците във Фаза II проучване при пациенти с ХМЛ в хронична фаза или във фаза на акселерация, резистентни или с непоносимост към 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 с бъбречно 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 сърдечни заболявания (напр. скоро прекаран инфаркт на миокарда, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна ангина или клинично значима брадикардия). Необходимо е повишено внимание при пациенти 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 нивото на кръвната захар трябва да се направи преди започване на лечението с нилотиниб и да се проследи по време на лечението.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Нилотиниб Зентива 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 Зентива 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 да се приема храна 2 часа преди приема на дозата и поне един час след това.

При пациенти, които не могат да преглътнат твърдите капсули, съдържанието на всяка твърда капсула може да се разтвори в една чаена лъжичка ябълково пюре и да се приеме незабавно. Не трябва да се използва повече от една чаена лъжичка ябълково пюре или друг вид храна освен ябълково пюре (вж. 4.4 и 5.2).

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 (Общи критерии за токсичност на Националния онкологичен институт степен 3 и 4) с тромбоцитопения, неутропения и анемия. Изявата е по-честа 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 при клинични показания. Миелосупресията като цяло е била обратима и обикновено е била овладявана с временно преустановяване на лечението с Нилотиниб Зентива 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.

Във Фаза III проучване 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".

Във Фаза II проучване 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 фатален изход.

Нилотиниб Зентива 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 скоро прекаран инфаркт на миокарда, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна ангина 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 при наличие на клинични показания. Хипокалиемията или хипомагнезиемията трябва да бъдат коригирани преди приложението на Нилотиниб Зентива 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. По време на Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза не са съобщавани случаи на внезапна сърдечна смърт.

Задръжка на течности и оток

По време на Фаза III проучване 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 съответното лечение (вж. точка 4.2 за указания за повлияване на нехематологична токсичност).

Сърдечносъдови събития

Случаи на сърдечносъдови събития са съобщавани в хода на рандомизирано Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ и са били наблюдавани при постмаркетинговите съобщения. В клиничното проучване, при средна продължителност на терапията от 60,5 месеца, сърдечносъдовите 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 сърдечносъдови събития. Сърдечносъдовият статус на пациентите трябва да бъде оценен, а сърдечносъдовите рискови фактори да бъдат проследени и активно да се опитва, да бъдат отстранени по време на лечението с нилотиниб, съгласно стандартните ръководства. Трябва да се предпише съответната терапия за повлияване на сърдечносъдовите 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. В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или фатален 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 определяни преди и по време на преустановяване на лечението (вж. точки 4.2 и 5.1).

Загубата на голям молекулярен отговор (ГМО=BCR-ABL/ABL ≤0,1%IS) при пациенти с ХМЛ, които получават 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 получават 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 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 ГМО след три месеца подновено лечение, трябва да бъдат отново изследвани за мутация в домейна на BCR-ABL киназата.

Лабораторни изследвания и проследяване

Липиди в кръвта

Във Фаза III проучване при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ, 1,1% от пациентите, лекувани

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 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
Във фаза III проучване 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 Зентива и проследени по време на лечението, в зависимост от клиничните показания (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 Зентива 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 Зентива 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 се знае, че инхибират CYP3A4 трябва да се избягват.

При пациенти, които не могат да преглътнат твърдите капсули, съдържанието на всяка твърда капсула може да се разтвори в една чаена лъжичка ябълково пюре и да се приеме незабавно. Не трябва да се използва повече от една чаена лъжичка ябълково пюре или друг вид храна освен ябълково пюре (вж. точка 5.2).

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 индивиди с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане, спрямо контролна група индивиди 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 аминотрансаминаза (ALT) и/или аспартат аминотрансаминаза

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

>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 и да 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 при наличие на клинични показания.
Повишаването на билирубина и чернодробните трансаминази трябва да се овладява като временно се спре лечението с нилотиниб, намали се дозата и/или се спре лечението с нилотиниб (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.

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Нилотиниб основно се метаболизира в черния дроб, като се счита, че CYP3A4 допринася най-

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

голяма степен за окислителния метаболизъм. Нилотиниб е също така субстрат на ефлуксната помпа за редица лекарства, P-гликопротеин (P-gp). Ето защо, абсорбцията и 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 имат някакво клинично значение.

При здрави участници 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 доброволци, 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 Cmax и 34% понижение на AUC0-∞). Нилотиниб може да се използва едновременно с есомепразол или други инхибитори на протонната помпа при нужда.

В проучване при здрави доброволци 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 Зентива.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 препоръчва контролиране на фармакодинамичните показатели на варфарин (INR или PT) след започване на лечение 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 се метаболизират 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 които може 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 QT интервала като хлорохин, халофантрин, кларитромицин, халоперидол, метадон и моксифлоксацин (вж. точка 4.4).

Взаимодействия 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 Зентива 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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).

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 Зентива 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 Зентива не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това, препоръчва се 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 Зентива, 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, при пациенти, които са резистентни или не понасят добре 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 постоянен 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, съобщавани при 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

(≥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
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, объркано̀ст, 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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:	Фаринголарингеална болка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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
Хепатобилиарни 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, erythema nodosum, 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 урината
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-глутамилтрансферазата, 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 холестерол в липопротеини (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 Зентива и/или програмите за милосърдна 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 фатален 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 (AST Степен 3/4: 1,7%, ALT 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 едно 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 (пресичане на поне две основни персентилни линии от изходното ниво) при осем пациенти: при пет (8,6%) от тях 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 3 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 чрез 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 Зентива са били погълнати в комбинация с алкохол или други лекарствени продукти. Наблюдаваните случаи включват неутропения, повръщане и сънливост. Не се съобщава за ЕКГ промени или хепатотоксичност. Крайният изход е 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 апоптозата в клетъчни линии и в първично положителни за Филаделфийска хромозома клетки от пациенти с ХМЛ. При модели на мишки с ХМЛ, като самостоятелно средство, нилотиниб 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 (фосфорилационен IC50 nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Клинична ефикасност

Клинични проучвания при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза
Проведено е отворено, многоцентрово, рандомизирано Фаза III проучване за определяне на ефикасността на нилотиниб спрямо иматиниб при 846 възрастни пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филаделфийска хромозома ХМЛ в хронична фаза, потвърдена цитогенетично. 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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 (или прекъснат по-рано) 12 месечното лечение. Допълнителните анализи се планират при завършването на 24, 36, 48, 60 и 72 месечното 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 в момента продължава.

Първичната крайна точка за ефикасност е била голям молекулярен отговор (ГМО) на 12 месец. ГМО 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 ГМО 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 ГМО 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 ГМО на 3, 6, 9 и 12 месец е бил 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 ГМО на 12, 24, 36, 48, 60 и 72 месец е представена в Таблица 5.

Таблица 5 Честота на ГМО

	Нилотиниб 300 mg два пъти дневно n=282 (%)	Нилотиниб 400 mg два пъти дневно n=281 (%)	Иматиниб 400 mg веднъж дневно n=283 (%)
ГМО 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)
ГМО 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)
ГМО 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)
ГМО 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)
ГМО 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)
ГМО 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 ГМО 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 ГМО 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 изчисляване PCR проби (n=17), отчетени атипични транскрипти на изходно ниво (n=7) или прекъсване на лечението преди 36-ия месец (n=175).

[3] Само пациентите, при които се наблюдава ГМО в специфична времева точка, са били

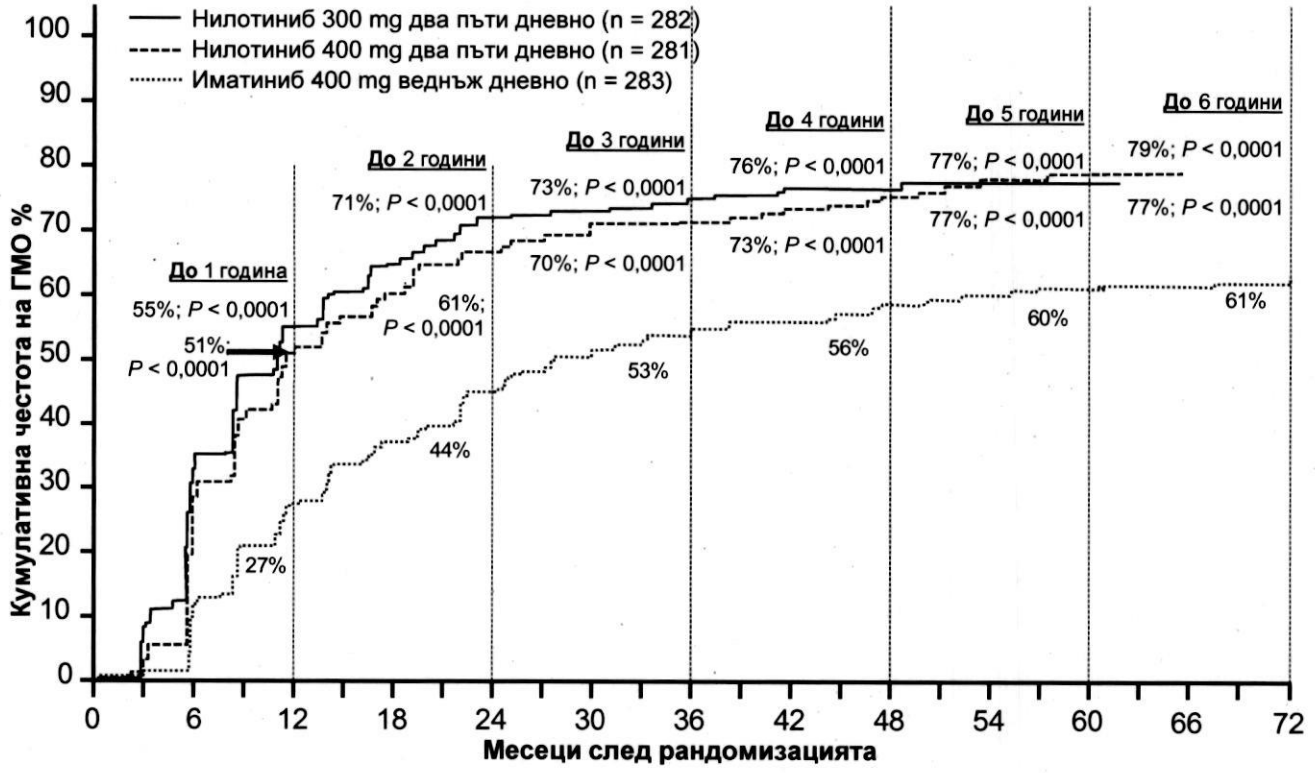
включени като повлияли се в съответната времева точка. Общо 305 (36,1%) от всички пациенти не са оценени за наличие на ГМО на 48-ия месец (98 в групата на нилотиниб 300 mg два пъти дневно, 88 в групата на нилотиниб 400 mg два пъти дневно и 119 в групата на иматиниб), поради липсващи/с невъзможност за изчисляване PCR проби (n=18), отчетени атипични транскрипти на изходно ниво (n=8) или прекъсване на лечението преди 48-ия месец (n=279).

[4] Само пациентите, при които се наблюдава ГМО 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 ГМО 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/неоценяеми PCR проби (n=9), отчетени атипични транскрипти на изходно ниво (n=8) или прекъсване на лечението преди 60-ия месец (n=305).

[5] Само пациентите, при които се наблюдава ГМО 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 ГМО 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/неоценяеми PCR проби (n=25), отчетени атипични транскрипти на изходно ниво (n=8) или прекъсване на лечението преди 72-ия месец (n=362).

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

Фигура 1 Кумулативна честота на ГМО



При всички рискови групи по Sokal, честотата на ГМО във всички времеви точки остава 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 ГМО показва, че вероятността за постигане на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

ГМО в различни времеви точки е по-висока както при нилотиниб 300 mg два пъти дневно, така и 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).

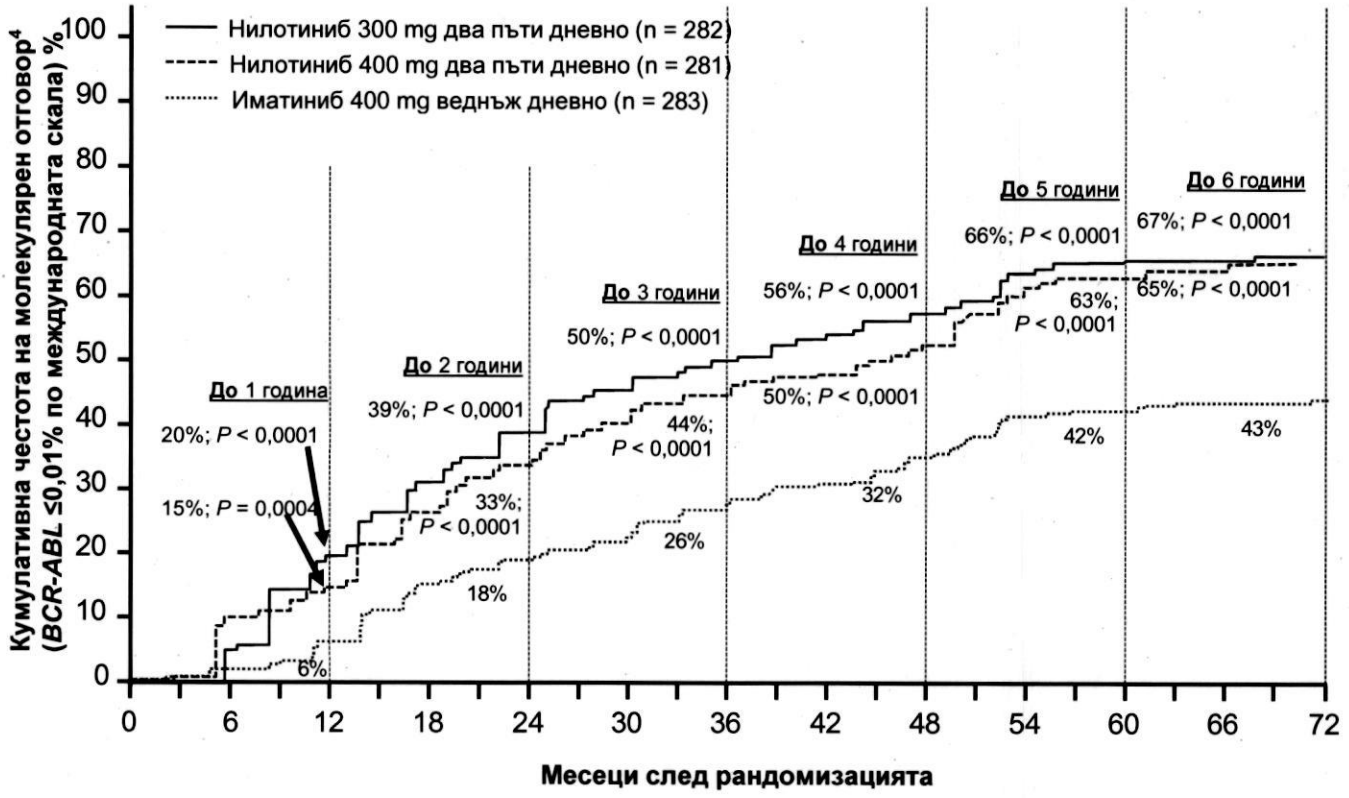
Процентът на пациентите постигнали молекулярен отговор от ≤0,01% и ≤0,0032% по IS в различните времеви точки е представен в Таблица 6, също така процентът на пациентите постигнали молекулярен отговор от ≤0,01% и ≤0,0032% по IS в отделните времеви точки са представени и на Фигури 2 и 3. Молекулярен отговор 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

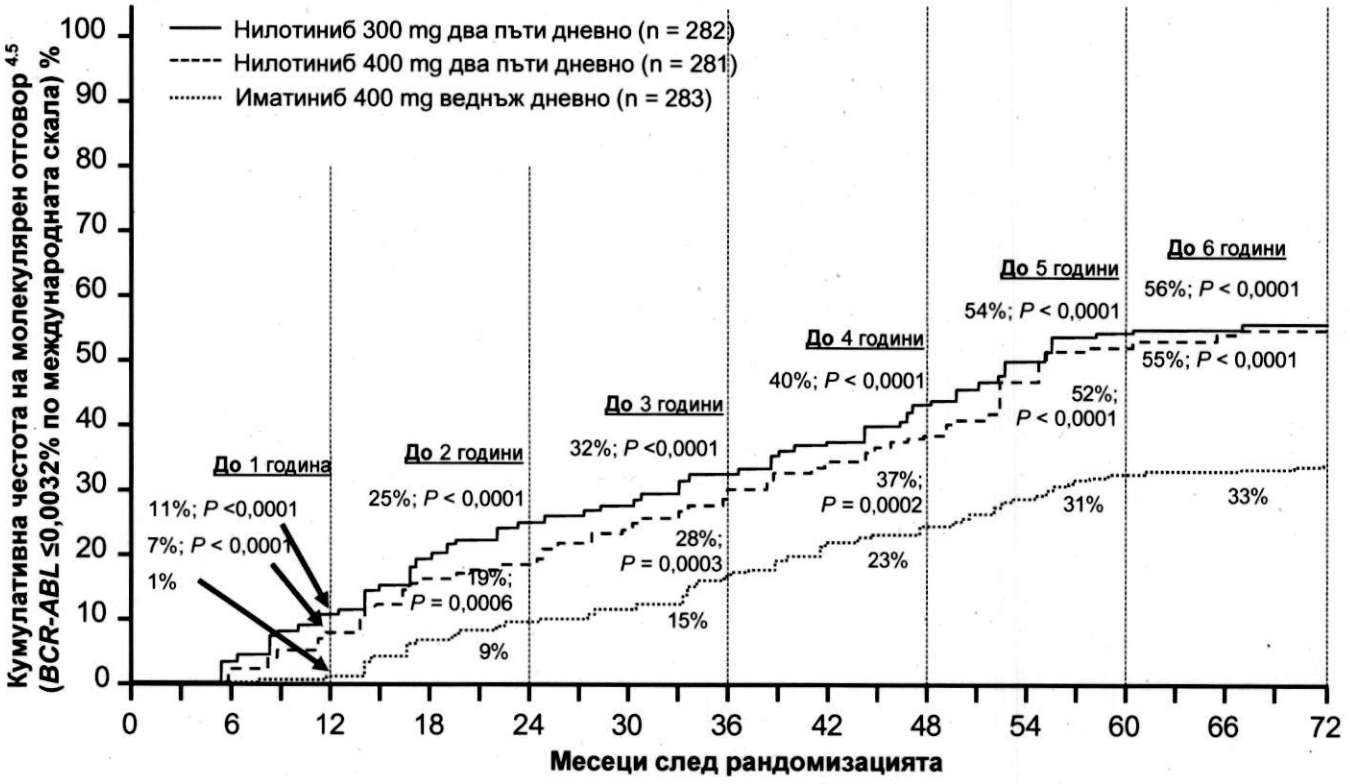
	Нилотиниб 300 mg два пъти дневно n=282 (%)		Нилотиниб 400 mg два пъти дневно n=281 (%)		Иматиниб 400 mg веднъж дневно n=283 (%)	
	≤0,01%	**≤0,0032%**	**≤0,01%**	**≤0,0032%**	**≤0,01%**	**≤0,0032%**
На 12-ти месец	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
На 24-ти месец	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
На 36-ти месец	29,4	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)



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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



Въз основа на оценка по Kaplan-Meier относно продължителността на първия ГМО, 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 (ПЦО) се дефинира като 0% Ph+ метафазни пластинки в костния мозък при изследвани поне 20 метафазни пластинки. Най-голямата честота на ПЦО до 12-ия месец (което включва пациентите, постигнали ПЦО на или преди 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 ПЦО до 24 месец (включва пациентите постигнали ПЦО на или преди 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Таблица 7 Най-висока честота на ПЦО

	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 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 месец			
Отговорили (95% CI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
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 ПЦО 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 mg веднъж дневно.

Като прогресията 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 втората година на анализа 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, включително клонална 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 групата на 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, изчисленият процент 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).

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 ГЦО	 226 (70%) 95 (30%)	 109 (80%) 27 (20%)
Среден период на лечение с иматиниб в дни (25-ТИ-75ТИ 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 (ГЦО), дефиниран като елиминиране (ПЦО, 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 ГЦО при 321 пациенти в ХФ е 51%. Повечето отговорили постигат своя ГЦО 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 ПЦО е 3 пълни месеца (медиана 3,4 месеца). От пациентите, постигнали ГЦО, 77% (95% CI: 70% - 84%) задържат отговора в рамките на 24 месеца. Медиана на продължителност на ГЦО не е достигната. От пациентите, постигнали ПЦО, 85% (95% CI: 78% - 93%) задържат отговора в рамките на 24 месеца. Медиана на продължителност на CCyR не е достигната. Пациентите с изходен ПХО постигат по-бързо ГЦО (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 била 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 постигат ХО 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 в рамките на 24 месеца. Честотата на ГЦО е 30% с медиана на продължителност на отговора 2,8 месеца. От пациентите, постигнали ГЦО, 63% (95% CI: 45% - 80%) задържат отговора в рамките на 24 месеца. Медиана на продължителност на ГЦО е била 32,7 месеца. Изчислената 24-месечна степен на обща преживяемост при пациентите с ХМЛ-АФ е 70%.

Степента на отговор за двете терапевтични рамена са съобщени в Таблица 10.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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%ДИ)	-	-	-	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%ДИ)	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 във Фаза II проучването за изследване на Нилотиниб Зентива в група от пациенти в ХФ или АФ, които преди това са екстензивно лекувани с редица терапевтични схеми в това число инхибитор на тирозин киназата 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 ГЦО и 50% степен на ПХО. При 11 пациенти в АФ, оценени за ефикасност, лечението индуцира 36% степен на общ ХО.

След неуспех на лечение с иматиниб, са забелязани 24 различни BCR-ABL мутации при 42% от пациентите с ХМЛ в хронична фаза и при 54% от пациентите с ХМЛ във фаза на акселерация, които са изследвани за мутации. Нилотиниб Зентива 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 са лекувани 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). 190 от 215-те пациенти (88,4%) влизат във фаза на TFR 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 ГМО на 48-ма седмица след началото на фазата на TFR (като се има предвид всеки пациент, при който се налага подновяване на лечението поради липса на отговор).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

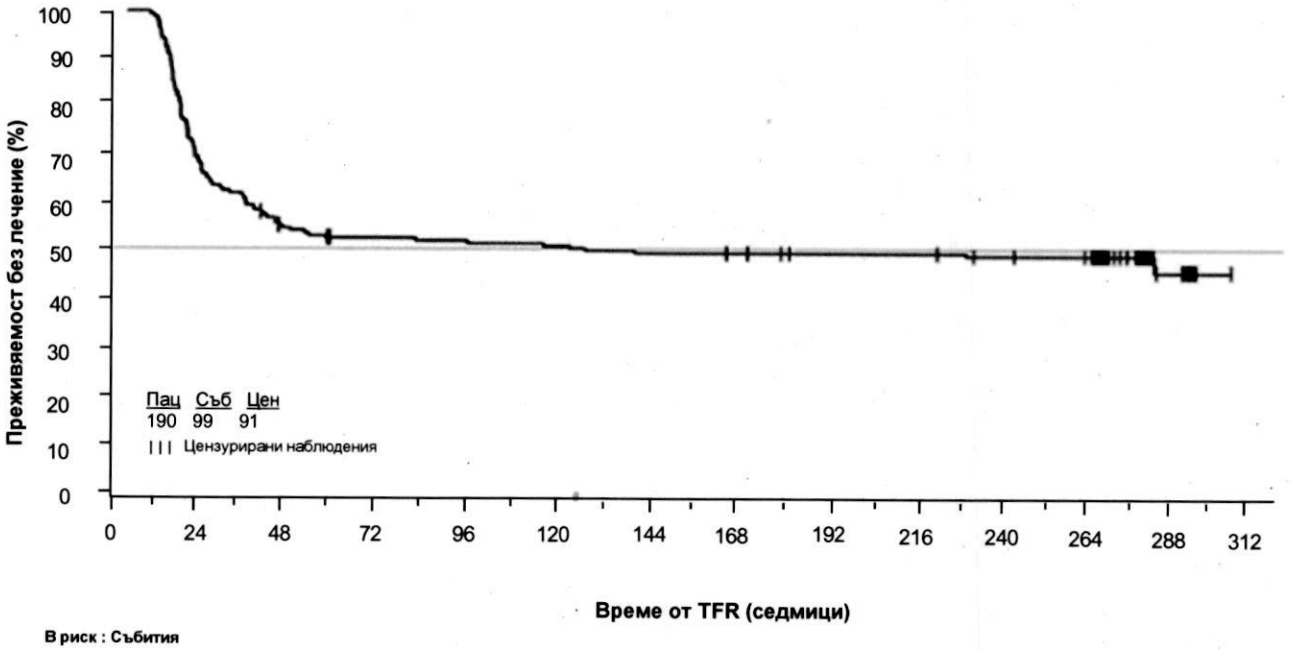
Пациенти, включени във фазата на TFR	190	
седмици след началото на фазата на TFR	48 седмици	264 седмици
пациенти, останали с ГМО или с подобрение	98 (51,6%, [95% CI: 44,2, 58,9])	79[2] (41,6%, 95% CI: 34,5, 48,9)
Пациенти, прекъснали фазата на TFR	93 [1]	109
поради загуба на ГМО	88 (46,3%)	94 (49,5%)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

[1] Един пациент не губи ГМО до седмица 48, но прекъсва фазата на TFR.
[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, през което 50% от всички повторно лекувани пациенти повторно постигат ГМО и MR4,5, е съответно 7 и 12,9 седмици. Кумулативната честота на повторно постигане на ГМО 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 събитие, свързано с TFS.

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



В риск : Събития

190:0 120:70 99:89 95:91 93:93 92:94 89:97 88:97 85:97 85:97 82:98 67:98 10:99 0:99

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 във фаза на TFR, 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) не потвърждават загуба на MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) в рамките на една година.

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

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

Пациенти, включени във фазата на TFR	126	
седмици след началото на фазата на TFR	48 седмици	264 седмици
пациенти, останали с ГМО, 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 фазата на TFR	53	74 [1]
поради потвърдена загуба на MR4,0 или загуба на ГМО	53 (42,1%)	61 (82,4%)
поради други причини	0	13
Пациенти, започнали повторно лечение след загуба на ГМО 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%)

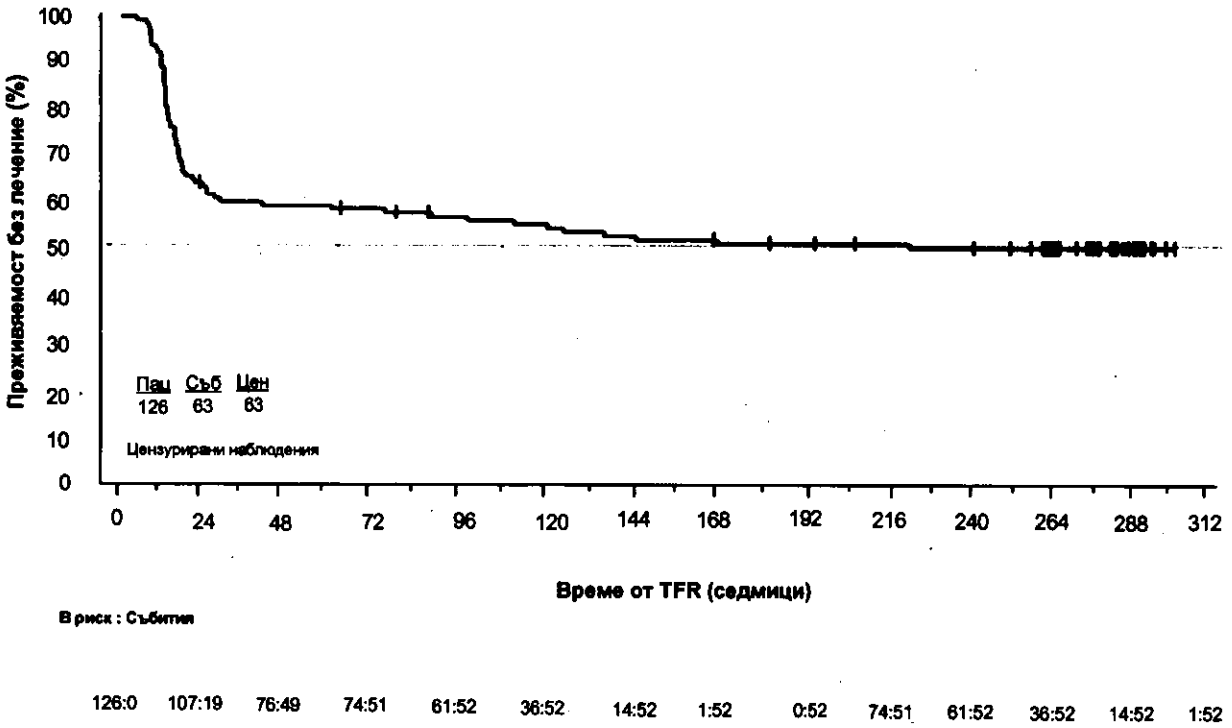
[1] Двама пациенти са имали ГМО (PCR оценяване) на 264 седмица, но прекъсват на по-късен етап и не са преминавали по-нататъшно PCR оценяване.

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 събитие, свързано с TFS.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 от 50 mg (до максимална единична доза 400 mg). Ключовите данни от проучването са обобщени в Таблица 13.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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)
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%)
ГМО (BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) на 12-ия цикъл, (95% CI)	60%, (38,7, 78,9)	48,5%, (30,8, 66,5)
ГМО до 12-ия цикъл, (95% CI)	64,0%, (42,5, 82,0)	57,6%, (39,2, 74,5)
ГМО до 66-ия цикъл, (95% CI)	76,0%, (54,9, 90,6)	60,6%, (42,1, 77,1)
Медиана на времето до ГМО 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 ГМО сред пациентите, постигнали ГМО	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, върнат в ХФ, като е имал ПХО и ПЦО до 6 –ия цикъл на лечението с нилотиниб.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пикова концентрация на нилотиниб се достига 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 Зентива 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 Зентива 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 участници 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 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). Непроменеият 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 дозозависима, 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.

Постига се стационарно състояние по същество до 8-ия ден. Увеличението на серумната експозиция на нилотиниб между първата доза и стационарното състояние е било

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

приблизително двукратно при приложение веднъж дневно и 3,8 пъти при приложение два пъти дневно.

Проучвания за бионаличност/биоеквивалентност

Доказана е биоеквивалентност при еднократен прием на 400 mg нилотиниб под формата на 2 твърди капсули от 200 mg, при които съдържанието на всяка твърда капсула е било разтворено в една чаена лъжичка ябълково пюре и еднократен прием на 2 интактни твърди капсули от 200 mg.

Педиатрична популация

При приложение на нилотиниб при педиатрични пациенти в доза 230 mg/m^2 два пъти дневно, закръглени до най-близката доза от 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 ЦНС или дихателната функция. *In vitro* проучвания за безопасност по отношение на сърцето дават предклиничен сигнал за удължаване на QT интервала, въз основа на предизвикани от нилотиниб блокиране на hERG зарядите и удължаване продължителността на акционния потенциал в изолирани сърца от зайци. Не са наблюдавани ефекти при измерване на ЕКГ при кучета и маймуни лекувани до 39 седмици или при специални телеметрични проучвания 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 аминотрансфразата 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 главно 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Проучвания за канцерогенност

При 2-годишно проучване за карциногенност 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 карциногенност 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 в стационарно състояние (според AUC) на нилотиниб при доза 800 mg/ден.
В 26-седмичното проучване за карциногенност при Tg.rasH2 мишки, в което нилотиниб е прилаган при 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 максимална 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 максимална 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 понижение на броя на лимфоцитите).

Проучвания за репродуктивна токсичност и фертилитет

Нилотиниб не индуцира тератогенност, но показва ембрио- и фетотоксичност в дози, които показват също и токсичност при майката. Увеличена постимплантационна 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 сращане на лицевите кости (сращане 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 ювенилно 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 Зентива 150 mg твърди капсули

Съдържание на капсулата
Лактоза монохидрат Кросповидон тип А (Е1202)
Колоиден безводен силициев диоксид(Е551)
Магнезиев стеарат (Е470b)

Състав на капсулата
Хипромелоза (Е464)
Карагенан (Е407)
Калиев хлорид (Е508)
Еритрозин (Е127)
Железен оксид, жълт (Е172)
Железен оксид, червен (Е172)
Титанов диоксид (Е171)
Пречистена вода

Черно печатно мастило
Шеллак (Е904)
Пропиленгликол (Е1520)
Калиев хидроксид (Е525)
Железен оксид, черен (Е172)

Нилотиниб Зентива 200 mg твърди капсули

Съдържание на капсулата
Лактоза монохидрат
Кросповидон тип А (Е1202)
Колоиден безводен силициев диоксид (Е551)
Магнезиев стеарат (Е470b)

Състав на капсулата
Хипромелоза (Е464)
Карагенан (Е407)
Калиев хлорид (Е508)
Еритрозин (Е127)
Жълт железен оксид (Е172)
Титанов диоксид (Е171)
Пречистена вода
Черно печатно мастило
Шеллак (Е904)
Пропиленгликол (Е1520)
Калиев хидроксид (Е525)
Железен оксид, черен (Е172)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Нилотиниб Зентива 150 mg твърди капсули
Не изисква специални условия на съхранение

Нилотиниб Зентива 200 mg твърди капсули
Не изисква специални условия на съхранение

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Нилотиниб Зентива се предлага вследните опаковки:

Нилотиниб Зентива 150 mg твърди капсули
Единични опаковки, съдържащи 28 или 112 твърди капсули в блистери от Alu PVC/PE/PVdC или AluOPA/Alu/PVC. Групови опаковки, съдържащи 112 (4 опаковки по 28) твърди капсули или 120 (3 опаковки по 40) твърди капсули в блистери от Alu PVC/PE/PVdC или Alu OPA/Alu/PVC

Нилотиниб Зентива 200 mg твърди капсули
Единични опаковки, съдържащи 28 или 112 твърди капсули в блистери от Alu PVC/PE/PVdC или Alu OPA/Alu/PVC.
Групови опаковки, съдържащи 112 (4 опаковки по 28) твърди капсули или 120 (3 опаковки по 40) твърди капсули в блистери от Alu PVC/PE/PVdC или Alu OPA/Alu/PVC.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

150 mg: Рег. №: 20240223
200 mg: Рег. №: 20240224

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Дата на първо разрешаване: 08.08.2024г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08.10.2025 г.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •