

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİTİNAB 150 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Nilotinib HCl susuz 160,328 mg (150 mg nilotinibe eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Açık sarı granül içeren, üzerinde 150 yazılı, No: 1 turuncu opak kapak / turuncu opak gövde sert jelatin kapsül (jelatin (sığır kaynaklı))

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NİTİNAB,

-Yeni tanı konmuş Philadelphia kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemili (Ph+ KML) yetişkin hastalarda kronik evre tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, KML hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji:

Tedavi, klinik yarar gözlemlendiği sürece veya kabul edilemez toksisite ortaya çıkana kadar sürdürülmelidir.

Bir dozun atlanması durumunda, hasta ilave bir doz almayıp, reçete edilen bir sonraki doz ile devam etmelidir.

NİTİNAB için önerilen doz günde iki kez 300 mg'dır.

Günde bir kez 400 mg dozu için (bkz. aşağıda doz ayarlamaları), 200 mg kapsüller mevcuttur.

Birinci basamak tedavi olarak nilotinib ile tedavi edilen ve kalıcı derin moleküler yanıt elde eden kronik fazdaki yetişkin Philadelphia kromozomu pozitif KML hastaları (MY4.5)

En az 3 yıl süreyle günde iki kez 300 mg dozunda NİTİNAB ile tedavi edilmiş olan kronik fazdaki uygun yetişkin Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) KML hastalarında, tedavinin kesilmesinden hemen önce eğer derin moleküler yanıt en az bir yıl süreyle kalıcı olmuşa, tedavinin kesilmesi düşünülebilir. NİTİNAB tedavisinin kesilmesi süreci, KML hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

NİTİNAB tedavisini bırakan uygun hastalar BCR-ABL transkript düzeylerini ve diferansiyelli (lökosit formülü de içeren) tam kan sayımlarını bir yıl süreyle her ay, ardından ikinci yılda 6 haftada bir ve sonrasında 12 haftada bir ölçtürmelidir. BCR-ABL transkript düzeyleri izlemi, Uluslararası Ölçekte (IS) moleküler yanıt düzeylerini ölçmek üzere valide edilmiş olan, en az MY4.5 (BCR-ABL/ABL \leq 0.0032 IS) hassasiyete sahip bir kantitatif tanı testi ile gerçekleştirilmelidir.

Tedavisiz faz sırasında doğrulanmış MY4 (MY4=BCR-ABL/ABL \leq 0.01 IS) yanıtını kaybeden fakat MMY (MMY=BCR-ABL/ABL \leq 0.1 IS) yanıtını kaybetmeyen hastalarda BCR-ABL transkript düzeyleri, BCR-ABL düzeyleri MY4 ile MY4.5 arası bir aralığa dönene kadar 2 haftada bir izlenmelidir. BCR-ABL düzeylerinin arka arkaya en az 4 ölçümde MMY ile MY4 arasında korunduğu hastalar orijinal izlem planına geri dönebilir.

MMY'yi kaybeden hastalar, remisyon kaybının meydana geldiğinin bilindiği tarihi izleyen 4 hafta içinde tedaviye yeniden başlamalıdır. Eğer hastada tedavi kesilmeden önce doz azaltımı yapılmışsa, NİTİNAB tedavisi, günde iki kez 300 mg ya da günde bir kez 400 mg şeklinde azaltılmış doz düzeyinde yeniden başlatılmalıdır. NİTİNAB tedavisine yeniden başlayan hastalar, MMY tekrar elde edilene kadar ayda bir ve sonrasında 12 haftada bir BCR-ABL transkript düzeylerini ölçtürmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Doz ayarlamaları ya da doz değişiklikleri:

Temelde yatan lösemi ile ilişkili olmayan hematolojik toksisiteler (nötropeni, trombositopeni) nedeniyle NİTİNAB tedavisinin geçici olarak kesilmesi ve/veya dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. Tablo 1).

Tablo 1: Nötropeni ve Trombositopeni için Doz Ayarlamaları

Yeni tanı konmuş kronik evre KML 300 mg 2x1	ANC * $<1 \times 10^9$ /L ve/veya trombosit sayısı $<50 \times 10^9$ /L	1. Nilotinib kesilir ve kan sayımı izlenir. 2. ANC $>1 \times 10^9$ /L ve/veya trombosit $>50 \times 10^9$ /L ise 2 hafta içinde önceki dozdan başlanır 3. Kan sayımı düşük olmaya devam ederse, dozun günde bir kez 400 mg olacak şekilde azaltılması gerekebilir.
--	---	---

*ANC: Absolute neutrophil count Mutlak nötrofil sayısı

Eğer klinik olarak anlamlı orta dereceli veya şiddetli hematolojik olmayan toksisite gelişirse, doz uygulamasına ara verilmeli ve hastalar gerekli şekilde izlenmeli ve takip edilmelidir. Eğer önceki doz erişkin hastalarda günde iki kez 300 mg ise, toksisite kaybolduktan sonra doz uygulamasına erişkin hastalarda günde bir kez 400 mg'dan devam edilebilir. Şayet önceki doz erişkin hastalarda günde bir kez 400 mg ise, tedavi kesilmelidir. Eğer klinik açıdan uygunsa, dozun erişkin hastalarda günde iki kez 300 mg'a tekrar yükseltilmesi düşünülmelidir.

Serum lipaz düzeyinde yükselme: Derece 3 ya da 4 lipaz yükselmeleri için, yetişkin hastalarda dozlar günde bir kez 400 mg'a indirilmelidir veya kesilmelidir. Serum lipaz düzeyleri ayda bir kez ya da klinik olarak endike olduğu şekilde takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Bilirubin ve hepatik transaminazlarda yükselme: Erişkin hastalarda bilirubin düzeylerinde ve hepatik transaminazlarda 3. veya 4. derecedeki yükselmeler için, dozlar günde bir kez 400 mg'a indirilmelidir veya kesilmelidir (bkz. bölüm 4.8). Ayda bir kez veya klinik olarak uygun olduğu durumlarda bilirubin ve serum hepatik transaminazlar ölçülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda klinik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Nilotinib ve metabolitleri böbrekler aracılığıyla atılmadığı için, böbrek yetmezliği olan hastalarda toplam vücut klerensinde bir azalma beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği nilotinibin farmakokinetiği üzerinde hafif derecede etki gösterir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli görülmemekle birlikte, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. (bkz. bölüm 4.4).

Kalp rahatsızlıkları:

Klinik çalışmalara, kontrol altında olmayan ya da anlamlı kalp hastalığı (yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, stabil olmayan anjina ya da klinik olarak anlamlı bradikardi dahil olmak üzere) olan hastalar dahil edilmemiştir. Kalp rahatsızlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Nilotinib tedavisi ile total serum kolesterol düzeylerinde artışlar bildirilmiştir (bkz., Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Lipid profilleri NİTİNAB tedavisi başlatılmadan önce belirlenmeli ve tedavi başlatıldıktan 3 ve 6 ay sonra ve kronik tedavi sırasında en az yılda bir kez değerlendirilmelidir. Nilotinib tedavisi ile kan glukozu düzeylerinde artışlar bildirilmiştir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kan glukoz düzeylerinin NİTİNAB ile tedavi başlatılmadan önce değerlendirilmeli ve tedavi sırasında izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Kronik faz Philadelphia kromozomu pozitif KML'li 2 ila <18 yaş pediyatrik hastalarda nilotinibin güvenliliği ve etkililiği belirlenmiştir (bkz. bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2). 2 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda ya da akselere faz veya blast krizdeki Philadelphia kromozomu pozitif KML'li pediyatrik hastalarda deneyim bulunmamaktadır. Yeni tanı almış 10 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda veri mevcut değildir ve yeni tanı almış imatinibe dirençli veya imatinibi tolere edemeyen 6 yaşın altındaki hastalarda sınırlı veri mevcuttur.

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalara katılan deneklerin yaklaşık %12'sini 65 yaş ve üzeri hastalar oluşturmuştur. 18 ila 65 yaş arası yetişkinlere kıyasla 65 yaş ve üzeri hastalarda güvenlilik ve etkililik açısından herhangi bir major farklılık gözlenmemiştir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

NİTİNAB günde iki kez yaklaşık 12 saat aralıklarla, aç karnına alınmalıdır. Tedavi, hastaya faydalı olduğu sürece devam ettirilmelidir.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir. Kapsüller suyla yutulmalıdır. İlaç alınmadan en az 2 saat öncesine kadar ve ilaç alındıktan sonra en az 1 saat herhangi bir gıda tüketilmemelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

NİTİNAB, nilotinibe ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Nilotinib QT intervalini uzatmaktadır. Nilotinib kullanımı ile ani ölüm vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle NİTİNAB, hipokalemi, hipomagnezemi veya uzun QT sendromlu hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Nilotinib QT intervalini uzatmaktadır. NİTİNAB uygulamasına başlanmadan önce hipokalemi veya hipomagnezemi düzeltilmeli ve tedavi sırasında periyodik olarak kontrol edilmelidir. NİTİNAB tedavisine başlamadan önce bazal EKG başladıktan sonra 7. günde ve klinik olarak endike olduğu takdirde daha sonra tekrar EKG çekilmesi uygundur.
- Nilotinib alan hastalarda ani ölüm vakaları raporlanmıştır. NİTİNAB hipokalemi, hipomagnezemi veya uzun QT sendromlu hastalarda kullanılmamalıdır.
- Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve/veya QT'yi uzatma potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.
- İlaç alınmadan en az 2 saat öncesine kadar ve ilaç alındıktan sonra en az 1 saat herhangi bir gıda tüketilmemelidir.

QT Uzaması:

Nilotinibin konsantrasyona bağlı olarak erişkin ve pediyatrik hastalarda yüzey EKG'sinde QT aralığı ölçümü ile kardiyak ventriküler repolarizasyonu uzattığı gösterilmiştir.

Faz III çalışmasında yeni tanı konmuş Ph+ KML kronik faz hastalarında kararlı durumda başlangıca göre ortalama QTcF (Fridericia yöntemi ile düzeltilen QT) aralığı ortalama zamanı günde 2 kez nilotinib 300 mg grubunda 6 milisaniye olmuştur. Günde 2 kez 300 mg olan önerilen dozda hiçbir hastada mutlak QTcF 480 milisaniye üzerine çıkmamıştır ve torsades de pointes (geçici ya da uzun süreli) epizodu gözlenmemiştir.

Hastalardakilere benzer maruziyetlerin gözlendiği bir sağlıklı gönüllü çalışmasında, plasebo kolunun çıkarıldığı ortalama QTcF değişimi başlangıca göre 7 milisaniye (güven aralığı ± 4 milisaniye) olarak bulunmuştur. Hiçbir denekte 450 milisaniyenin üzerinde bir QTcF gözlenmemiştir. İlave olarak, çalışma sırasında klinik olarak anlamlı bir aritmi vakası meydana gelmemiştir. Özellikle de, hiçbir torsades de pointes (geçici ya da uzun süreli) epizodu gözlenmemiştir.

Nilotinib besinlerle ve/veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve/veya QT'yi uzatma potansiyeli olduğu bilinen tıbbi ürünlerle birlikte yanlış biçimde alındığında QT aralığında anlamlı uzama meydana gelebilir. Bu nedenle, besinlerle birlikte uygulamaktan ve güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve/veya QT'yi uzatma potansiyeli olduğu bilinen tıbbi ürünlerle birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.5).

Hipokalemi ve hipomagnezemi varlığı, hastaları QT uzamasının görülmesi açısından riske maruz bırakabilir. QT aralığı uzaması hastaları ölümcül sonuç riskine maruz bırakabilir. Tedavi başlanmadan hipokalemi ya da hipomagnezemi varsa düzeltilmelidir ve tedavi boyunca periyodik olarak takip edilmelidir.

QTc (düzeltilmiş QT) aralığında uzama görülen veya uzama riski olan aşağıdaki hastalarda NİTİNAB kullanılmamalıdır:

- uzun QT sendromu olanlar,
- yakın tarihli miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, stabil olmayan angina veya klinik anlamlı bradikardi dahil kontrol edilemeyen veya önemli kardiyak hastalığı olanlar,
- antiaritmik ürünlerin veya QT aralığının uzamasına neden olan diğer ürünleri kullananlar.

QTc aralığının etkilenip etkilenmediğinin yakından takip edilmesi önerilir. NİTİNAB tedavisine başlamadan önce bazal EKG, başladıktan sonra 7. günde ve klinik olarak endike olduğu takdirde daha sonra tekrar EKG çekilmesi uygundur.

NİTİNAB uygulamasına başlanmadan önce hipokalemi veya hipomagnazemi düzeltilmeli ve tedavi sırasında periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Miyelosupresyon:

Nilotinib tedavisinin genellikle trombositopeni, nötropeni ve anemi ile ilişkisi olabilir (Ulusal kanser enstitüsü, Genel toksisite kriteri Derece 3/4). Akselere Faz (AF) KML hastalarında bu durumlar daha sık meydana gelmektedir. Tedavinin ilk 2 ayı süresince 2 haftada bir ve daha sonra ayda bir ya da klinik olarak endike olduğu şekilde tam kan sayımı yapılmalıdır. Miyelosupresyon genellikle geri dönüşümlü olup, çoğunlukla tedaviye geçici olarak ara verilerek ya da doz azaltılarak kontrol altına alınmıştır (bkz. bölüm 4.2).

Ani Ölüm:

Kalp hastalığı öyküsü veya anlamlı kardiyak risk faktörleri bulunan imatinib dirençli veya intoler kronik ve akselere faz KML hastalarında, klinik çalışmalarda nilotinib kullanımı ile nadiren (%0,1-1) ani ölüm vakaları bildirilmiştir. Bu hastalarda sıklıkla altta yatan maligniteye ek olarak komorbiditelerin de mevcut olduğu görülmüş ve eş zamanlı ilaç kullanımı tespit edilmiştir. Ventriküler repolarizasyon anomalilerinin de katkı sağlayan faktörler olabileceği düşünülmüştür. Yeni tanı konmuş Ph+ KML kronik fazda, Faz III çalışmasında ani ölüm vakası bildirilmemiştir.

Sıvı tutulumu:

Yeni tanı konmuş KML hastalarında yürütülen bir Faz III çalışmada ilaçla bağlantılı sıvı tutulumunun plevral efüzyon, pulmoner ödem ve perikard efüzyonu gibi şiddetli formları yaygın olmayan sıklıkla (%0,1 ila %1) gözlenmiştir. Pazarlama sonrası bildirimlerde benzer olaylar gözlenmiştir. Beklenmedik, hızlı kilo alımı dikkatle incelenmelidir. Nilotinib ile tedavi sırasında şiddetli sıvı tutulumuna dair belirtiler ortaya çıkarsa, etiyolojisi değerlendirilmeli ve hasta bu doğrultuda tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Advers reaksiyonlar için doz ayarlamaları / Hematolojik olmayan advers ilaç reaksiyonları).

Kardiyovasküler olaylar:

Kardiyovasküler olaylar yeni tanı konmuş KML hastalarında yürütülen randomize bir Faz III nilotinib çalışmasında bildirilmiştir ve pazarlama sonrası raporlarda gözlenmiştir. Klinik çalışmada 60,5 ay medyan tedavi süresiyle 3 / 4. derece kardiyovasküler olaylar şunları kapsamıştır: periferik arter hastalığı (günde iki kere 300 mg ve 400 mg grubunda sırasıyla %1,4 ve %1,1); iskemik kalp hastalığı (günde iki kere 300 mg ve 400 mg grubunda sırasıyla %2,2 ve %6,1) ve iskemik serebrovasküler olaylar (günde iki kere 300 mg ve 400 mg grubunda sırasıyla %1,1 ve %2,2). Eğer kardiyovasküler olayların akut belirtileri ve semptomları ortaya çıkarsa, hastalara acilen tıbbi yardım almaları söylenmelidir. NİTİNAB tedavisi sırasında hastaların

kardiyovasküler durumu değerlendirilmeli ve kardiyovasküler risk faktörleri standart kılavuzlara uygun olarak izlenmeli ve aktif olarak tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Hepatit B reaktivasyonu:

Hepatit B virüsü (HBV) kronik taşıyıcısı olan hastalarda, BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi sonrası, Hepatit B reaktivasyonu ortaya çıkmıştır. Bazı vakalar, karaciğer nakli veya ölüme sebep olan akut karaciğer yetmezliği veya fulminan hepatit ile sonuçlanmıştır. NİTİNAB tedavisine başlanmadan önce, hastalar HBV enfeksiyonu açısından test edilmelidir. Pozitif HBV serolojisine sahip (aktif hastalığı olanlar dahil) ve tedavi sırasında HBV enfeksiyonu için pozitif test sonucu veren hastalarda, tedavi başlatılmadan önce karaciğer hastalığı ve HBV tedavisi konusunda uzman hekimlere danışılmalıdır. NİTİNAB ile tedaviye ihtiyaç duyan HBV taşıyıcıları, tedavi boyunca ve tedavi sonlandırıldıktan sonra birkaç ay boyunca aktif HBV enfeksiyonu bulgu ve belirtileri için yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Kalıcı derin moleküler yanıt elde etmiş olan kronik fazdaki yetişkin Ph+ KML hastalarında özel izlem

Tedavinin kesilmesi için uygunluk

Tipik BCR-ABL transkriptleri olan e13a2/b2a2 veya e14a2/b3a2'yi eksprese ettiği doğrulanan uygun hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülebilir. Hastaların, kantitatif BCR-ABL ölçümüne, moleküler yanıtın derinlik değerlendirmesine ve NİTİNAB ile tedavinin kesilmesinden sonra olası bir moleküler remisyon kaybının tespitine olanak verebilecek tipik BCR-ABL transkriptleri olmalıdır.

Tedavisi kesilen hastaların izlemi

Tedavinin kesilmesine uygun hastalarda BCR-ABL transkript düzeylerinin sık izlemi, en az MY4.5 (BCR-ABL/ABL \leq %0.0032 IS) hassasiyeti ile moleküler yanıt düzeylerini ölçeceği valide edilmiş olan kantitatif bir tanı testi ile gerçekleştirilmelidir. BCR-ABL transkript düzeyleri, tedavi kesilmeden önce ve kesilme sürecinde değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.1).

Major moleküler yanıt kaybının (MMY=BCR-ABL/ABL \leq %0.1 IS) meydana geldiği bilinen tarihi izleyen 4 hafta içerisinde tedaviye yeniden başlanması gerekmektedir. Tedavisiz faz sırasında moleküler relaps meydana gelebilir ve uzun süreli veriler henüz hazır değildir. Bu nedenle, olası bir remisyon kaybını belirleyebilmek için BCR-ABL transkript düzeylerinin ve diferansiyelli (lökosit formülü de içeren) tam kan sayımlarının sık izlemi çok önemlidir (bkz. bölüm 4.2). Tedaviye yeniden başladıktan sonra 3 ay içinde MMY elde edemeyen hastalarda BCR-ABL kinaz bölge mutasyon testinin yapılması gerekir.

Laboratuvar testleri ve takip:

Kan Lipidleri:

Yeni tanı konmuş KML hastalarında yürütülen bir Faz III çalışmada, günde iki kez 400 mg nilotinib ile tedavi edilen hastaların %1,1'inde total kolesterolde derece 3/4 (genel toksisite) artışlar görülmüştür; öte yandan, günde iki kez 300 mg doz grubunda derece 3/4 artışlara rastlanmamıştır. Lipid profilleri NİTİNAB tedavisi başlatılmadan önce belirlenmeli ve tedavi başlatıldıktan 3 ve 6 ay sonra ve kronik tedavi sırasında en az yılda bir kez değerlendirilmelidir. (bkz. bölüm 4.2). HMG CoA redüktaz inhibitörüne (Lipid düşürücü ajan) ihtiyaç olursa, belirli HMG CoA redüktaz inhibitörleri de CYP3A4 yolağı ile metabolize edildiğinden, tedavi

başlatılmadan önce bölüm 4.5'e başvurulmalıdır (Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri)

Kan glukozu

Yeni tanı konmuş KML hastalarında yürütülen bir Faz III çalışmada, günde iki kez 400 mg nilotinib ile tedavi edilen hastaların %6.9'unda kan glukozunda Derece 3/4 artış ve günde iki kez 300 mg ile tedavi edilen hastaların %7.2'sinde kan glukozunda Derece 3/4 artış gözlenmiştir. Glukoz düzeylerinin NİTİNAB ile tedavi başlatılmadan önce değerlendirilmesi ve tedavi sırasında klinik olarak gerekli olduğu şekilde izlenmesi önerilmektedir (bkz. 4.2). Test bulgularına göre tedaviye karar verilirse, hekimler yerel uygulama standartları ve tedavi kılavuzlarını izlemelidir.

İlaç Etkileşimleri:

NİTİNAB'ın güçlü CYP3A4 inhibitörü (bunlarla sınırlı olmamakla birlikte ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin, ritonavir) olan ajanlarla bir arada uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 4.5). Bu ilaçlardan herhangi biriyle tedavi gerekli olduğunda, mümkünse NİTİNAB tedavisine ara verilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.5). NİTİNAB tedavisine geçici olarak ara verilmesi mümkün değilse, hastanın QT aralığının uzaması açısından yakından izlenmesi gereklidir (bkz. bölüm 4.2, bölüm 4.5 ve bölüm 5.2).

NİTİNAB'ın potent CYP3A4 indükleyicileri olan tıbbi ürünlerle (fenitoin, rifampisin, karbamazepin, fenobarbital ve St. John's Wort vb.) eş zamanlı olarak uygulanması, nilotinibe maruziyeti klinik olarak anlamlı bir dereceye kadar düşürebilir. Bu nedenle, NİTİNAB alan hastalarda CYP3A4 indüklemeye potansiyeli daha düşük olan alternatif terapötik ajanların eş zamanlı kullanımı tercih edilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Besin Etkisi:

Nilotinibin biyoyararlanımı gıdalarla artmaktadır. NİTİNAB yemekle birlikte alınmamalıdır ve öğünden en az 2 saat öncesine kadar ve ilaç alındıktan sonra en az 1 saat herhangi bir gıda tüketilmemelidir (bkz. bölüm 4.2, bölüm 4.5). Greyfurt suyu ya da CYP3A4'ü inhibe ettiği bilinen diğer besinler hiçbir zaman tüketilmemelidir.

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği nilotinibin farmakokinetiği üzerinde hafif derecede bir etki gösterir. Tek dozluk 200 mg nilotinib uygulaması, hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda EAA değerinde, hepatik fonksiyonu normal olan bir kontrol grubuna karşı sırasıyla %35, %35 ve %19 artışa neden olmuştur. Nilotinibin öngörülen kararlı durum C_{maks} değeri sırasıyla %29, %18 ve %22 artış göstermiştir. Klinik çalışmalara ALT ve/veya AST düzeyi normal aralığın üst sınırının 2,5 mislinden fazla (ya da hastalığa bağlı ise 5 mislinden fazla) ya da toplam bilirubin düzeyi normal aralığın üst sınırının 1,5 mislinden fazla olan hastalar dahil edilmemiştir. Nilotinib çoğunlukla karaciğer aracılığıyla metabolize edilmektedir. NİTİNAB karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Serum Lipaz:

Serum lipaz düzeylerinde yükselme gözlenmiştir. Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. Abdominal semptomlarla birlikte izlenen lipaz yükselmesi olgularında doza ara verilmemeli ve pankreatit tanısını dışlamak için uygun tanı yöntemlerine başvurulmalıdır.

Elektrolit Anormallikleri:

NİTİNAB uygulamasına başlanmadan önce hipokalemi veya hipomagnazemi düzeltilmeli ve tedavi sırasında periyodik olarak kontrol edilmelidir. Hipokalemi ve hipomagnezemi olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Total Gastrektomi:

Total gastrektomi geçiren hastalarda nilotinibin biyoyararlanımı azalabilir (bkz. bölüm 5.2). Bu hastaların daha sık takip edilmesi düşünülmelidir

Tümör Lizis Sendromu:

Tümör Lizis Sendromunun (TLS) meydana gelme olasılığı nedeniyle, nilotinib tedavisine başlanmadan önce klinik açıdan anlamlı dehidratasyonun düzeltilmesi ve yüksek ürik asit düzeylerinin tedavi edilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.8).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

NİTİNAB, eğer klinik endikasyon mevcut ise eritropoietin veya granülositkoloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi hematopoetik büyüme faktörleri ile kombinasyon halinde verilebilir. Eğer klinik olarak endike ise hidroksiüre veya anagrelid ile verilebilir.

Nilotinib ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize olup CYP3A4'ün oksidatif metabolizmaya katkısı olan başlıca faktör olması beklenir. Nilotinib ayrıca çoklu organ dışı akış pompası P-glikoprotein (P-gp) bir substratıdır. Bu nedenle, sistemik emilen nilotinibin absorpsiyonu ve sonraki eliminasyonu CYP3A4 ve/veya Pgp'yi etkileyen ilaçlar tarafından etkilenebilir.

Nilotinibin serum konsantrasyonlarını arttırabilecek ilaçlar:

İmatinib (P-gp ve CYP3A4'ün bir substratı ve moderatörü) ile kombinasyon halinde verilen nilotinib ile yapılan bir Faz I çalışmada her iki ilaç da CYP3A4 ve/veya Pgp üzerinde hafif bir inhibitör etki göstermiştir. Bu iki ilaç eş zamanlı olarak uygulandığında, imatinibin EAA değeri %18 - %39, nilotinibin EAA değeri ise %18 - %40'a yükselmiştir. Bu değişikliklerin klinik önemi olması muhtemel değildir.

Sağlıklı deneklerde güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazol ile birlikte uygulandığında nilotinibin biyoyararlanımı 3 misli artmıştır. Bu nedenle güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, klaritromisin ve telitromisin dahil olmakla birlikte bunlarla sınırlı değildir) ile eş zamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4). Nilotinibe artmış maruziyet aynı zamanda orta güçte CYP3A4 inhibitörleri ile de beklenebilir. CYP3A4 inhibisyonuna yol açmayan ya da minimum düzeyde yol açan alternatif ilaçlarla eş zamanlı tedavi düşünülmelidir.

Nilotinibin serum konsantrasyonlarını azaltabilecek ilaçlar:

Potent bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin nilotinib C_{maks} değerini %64 azaltır ve nilotinib EAA'sını %80 azaltır. Rifampisin ve nilotinib bir arada kullanılmamalıdır.

CYP3A4 aktivitesini indükleyen ilaçlar nilotinibin metabolizmasını artırmak suretiyle plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. CYP3A4'ü indükleyen ilaçların (örneğin; fenitoin, rifampisin, karbamazepin, fenobarbital ve St. John's Wort) eş zamanlı kullanımı nilotinibe olan maruziyeti azaltabilir. CYP3A4 indükleyicilerinin endike olduğu hastalarda, nispeten düşük bir indüksiyon potansiyeline sahip alternatif ajanların kullanımı düşünülmelidir.

Nilotinibin çözünürlüğü pH'a bağlıdır ve yüksek pH'da daha az çözünür. 5 gün boyunca günde bir kere 40 mg esomeprazol alan sağlıklı gönüllülerde, gastrik pH belirgin biçimde artmış, fakat nilotinibin emilimi sadece orta düzeyde bir düşüş göstermiştir (C_{maks} 'ta %27 düşüş ve $EAA_{0-\infty}$ 'da %34 düşüş). NİTİNAB ihtiyaca göre esomeprazolla ve diğer proton pompası inhibitörleri ile eş zamanlı olarak kullanılabilir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, 400 mg'lık tekli nilotinib dozu famotidinden 10 saat sonra ve 2 saat önce uygulandığında nilotinibin farmakokinetiğinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu nedenle, H2 blokörü ile eşzamanlı kullanım gerekli olduğunda, NİTİNAB dozundan yaklaşık 10 saat önce ve yaklaşık 2 saat sonra uygulanabilir.

Yukarıda bahsedilen aynı çalışmada, 400 mg'lık tekli nilotinib dozundan 2 saat önce veya sonra bir antasid uygulaması da (alüminyum hidroksit/magnezyum hidroksit/simetikon) nilotinib farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Bu nedenle, gerekli olduğunda, NİTİNAB dozundan yaklaşık 2 saat önce veya 2 saat sonra bir antasid uygulanabilir.

Sistemik konsantrasyonları nilotinib tarafından değiştirilebilen ilaçlar:

Nilotinib CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ve UGT1A1'in in vitro olarak görece güçlü inhibitörü olup, en düşük Ki değeri CYP2C9 içindir ($K_i=0.13$ mikrom).

Sensitif bir CYP2C9 substratı olan 25 mg varfarin ile sağlıklı gönüllülerle yürütülen tek doz ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında 800 mg nilotinib, varfarinin farmakokinetik parametrelerinde ve protrombin zamanı (PT) ve uluslararası normalize oran (INR) ile ölçüldüğünde varfarin farmakodinamiğinde herhangi bir değişikliğe yol açmamıştır. Kararlı durum verisi bulunmamaktadır. Bu çalışma, varfarin ile nilotinib arasında klinik açıdan anlamlı ilaç-ilaç etkileşiminin varfarinin 25 mg'a kadarki dozlarında daha az olası olduğunu göstermektedir. Kararlı durum verileri bulunmadığından varfarin tedavisine başlandıktan sonra (en az ilk 2 hafta boyunca) varfarin farmakodinamik parametrelerinin (INR ya da PT) kontrolü önerilir.

KML hastalarında 12 gün süreyle günde iki kez 400 mg dozunda uygulanan nilotinib, oral midazolamın (CYP3A4 substratı) sistemik maruziyetini (EAA ve C_{maks}) sırasıyla 2.6 kat ve 2.0 kat artırmıştır. Nilotinib orta kuvvetli bir CYP3A4 inhibitörüdür. Bunun sonucu olarak, temelde CYP3A4 ile metabolize olan diğer ilaçların (örn. belirli HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) sistemik maruziyeti, nilotinib ile bir arada uygulamada artabilir. CYP3A4 substratları olan ve dar terapötik indekse sahip ilaçlar (bunlarla sınırlı olmamakla birlikte alfentanil, siklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, sirolimus ve takrolimus dahil) nilotinib ile bir arada uygulandığında uygun izlem ve doz ayarlaması gerekli olabilir.

Anti-aritmik ilaçlar ve QT uzamasına neden olabilecek diğer ilaçlar:

Nilotinib; amiodaron, disopiramid, prokainamid, kinidin ve sotatol gibi anti-aritmik tıbbi ürünleri kullanan hastalar dahil QT aralığı uzaması görülmüş veya bu durumun gelişebileceği hastalarda ve klorokin, halofantrin, klaritromisin, haloperidol, metadon ve moksifloksasin gibi QT uzamasına yol açabilecek diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Besin Etkileşimleri:

Nilotinibin emilimi, yemekle birlikte alındığında artarak, daha yüksek bir serum konsantrasyonuna yol açmaktadır (bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2). Greyfurt suyu ya da CYP3A4'ü inhibe ettiği bilinen diğer besinler tüketilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, NİTİNAB tedavisi sırasında ve bitiminden 2 hafta sonrasına kadar çok etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

Nilotinibin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. NİTİNAB gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. NİTİNAB, kadının klinik durumu nilotinib ile tedavi gerektirmedikçe gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında kullanılırsa, hasta fetüs için potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

Eğer nilotinib ile tedavi edilmekte olan bir hasta gebelik düşünüyorsa, Bölüm 4.2 ve 4.4'te tarif edilen tedavinin kesilmesine uygunluk kriterlerine dayalı olarak tedavinin kesilmesi düşünülebilir. Tedavisiz remisyon (TFR) denenirken hastalarda gebeliklere ilişkin sınırlı miktarda veri mevcuttur. Eğer TFR fazında gebelik planlanıyorsa hasta, gebelik sırasında NİTİNAB tedavisine olası bir yeniden başlama gerekliliği konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Nilotinibin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilmiş toksikolojik veriler, nilotinibin sütle atıldığını göstermektedir. Yeni doğanlar/bebekler için risk olasılık dışı bırakılmadığından, NİTİNAB tedavisi sırasında ve son dozdan sonraki 2 hafta boyunca kadınların emzirmemesi gerekir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvan çalışmaları erkek ve dişi sıçanlarda fertilite üzerinde etki göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nilotinibin araç ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir etkiye sahiptir. Baş dönmesi, yorgunluk, görme bozukluğu ya da güvenli taşıt kullanma ya da makine kullanma yeteneği üzerinde potansiyel bir etkiye sahip diğer istenmeyen yan etkiler yaşayan hastalar, bu yan etkiler devam ettiği sürece bu aktiviteleri gerçekleştirmemelidir (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aşağıda tarif edilen veriler, kronik fazla Ph+ KML tanısı yeni koyulan ve günde iki kez 300 mg nilotinib ile tedavi edilen hastalardaki randomize Faz III çalışmanın 279 hastasında nilotinibe maruziyeti yansıtmaktadır. Birinci basamak tedavi olarak nilotinib ile tedavi edilmiş

olan KML hastalarında nilotinib tedavisinin kesilmesi çalışmasına ait güvenilirlik verileri de sunulmaktadır.

Medyan maruziyet süresi 60,5 aydır (aralık 0.1-70,8 ay).

En sık ($\geq\%10$) hematolojik olmayan advers reaksiyonlar döküntü, kaşıntı, baş ağrısı, bulantı, yorgunluk, saç dökülmesi, kas ağrısı ve üst karın ağrısı olmuştur. Bu advers reaksiyonların çoğu hafif ile orta şiddettedir. Kabızlık, deri kuruluğu, asteni, kas spazmları, ishal, eklem ağrısı, karın ağrısı, kusma ve periferik ödem daha az sıklıkla görülmüştür ($<\%10$ ve $\geq\%5$), hafif ile orta şiddettedir, kontrol edilebilirdir ve genellikle dozun azaltılmasını gerektirmemiştir.

Tedavi kaynaklı hematolojik toksisiteler miyelosüpresyonu içermiştir: trombositopeni (%18), nötropeni (%15) ve anemi (%8). Biyokimyasal advers ilaç reaksiyonları alanin aminotransferaz artışı (%24), hiperbilirubinemi (%16), aspartat aminotransferaz artışı (%12), lipaz artışı (%11), kan bilirubin artışı (%10), hiperglisemi (%4), hiperkolesterolemi (%3) ve hipertrigliseridemi ($<\%1$) içermektedir. Plevral ve perikardiyal efüzyonlar, nedensellik ilişkisine bakılmaksızın, günde iki kez nilotinib 300 mg alan hastaların sırasıyla %2 ve $<\%1$ 'inde görülmüştür. Gastrointestinal kanama, nedensellik ilişkisine bakılmaksızın, bu hastaların %3'ünde bildirilmiştir.

Kararlı durumda ortalama zaman için averajı alınan QTcF aralığında başlangıca göre değişiklik 6 milisaniye bulunmuştur. Hiçbir hastada çalışmada incelenen tıbbi ürün kullanımı sırasında >500 milisaniye mutlak QTcF değeri söz konusu olmamıştır. Başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında 60 milisaniyeyi aşan QTcF artışı, incelenen tıbbi ürün kullanımı sırasında hastaların $<\%1$ 'inde gözlenmiştir. Herhangi bir ani ölüm ya da torsade de pointes (geçici veya sürekli) epizodu gözlenmemiştir. Tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortalama sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) başlangıç değerinden bir düşüş gözlenmemiştir. Tedavi sırasında hiçbir hastada $<\%45$ LVEF ya da LVEF değerinde %15'ten fazla mutlak azalma olmamıştır.

Advers olaylara bağlı olarak tedaviden ayrılma hastaların %10'unda gözlenmiştir.

En sık bildirilen yan etkiler:

Tüm nilotinib klinik çalışmalarında hastaların en az %5'inde bildirilen ve hematolojik olmayan advers ilaç reaksiyonları (laboratuvar anormallikleri dışında) aşağıda verilmektedir:

Bu olaylar, aşağıdaki sistem kullanılarak, en sık gözlenen ilk sırada yer almak üzere görülme sıklıklarına ve her bir sıklık grubu içindeki advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyetlerine göre sıralanmıştır. Ayrıca her bir advers ilaç reaksiyonu için ilgili sıklık kategorisinde aşağıdaki (CIOMS III) dönüşüm temel alınmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) Randomize Faz III çalışmada günde iki kez 300 mg nilotinib ile tedavi edilen hastaların en az %5'inde bildirilen hematoloji dışı advers olaylar (laboratuvar anormallikleri hariç) aşağıda listelenmektedir:

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Üst karın ağrısı, bulantı

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, kabızlık, diyare, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü, kaşıntı, alopesi

Yaygın: Kuru cilt

Kas-iskelet bozukluklar ve bağdoku ve kemik hastalıkları:

Çok yaygın: Miyalji

Yaygın: Kas spazmları, ekstremitelerde ağrı, artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Asteni, periferik ödem

Klinik çalışmalardan elde edilen ilave veriler

Aşağıdaki advers ilaç olayları, nilotinib ile gerçekleştirilen tüm klinik çalışmalarda %5'den düşük bir sıklıkta bildirilmiştir (çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor kategorisindedir). Yukarıya dahil edilmeyen, laboratuvar bulguları kapsamındaki çok yaygın advers olaylar ($\geq 1/10$) aşağıda “laboratuvar bulguları” başlığı altında verilmektedir.

Bu advers reaksiyonlar, klinik anlamlılığa dayalı olarak dahil edilmiş ve her bir kategoride azalan bir ciddiyet sırasına göre listelenmiştir; bunlar iki klinik çalışmadan alınmıştır: 1. Yeni tanı almış Ph+ KML-KF 60 aylık analiz ve 2. Dirençli veya intoleranslı Ph+ KML-KF ve KML-AF 24 aylık analiz.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Follikülit, üst solunum yolu enfeksiyonu (farenjit, nazofarenjit ve rinit dahil)

Bilinmiyor: Herpes virüs enfeksiyonu, oral kandidiyazis, subkutan apse, anal abse, tinea pedis, hepatit B reaktivasyonu.

Kist ve polipler de dahil olmak üzere iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın: Deri papilloması

Bilinmiyor: Oral papilloma, paraproteinemi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Eozinofili, lökopeni, lenfopeni

Yaygın olmayan: Pansitopeni

Bilinmiyor: Febril nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Hipersensitivite

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Sekonder hiperparatiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipofosfatemi (kan fosfor seviyesi düşüşü dahil)

Yaygın: Hiperglisemi, hiperkolestrolemi, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, diyabet, iştah azalması, hipokalsemi, hipokalemi.

Yaygın olmayan: Gut, dislipidemi, hiperkalemi

Bilinmiyor: Hiperürisemi, hipoglisemi, iştah bozukluğu

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk, depresyon, anksiyete

Bilinmiyor: Amnezi, disföri

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik hali, hipoestezi, periferik nöropati

Yaygın olmayan: İskemik inme, serebral infarktüs, migren, parestezi.

Bilinmiyor: Serebrovasküler olay, baziler arter stenozu, senkop, tremor, huzursuz bacak sendromu, disastezi, letarji, hiperastezi

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz kaşıntısı, konjonktivit, gözde kuruma (kseroftalmi dahil)

Yaygın olmayan: Hiperemi (skleral, konjunktival, okular), göz kapağı ödemi, fotopsi, konjunktival kanama

Bilinmiyor: Periorbital ödem, blefarit, göz ağrısı, koryoretinopati, allerjik konjonktivit, bulanık görme, oküler yüzey hastalığı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Kardiyak hastalıklar*

Yaygın: Angina pektoris, aritmi (atriyoventriküler blok, taşikardi, atriyal fibrilasyon, ventriküler ekstrasistoller, bradikardiyi içerir), elektrokardiyogramda QT uzaması, çarpıntı, miyokard infarktüsü

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği, siyanoz

Bilinmiyor: Ejeksiyon fraksiyonunda azalma, perikardiyal efüzyon, perikardit, diyastolik disfonksiyon, sol dal branş bloğu

* *Faz III çalışmanın günde iki kez 300 mg ve/veya günde iki kez 400 mg tedavi kolunda bildirilmiştir*

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Yüz kızarıklığı, hipertansiyon

Yaygın olmayan: İntermitan kladikasyon, periferik arteriyel tıkaçıcı hastalık, arteriyoskleroz

Bilinmiyor: Hematom, periferik arter stenozu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne, öksürük

Yaygın olmayan: Plevral efüzyon,

Bilinmiyor: Eforlu dispne, plörezi, burun kanaması, orofaringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karında rahatsızlık, karında şişkinlik, gaz, disguzi

Yaygın olmayan: Pankreatit, dişlerde hassasiyet, gastrit

Bilinmiyor: Özofagus ülseri, gastrik ülser, özofagus ağrısı, stomatit, ağız kuruluğu, enterokolit, hemoroidler, hiatus hernisi, rektal kanama, dış eti iltihabı

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: Hiperbilirubinemi (kan bilirubin değerlerinde artış dahil)

Yaygın: Hepatik işlevlerde anormallik

Yaygın olmayan: Sarılık

Bilinmiyor: Toksik hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Gece terlemeleri, hiperhidroz, egzema, ürtiker, dermatit (alerjik, eksojen ve akneli), kontüzyon, akne

Yaygın olmayan: İlaç döküntüsü, deri ağrısı.

Bilinmiyor: Eritema multiforme, ürtiker, blister, dermal kist, sebasöz hiperplazi, yüzde şişlik, deri atrofisi, deri hipertrofisi, deride ekfoliasyon, deride hiperpigmentasyon, deride renk değişikliği, hiperkeratoz, psöriazis.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kemik ağrısı, sırt ağrısı, kas zayıflığı

Yaygın olmayan: Kas-iskelet ağrısı, vücudun yan tarafında ağrı.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Dizüri, pollakiüri, kromatüri.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Erektile fonksiyon bozukluğu

Bilinmiyor: Jinekomasti, memede indurasyon, menoraji, meme başında şişlik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Pireksi, göğüs ağrısı (kardiyak olmayan göğüs ağrısı dahil), göğüste sıkıntı

Yaygın olmayan: Ağrı, titremeler, vücut sıcaklığında hissedilen değişiklikler (sıcak hissetme ve soğuk hissetme dahil), halsizlik.

Bilinmiyor: Lokalize ödem, yüz ödemi

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın: Alanin aminotransferaz düzeylerinde artış, aspartat aminotransferaz düzeylerinde artış, lipaz düzeylerinde artış, lipoprotein kolesterol düzeyinde artış (düşük yoğunluklu ve yüksek yoğunluklu dahil), total kolesterol düzeyinde artış, kan trigliseritleri düzeyinde artış.

Yaygın: Hemogloblin düzeyinde düşüş, kan amilaz düzeyinde artış, kan alkalin fosfataz düzeyinde artış, gama-glutamiltansferaz düzeyinde artış, beden ağırlığında artış, kan insülin düzeyinde artış, globülinler düzeyinde düşüş.

Bilinmiyor: Kanda paratiroid hormon artışı, kan insülin düzeyinde azalma, insülin C-peptid düzeyinde azalma, beden ağırlığında azalma.

Rutin hematolojik veya biyokimya laboratuvar değerlerinde klinik anlama sahip ya da şiddetli anormallikler Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2 Derece 3-4 laboratuvar anormallikleri *

	n=279 (%)
Hematolojik parametreler	
Miyelosüpresyon	
- Nötropeni	12
- Trombositopeni	10
- Anemi	4
Biyokimyasal parametreler	
- Kreatinin düzeyinde artış	0
- Lipaz düzeyinde artış	9
- SGOT (AST) düzeyinde artış	1
- SGPT (ALT) düzeyinde artış	4
- Hipofosfatemi	8
- Bilirubin (total) düzeyinde artış	4
- Glukoz düzeyinde artış	7
- Kolesterol (total) düzeyinde artış	0
- Trigliseritler düzeyinde artış	0

* Tek ondalık haneli yüzdeler kullanılmış ve bu tabloda tam sayıya yuvarlanarak sunulmuştur.

Kalıcı derin moleküler yanıt elde etmiş olan kronik fazdaki yetişkin Ph+ KML hastalarında tedavinin kesilmesi

Tedavisiz remisyon (TFR) denemesi çerçevesinde nilotinib tedavisinin kesilmesinden sonra hastalar, tedavinin kesilmesi öncesi ile karşılaştırıldığında daha sık miyalji, ekstremitte ağrısı, artralji, kemik ağrısı, spinal ağrı veya kas-iskelet ağrısı gibi kas-iskelet semptomları yaşayabilir. Yeni tanı almış kronik fazdaki yetişkin Ph+ KML hastalarındaki (N=190) bir Faz II klinik çalışmada kas-iskelet semptomları, nilotinibin kesilmesini takip eden bir yıl içinde %24,7 oranında bildirilirken bu oran nilotinib tedavisi sırasında bir önceki yılda %16,3 olmuştur.

Seçili advers reaksiyonların tanımlanması

Hepatit B reaktivasyonu

BCR-ABL TKI'lerle ilişkili olarak hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı vakalarda, karaciğer nakliyle veya ölümle sonuçlanan akut karaciğer yetmezliği veya fulminan hepatit ortaya çıkmıştır (bkz. bölüm 4.4).

Spontan vaka bildirimleri ve literatür vakalarından elde edilen advers etkiler (sıklığı bilinmeyen)

Pazarlama sonrası deneyim, spontan vaka bildirimleri, literatür vakaları, genişletilmiş erişim programları ve global ruhsatlandırma çalışmaları dışındaki klinik çalışmalardan aşağıdaki advers reaksiyonlar elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar boyutu tam olarak bilinmeyen bir popülasyondan bildirilmiş olduğundan, bunların sıklığını güvenilir bir şekilde hesaplamak ya da nilotinib maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün olmamaktadır.

Seyrek: Nilotinib ile tedavi edilen vakalarda tümör lizis sendromu vakaları bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nilotinib, belirtilmeyen sayıda nilotinib kapsülün alkol veya diğer ilaçlarla birlikte içildiği kasıtlı doz aşımına ilişkin münferit raporlar alınmıştır. Advers olaylar nötropeni, kusma ve sersemlik olmuştur. EKG değişiklikleri veya hepatoksisite bildirilmemiştir. Bildirilen sonuçlar olayların reversibl olduğu yönündedir.

Doz aşımı durumunda, hasta gözlem altında tutulmalı ve uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajan: Protein-tirozin kinaz inhibitörü
ATC Kodu: L01EA03

Etki mekanizması:

Nilotinib, hem hücre dizilerinde hem de Philadelphia-kromozomu pozitif primer lösemi hücrelerinde, BCR-ABL onkoproteininin Abl tirozin kinaz aktivitesinin güçlü bir inhibitörüdür. İlaç, ATP bağlanma yerine son derece yüksek bir afinite ile bağlanarak, vahşi-tip BCR-ABL'yi güçlü bir şekilde inhibe etmekte ve BCR-ABL'nin imatinibe karşı dirençli 32/33 mutant formuna karşı etkinlik sağlamaktadır. Bu biyokimyasal etkinliğin bir sonucu olarak, nilotinib KML hastalarından alınan Philadelphia-kromozomu pozitif primer lösemi hücrelerinde ve hücre dizilerinde selektif olarak proliferasyonu inhibe etmekte ve apoptozu indüklemektedir. KML sıçan modellerinde, nilotinib monoterapi olarak oral uygulamayı takiben tümör yükünü azaltmakta ve sağ kalımı uzatmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Nilotinibin, KML tedavisi için önerilen terapötik dozlarda oral uygulamayı takiben elde edilen aralıktaki konsantrasyonlarda inhibe ettiği PDGF, Kit CSF-1R, DDR ve Efrin reseptör kinazları dışında, Src de dahil olmak üzere incelenen diğer protein kinazların çoğuna karşı herhangi bir etkisi yoktur ya da çok küçük bir etkisi vardır (bkz. Tablo 3).

Tablo 3: Nilotinibin Kinaz Profili (Fosforilasyon IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinik Çalışmalar:

Yeni tanı almış kronik faz KML'de klinik çalışmalar

Sitogenetik olarak doğrulanmış yeni tanı konmuş yetişkin Ph+ KML-KF (kronik faz) hastalarında imatinib karşısında nilotinibin etkililiğini belirlemek üzere 846 yetişkin hastada açık etiketli, çok merkezli, randomize bir Faz III çalışması yürütülmüştür.

Hastalar altı ay önce tanı almıştır ve hidroksiüre ve/veya anagrelid hariç önceden tedavi görmemişlerdir. Hastalar günde iki kez nilotinib 300 mg (n=282), günde iki kez nilotinib 400

mg (n=281) veya günde bir kez imatinib 400 mg (n=283) almak üzere 1:1:1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon, tanı anındaki Sokal risk skoruna göre katmanlandırılmıştır.

Başlangıç karakteristikleri üç tedavi kolu arasında dengeli olmuştur. Medyan yaş her iki nilotinib kolunda 47 yıl ve imatinib kolunda 46 yıl olmuş, günde iki kez nilotinib 300 mg, günde iki kez nilotinib 400 mg ve günde bir kez imatinib 400 mg kollarında hastaların sırasıyla %12,8, %10,0 ve %12,4'ünün ≥ 65 yaşında olduğu belirlenmiştir.

Erkek hastaların sayısı kadın hastalardan biraz daha fazla olmuştur (günde iki kez nilotinib 300 mg, günde iki kez nilotinib 400 mg ve günde bir kez imatinib 400 mg kollarında sırasıyla %56,0, %62,3 ve %55,8). Hastaların %60'ından fazlası beyazdır ve tüm hastaların %25'i Asyalıdır.

Birincil veri analizi zaman noktası 846 hastanın tümünün 12 aylık tedaviyi tamamladığı (ya da daha önce ayrıldığı) zaman olmuştur. Müteakip analizler hastaların 24, 36, 48, 60 ve 72 aylık tedaviyi tamamladığı (ya da daha önce ayrıldığı) zamanları yansıtmaktadır. Tedavide geçen medyan süre nilotinib tedavi kollarında yaklaşık 70 ay ve imatinib grubunda 64 aydır. Kullanılan medyan doz yoğunluğu günde iki kez 300 mg nilotinib için 593 mg/gün, günde iki kez 400 mg nilotinib için 772 mg/gün ve günde bir kez 400 mg imatinib için 400 mg/gün şeklindedir. Bu çalışma devam etmektedir.

Birincil sonlanım noktası 12. ayda majör moleküler yanıt (MMY) olmuştur. MMY, RQ PCR ile ölçülen uluslararası ölçeğe (IS) göre $\leq 0,1$ BCR ABL/ABL% şeklinde tanımlanmış olup standardize başlangıç değerinden ≥ 3 log BCR ABL transkript azalmasına karşılık gelmektedir. 12. ayda MMY oranı, günde iki kez 300 mg nilotinib grubunda, günde bir kez 400 mg imatinib grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olmuştur (%44,3 karşısında %22,3, $p < 0.0001$). 12. ayda MMY oranı günde iki kez 400 mg nilotinib grubunda da, günde bir kez 400 mg imatinib grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (%42,7 karşısında %22,3, $p < 0.0001$).

3, 6, 9 ve 12. aylarda MMY oranları günde iki kez 300 mg nilotinib grubu için sırasıyla %8,9, %33,0, %43,3 ve %44,3, günde iki kez 400 mg nilotinib grubu için sırasıyla %5,0, %29,5%, %38,1 ve %42,7 ve günde bir kez 400 mg imatinib için sırasıyla %0,7, %12,0, %18,0 ve %22,3 olmuştur.

Majör moleküler yanıt (MMY)

Birincil etkinlik değişkeni çalışma ilacına başladıktan sonra 12. ayda MMY olmuştur. Birincil etkinlik değişkeni 12. ayda Major Moleküler Yanıt (MMY) günde iki kez 300 mg nilotinib grubunda günde bir kez 400 mg imatinib grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (%44,3 vs %22,3, $p < 0.0001$).

12, 24, 36, 48, 60 ve 72. ayda MMY oranları Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4 MMY oranı

	Nilotinib günde iki kez 300 mg n=282 (%)	Nilotinib günde iki kez 400 mg n=281 (%)	İmatinib günde bir kez 400 mg n=283 (%)
12. ayda Major Moleküler Yanıt Yanıt için %95 GA	44,3 ¹ (38,4, 50,3)	42,7 ¹ (36,8, 48,7)	22,3 (17,6, 27,6)
24. ayda Major Moleküler Yanıt Yanıt için % 95 GA	61,7 ¹ (55,8, 67,4)	59,1 ¹ (53,1, 64,9)	37,5 (31,8, 43,4)
36. ayda Major Moleküler Yanıt² Yanıt için % 95 GA	58,5 ¹ (52,5, 64,3)	57,3 ¹ (51,3, 63,2)	38,5 (32,8, 44,5)
48. ayda Major Moleküler Yanıt³ Yanıt için % 95 GA	59,9 ¹ (54,0, 65,7)	55,2 (49,1, 61,1)	43,8 (38,0, 49,8)
60. ayda Major Moleküler Yanıt⁴ Yanıt için % 95 GA	62,8 (56,8, 68,4)	61,2 (55,2, 66,9)	49,1 (43,2, 55,1)
72. ayda Major Moleküler Yanıt⁵ Yanıt için % 95 GA	52,5 (46,5, 58,4)	57,7 (51,6, 63,5)	41,7 (35,9, 47,7)

¹ Yanıt oranı için Cochran Mantel Haenszel (CMH) testi p-değeri (İmatinib 400 mg'a karşı) <0.0001

² Sadece belli bir zaman noktasında MMY'de olan hastalar o zaman noktası için yanıt verenler olarak dahil edilir. Tüm hastaların %35,2 (n=199) si 36. ayda MMY için değerlendirilebilir değildi (300 mg nilotinib kolunda 87 hasta, imatinib kolunda 112 hasta). Bu hastaların 175'i 36. ay öncesinde tedaviyi bırakmıştı, 17 hastanın PCR sonucu eksik/değerlendirilemez idi, 7 hastada ise atipik transkriptler saptanmıştı.

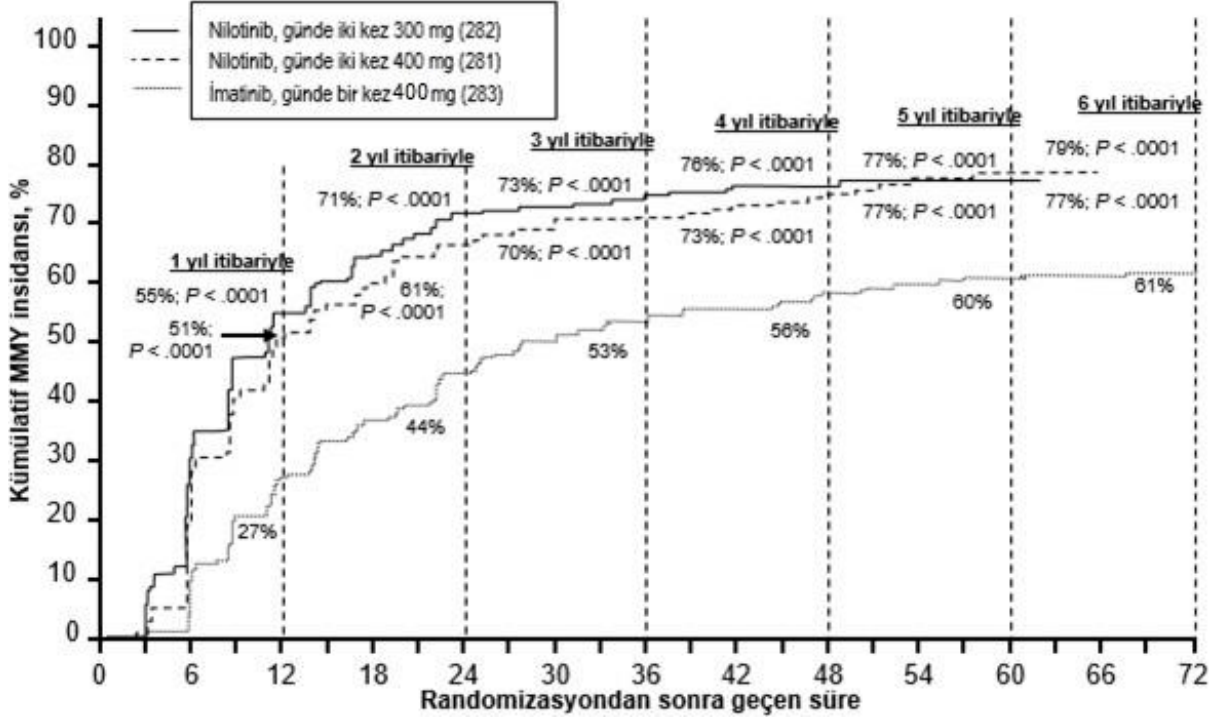
³ Sadece belli bir zaman noktasında MMY'da olan hastalar, o zaman noktasında yanıt verenler olarak dahil edilir. Tüm hastaların toplamda 305'i (%36,1) (Günde iki kez nilotinib 300 mg grubunda 98, günde iki kez nilotinib 400 mg grubunda 88 ve imatinib grubunda 119); eksik/değerlendirilemez PCR değerlendirmeleri (n=18), başlangıçta atipik transkript (n=8) veya 48. ay zaman noktasından önce çalışmayı bırakma (n=279) nedeniyle 48. ayda MMY açısından değerlendirilememiştir.

⁴ Sadece belli bir zaman noktasında MMY'deki hastalar o zaman noktası için yanıt verenler olarak dahil edilir.

Tüm hastaların toplamda 322'si (%38,1) (Günde iki kez nilotinib 300 mg grubunda 99, günde iki kez nilotinib 400 mg grubunda 93 ve imatinib grubunda 130); eksik/değerlendirilemez PCR değerlendirmeleri (n=9), başlangıçta atipik transkriptler (n=8) veya 60. ay zaman noktasından önce çalışmayı bırakma (n=305) nedeniyle 60. ayda MMY için değerlendirilebilir bulunmamıştır.

⁵ Sadece belirli bir zaman noktasında MMY olan hastalar o zaman noktası için yanıt veren hastalar olarak dahil edilmiştir. Tüm hastaların toplamda 395'i (%46,7) (günde iki kez nilotinib 300 mg grubunda 130, günde iki kez nilotinib 400 mg grubunda 110 ve imatinib grubunda 155 hasta); eksik/değerlendirilebilir olmayan PCR ölçümleri (n=25), tedavi başlangıcında atipik transkriptler (n=8) veya 72 aylık zaman noktasından önce ayrılma (n=362) nedeniyle 72. ayda MMY için değerlendirilebilir olmamıştır.

Şekil 1 Kümülatif MMY insidansı



Tüm Sokal risk gruplarında (KML hastalarının sağkalımını belirlemede hasta yaşı, dalak büyüklüğü, periferik kanda blast ve trombosit sayısını içeren bir skorlama sistemidir) tüm zaman noktalarındaki MMY oranı iki nilotinib grubunda da imatinib grubundan daha yüksek olmuştur.

Retrospektif bir analizde, günde iki kez 300 mg nilotinib kullanan hastaların %91'i (234/258) tedavinin 3. ayında \leq %10 BCR-ABL düzeyleri elde ederken, bu oran günde bir kez imatinib 400 mg kullanan hastalarda %67'dir (176/264). Tedavinin 3. ayında \leq %10 BCR-ABL düzeylerine sahip hastalar, bu moleküler yanıt düzeyini elde etmeyenlere kıyasla 72.ayda daha fazla genel sağkalım göstermiştir (sırasıyla %94,5 karşısında %77,1 [p=0.0005]).

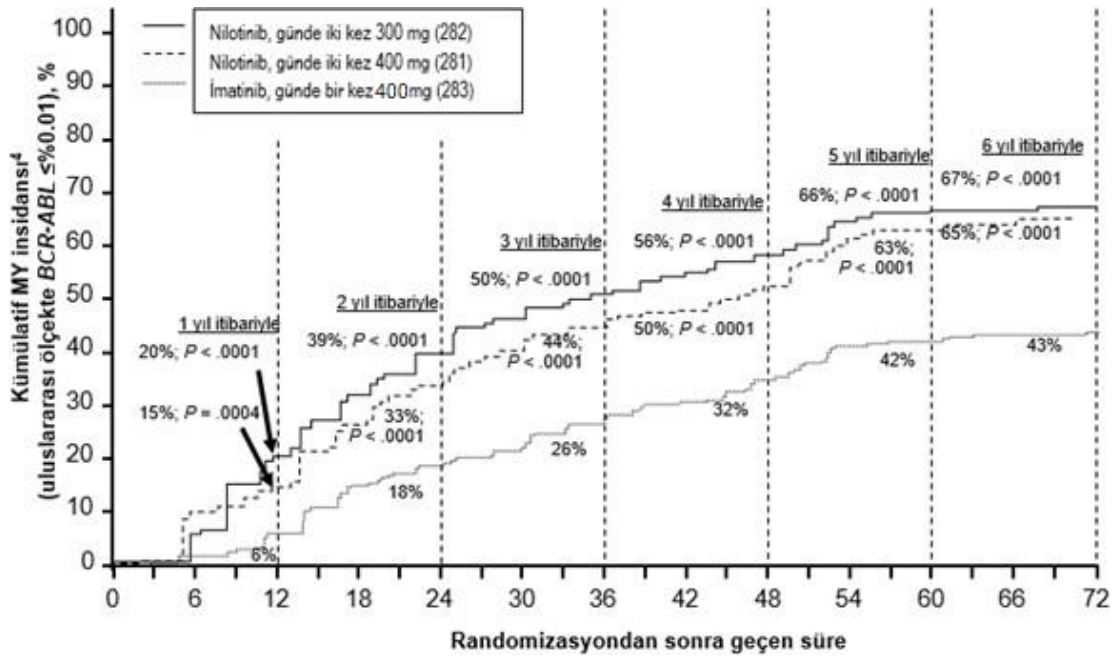
İlk MMY'ye kadar geçen sürenin Kaplan-Meier analizine göre, farklı zaman noktalarında MMY elde etme olasılığı, hem günde iki kez 300 mg hem de günde iki kez 400 mg nilotinib için, günde bir kez 400 mg imatinib ile karşılaştırıldığında, daha yüksek olmuştur (günde iki kez 300 mg ile günde bir kez 400 mg imatinib arasında HR=2.17 ve katmanlandırılmış log sıra p<0.0001, günde iki kez 400 mg ile günde bir kez 400 mg imatinib arasında HR=1.88 ve katmanlandırılmış log sıra p<0.0001).

Farklı zaman noktalarında IS ile $\leq 0,01$ ve $\leq 0,0032$ düzeylerinde moleküler yanıtı olan hastaların oranı Tablo 5’te sunulmakta ve farklı zaman noktalarına göre IS ile $\leq 0,01$ ve $\leq 0,0032$ değerlerinde moleküler yanıtı olan hastaların oranı Şekil 2 ve 3’te gösterilmektedir. IS ile $\leq 0,01$ ve $\leq 0,0032$ moleküler yanıt oranları, standardize bir başlangıç değerinden sırasıyla ≥ 4 ve ≥ 4.5 log BCR ABL transkriptler azalmasına karşılık gelmektedir.

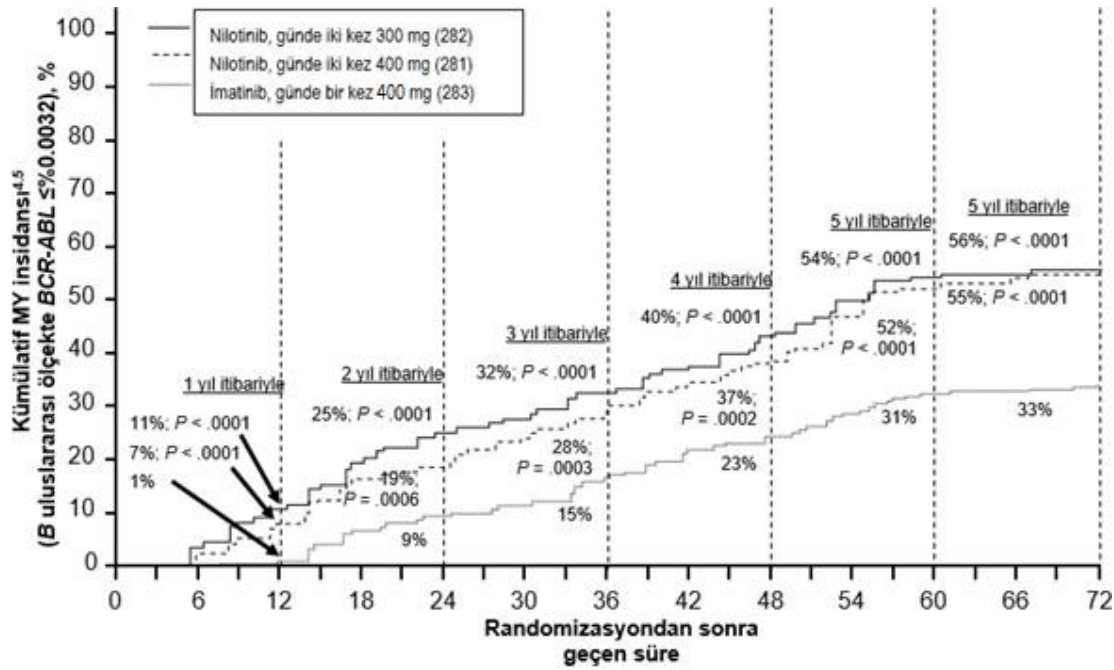
Tablo 5 $\leq 0,01$ (4 log azalma) ve $\leq 0,0032$ (4.5 log azalma) düzeyinde moleküler yanıtı olan hastaların oranları

	Nilotinib günde iki kez 300 mg n=282 (%)		Nilotinib günde iki kez 400 mg n=281 (%)		İmatinib günde bir kez 400 mg n=283 (%)	
	$\leq 0,01$	$\leq 0,0032$	$\leq 0,01$	$\leq 0,0032$	$\leq 0,01$	$\leq 0,0032$
12 ayda	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
24 ayda	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
36 ayda	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
48 ayda	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
60 ayda	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
72 ayda	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Şekil 2 $\leq 0,01$ (4 log azalma) moleküler yanıtın kümülatif insidansı



Şekil 3 $\leq 0,0032$ (4.5 log azalma) moleküler yanıtın kümülatif insidansı



İlk MMY'nin süresine ilişkin Kaplan Meier tahminlerine dayalı olarak, MMY'ye ulaşan hastalar arasında yanıtını 72 ay sürdüren hastaların oranları günde iki kez 300 mg nilotinib grubunda %92,5 (%95 GA: %88,6 %96,4), günde iki kez 400 mg nilotinib grubunda %92,2 (%95 GA: %88,5 %95,9) ve günde bir kez 400 mg imatinib grubunda %88,0 (%95 GA: %83,0 %93,1) olmuştur.

Tam sitogenetik yanıt (TSY), değerlendirilen minimum 20 metafaza dayalı olarak kemik iliğinde %0 Ph⁺ metafazı şeklinde tanımlanır. 12 ay itibariyle en iyi TSY oranı (yanıt veren hastalar olarak 12. ay zaman noktasında veya öncesinde TSY'ye ulaşan hastaları içerir), hem günde iki kez nilotinib 300 mg hem de günde iki kez 400 mg nilotinib için günde bir kez imatinib 400 mg'a kıyasla istatistiksel olarak daha yüksektir.

24 ay itibariyle TSY oranı (yanıt veren hastalar olarak 24. ay zaman noktasında veya öncesinde TSY'ye ulaşan hastaları içerir), hem günde iki kez 300 mg nilotinib hem de günde iki kez 400 mg nilotinib için günde bir kez 400 mg imatinibe kıyasla istatistiksel olarak daha yüksektir.

Tablo 6 En iyi TSY oranı

	Nilotinib Günde iki kez 300 mg n=282 (%)	Nilotinib Günde iki kez 400 mg n=281 (%)	İmatinib Günde bir kez 400 mg n=283 (%)
12 ay itibariyle			
Yanıt (%95 GA)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Yanıt yok	19,9	22,1	35,0

Yanıt oranı için CMH testi p değeri (günde bir kez imatinib 400 mg karşısında)	<0,0001	0,0005	
24 ay itibariyle			
Yanıt (%95 GA)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Yanıt yok	13,1	15,3	23,0
Yanıt oranı için CMH testi p değeri (günde bir kez imatinib 400 mg karşısında)	0,0018	0,0160	

Kaplan-Meier tahminlerine dayalı olarak, TSY'ye ulaşan hastalar arasında yanıtını 72 ay süreyle sürdüren hastaların oranları, günde iki kez 300 mg nilotinib grubunda %99,1 (%95 GA: %97,9-%100), günde iki kez 400 mg nilotinib grubunda %98,7 (%95 GA: %97,1-%100) ve günde bir kez imatinib 400 mg grubunda %97,0 (%95 GA: %94,7-%99,4) şeklindedir.

Tedavi sırasında akselere faza (AF) veya blast krize (BK) progresyon, randomizasyon tarihinden itibaren akselere faza veya blast krize ilk belgelenen hastalık progresyonuna ya da KML ilişkili ölüme kadar geçen süre şeklinde tanımlanmıştır. Tedavi sırasında akselere faza veya blast krize progresyon toplam 17 hastada gözlenmiştir: günde iki kez nilotinib 300 mg'da 2 hasta, günde iki kez nilotinib 400 mg'da 3 hasta ve günde bir kez imatinib 400 mg'da 12 hasta. 72. ayda akselere faza veya blast krize progresyonu olmayan hastaların tahmini oranları sırasıyla %99,3, %98,7 ve %95,2 olmuştur (HR=0.1599 ve katmanlandırılmış log sıra günde iki kez nilotinib 300 mg ile günde bir kez imatinib arasında p=0.0059, HR=0.2457 ve katmanlandırılmış log sıra günde iki kez nilotinib 400 mg ile günde bir kez imatinib arasında p=0.0185). 2 yıllık analizden sonra tedavide herhangi bir yeni AF/BK' ye progresyon olayı bildirilmemiştir.

Progresyon kriteri olarak klonal evrilme dahil, veri kesme tarihi itibariyle toplam 25 hasta tedavideyken akselere faza veya blast krize progrese olmuştur (günde iki kez nilotinib 300 mg grubunda 3, günde iki kez nilotinib 400 mg grubunda 5 ve günde bir kez imatinib 400 mg grubunda 17). 72. ayda klonal evrilme dahil akselere faza veya blast krize progresyonu olmayan hastaların tahmini oranları sırasıyla %98,7, %97,9 ve %93,2 olmuştur (HR=0.1626 ve katmanlandırılmış log sıra günde iki kez nilotinib 300 mg ile günde bir kez imatinib arasında p=0.0009, HR=0.2848 ve katmanlandırılmış log sıra günde iki kez nilotinib 400 mg ile günde bir kez imatinib arasında p=0.0085).

Toplam 55 hasta tedavi sırasında ya da tedavinin kesilmesinden sonrasındaki takip sırasında yaşamını kaybetmiştir (günde iki kez 300 mg nilotinib grubunda 21, günde iki kez 400 mg nilotinib grubunda 11 ve günde bir kez 400 mg imatinib grubunda 23). Bu 55 ölümün 26'sı KML ile ilişkili olmuştur (günde iki kez 300 mg nilotinib grubunda 6, günde iki kez 400 mg nilotinib grubunda 4 ve günde bir kez 400 mg imatinib grubunda 16). 72. ayda tahmini hayatta kalan hasta sayısı sırasıyla %91,6, %95,8 ve %91,4'tür (HR=0,8934 ve katmanlandırılmış log sıra günde iki kez nilotinib 300 mg ile imatinib arasında p=0.7085, HR=0.4632 ve katmanlandırılmış log sıra günde iki kez nilotinib 400 mg ile imatinib arasında p=0.0314). Olay olarak sadece KML ile ilişkili ölümler göz önünde bulundurulduğunda, 72. ayda tahmini genel sağkalım oranları sırasıyla %97,7, %98,5 ve %93,9 olmuştur (HR=0.3694 ve katmanlandırılmış log sıra günde iki kez nilotinib 300 mg ile imatinib arasında p=0.0302, HR=0.2433 ve katmanlandırılmış log sıra günde iki kez nilotinib 400 mg ile imatinib arasında p=0.0061).

Birinci basamak tedavi olarak nilotinib ile tedavi edilmiş ve kalıcı derin moleküler yanıt elde etmiş olan kronik fazdaki yetişkin Ph+ KML hastalarında tedavinin kesilmesi

Açık etiketli, tek kollu bir çalışmada, birinci basamakta ≥ 2 yıl süreyle nilotinib ile tedavi edilip MolecularMD MRDx™ BCR-ABL testi ile ölçüldüğünde MY4.5 elde etmiş olan kronik fazdaki 215 yetişkin Ph+ KML hastası, 52 hafta daha nilotinibe devam edecekleri faza alınmıştır (nilotinib konsolidasyon fazı). 215 hastanın 190'ı (%88,4), konsolidasyon fazı sırasında aşağıdaki kriterler ile tanımlanan kalıcı derin moleküler yanıt elde ettikten sonra Tedavisiz Faza (TFR) girmiştir:

- üç ayda bir yapılan (12 haftada bir alınan) değerlendirmelerin en az 4'ü en az MY4 (BCR-ABL/ABL \leq %0.01 IS) olmuş ve bir yıl korunmuştur
- son değerlendirme MY4.5'tir (BCR-ABL/ABL \leq %0.0032 IS)
- iki değerlendirmeden fazlası MY4 - MY4.5 arası (%0.0032 IS < BCR-ABL/ABL \leq %0.01 IS) değildir.

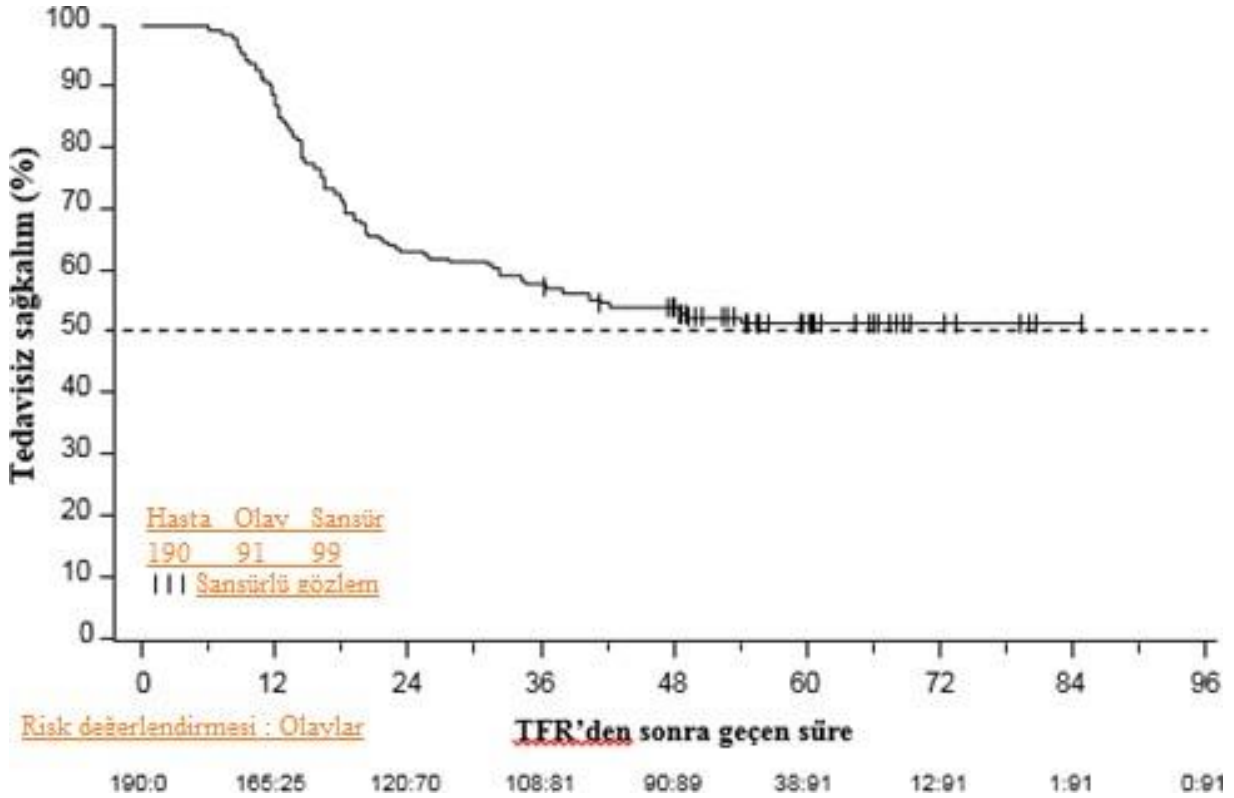
Birincil sonlanım noktası, TFR fazına başladıktan sonra 48 haftada MMY'de olan hastaların yüzdesi olarak belirlenmiştir (tedavinin yeniden başlatılmasını gereken hastalar yanıt vermeyen hasta kabul edilerek). TFR fazına giren 190 hastanın 98'inin (%51,6 [%95 GA: 44,2, 58,9]) 48 haftada MMY'de olduğu belirlenmiştir.

88 hasta (%46,3) TFR fazını MMY kaybı nedeniyle bırakmış ve 1 (%0,5), 1 (%0,5) ve 3 hasta (%1,6) sırasıyla bilinmeyen nedene bağlı ölüm, hekim kararı ve hasta kararı nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır. Bu 88 hastanın 86'sı nilotinib tedavisine yeniden başlamış ve 2 hasta çalışmadan kalıcı olarak ayrılmıştır. Veri kesme tarihi itibarıyla bu 86 hastanın 85'i (%98,8) MMY'yi tekrar elde etmiş (bir hasta, kendi kararı nedeniyle çalışmadan kalıcı olarak ayrılmıştır) ve 76 hasta (%88,4) MY4.5'i tekrar elde etmiştir.

Nilotinib tedavisinde MMY ve MY4.5'in tekrar elde edilmesi için Kaplan-Meier (KM) tahmini medyan süre sırasıyla 7,9 hafta (%95 GA: 5,1, 8,0) ve 13,1 hafta (%95 GA: 12,3, 15,7) bulunmuştur. Tekrar başlama sonrasındaki 24. haftada KM tahmini MMY ve MY4.5 oranları ise sırasıyla %98,8 (%95 GA: 94,2, 99,9) ve %90,9 (%95 GA: 83,2, 96,0) olmuştur.

Medyan tedavisiz sağkalımın (TFS) KM tahminine henüz ulaşılmamıştır (Şekil 4); 190 hastanın 99'unda (%52,1) bir TFS olayı olmamıştır.

Şekil 4 TFR başlatıldıktan sonra tedavisiz sağkalımın Kaplan-Meier tahmini (Tam Analiz Seti)



5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

NİTİNAB (nilotinib) tirozin kinaz inhibitörüdür ve antineoplastik bir ajandır. Nilotinib beyaz ila hafif sarımsı renkte tozudur. Nilotinibin sulu çözeltilerdeki çözünürlüğü pH'nın yükselmesi ile azalır. Nilotinib optik olarak aktif değildir. pKa'sı 2.1'dir.

Emilim:

Oral uygulamadan 3 saat sonra nilotinibin doruk konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır. Oral uygulamayı takiben nilotinibin emilimi yaklaşık %30 olarak belirlenmiştir. Nilotinibin mutlak biyoyararlanımı henüz belirlenmemiştir. Bir oral çözeltiye kıyasla (pH 1,2 ila 1,3), nilotinib kapsülün bağıl biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir. Sağlıklı gönüllülerde nilotinib yemekle birlikte verildiğinde, nilotinibin C_{maks} değeri ve konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alanı (EAA), aç karnına alınmasına kıyasla sırasıyla %112 ve %82 oranında artmıştır. Nilotinibin yemekten 30 dakika ya da 2 saat sonra alınması nilotinibin biyoyararlanımını sırasıyla %29 ve %15 oranında artırmıştır (bkz. bölüm 4.2, bölüm 4.4, bölüm 4.5). Nilotinibin emilimi (bağıl biyoyararlanım) sırasıyla total gastrektomi ve kısmi gastrektomi geçirmiş hastalarda yaklaşık %48 ve %22 azalabilir.

Kararlı durum koşullarına 8. gün itibariyle erişilir. İlk doz ve kararlı durum arasında nilotinibe sistemik maruziyette bir artış, günde bir kez 400 mg doz uygulama için yaklaşık 2 katken, günde iki kez 400 mg doz uygulama için 3,8 kattır.

Dağılım:

Nilotinibin kan-plazma oranı 0,71'dir. Plazma proteinlerine bağlanma, in vitro deneylere dayalı olarak yaklaşık %98 oranındadır.

Biyotransformasyon:

Sağlıklı deneklerde tanımlanan ana metabolik yollar karaciğerde oksidasyon ve hidrosilasyondur. Nilotinib, serumdaki başlıca dolaşan bileşendir. Metabolitlerin herhangi bir nilotinibin farmakolojik aktivitesine anlamlı bir katkıda bulunmamaktadır. Nilotinib CYP2C8'den olası minör bir katkı ile başlıca CYP3A4 ile metabolize edilir.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülerde radyoaktif madde ile işaretlenmiş nilotinibin tek bir dozunun uygulanmasından sonra, dozun %90'ından fazlası 7 gün içerisinde çoğunlukla feçes ile (düzün %94'ü) atılmıştır. Değişmemiş ana ilaç, dozun %69'unu teşkil etmiştir.

Günlük doz uygulaması ile çoklu doz farmakokinetiğinden hesaplanmış belirgin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 17 saattir. Nilotinib farmakokinetiğinde hastalar arasında gözlenen değişkenlik orta düzeyde veya yüksektir (% Güven aralığı: %33 ila %43).

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Kararlı durumda nilotinib maruziyetinin, günde bir kez 400 mg'ın üzerindeki doz düzeylerinde sistemik maruziyette doz ile orantılı artıştan daha az bir artış olmak üzere, doza bağımlı olduğu gözlenmiştir. Kararlı durumda, günde iki kez 400 mg'lık dozda uygulanan nilotinibe olan günlük sistemik maruziyetin, günde bir kez 800 mg'lık doza kıyasla %35 daha yüksek olduğu görülmüştür. Günde iki kez nilotinib 400 mg ile kararlı durumdaki sistemik maruziyet (EAA) günde iki kez 300 mg doza göre yaklaşık %13,4 daha yüksek bulunmuştur. 12 ayda nilotinib vadi ve tepe ortalama konsantrasyonu günde iki kez 400 mg ile günde iki kez 300 mg doza göre sırasıyla %15,7 ve %14,8 daha yüksek bulunmuştur. Doz, günde iki kez 400 mg'dan günde iki kez 600 mg'a çıkarıldığında, nilotinib maruziyetinde anlamlı bir artış olmamıştır.

Kararlı durum koşulları 8. gün itibariyle büyük oranda elde edilmiştir. İlk doz ile kararlı durum arasında nilotinibe serum maruziyetinde artış günde bir doz uygulaması için yaklaşık 2 kat ve günde iki kez doz uygulaması için yaklaşık 3,8 kat olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Pediyatrik hastalarda en yakın 50 mg doza yuvarlanan günde iki kez 230 mg/m² dozunda (maksimum tek doz 400 mg) nilotinib uygulanmasının ardından nilotinibin kararlı durum maruziyeti ve klirensinin, günde iki kez 400 mg ile tedavi edilen erişkinler ile benzer olduğu bulunmuştur (2 kat içinde). Tek ve çoklu dozlar sonrasında nilotinibin farmakokinetik maruziyetinin 2 ila <10 yaş hastalar ile ≥10 ila <18 yaş hastalar arasında birbirine yakın olduğu görülmüştür.

Yaşlılarda:

65 yaş ve üzeri hastalarda farmakokinetik açıdan herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda nilotinibin farmakokinetiği ile ilgili çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Klinik çalışmalara, serum kreatinin konsantrasyonu normal aralığın üst sınırının (1,2 mg/dl) 1,5 mislinden fazla olan hastalar dahil edilmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda nilotinibin farmakokinetiği incelenmemiştir. Klinik çalışmalara ALT (40 U/L) ve/veya AST (40 U/L) düzeyi normal aralığın üst sınırının 2,5 mislinden fazla (ya da hastalığa bağlı ise 5 mislinden fazla) ya da toplam bilirubin (1,2 mg/dl) düzeyi normal aralığın üst sınırının 1,5 mislinden fazla olan hastalar dahil edilmemiştir. Nilotinib çoğunlukla karaciğer aracılığıyla metabolize edilmektedir. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bireyler arası değişkenlik:

Sekizinci günde kararlı durum konsantrasyonu elde edilmiştir. İlk doz ile kararlı durum arasında serum nilotinib maruziyetindeki artışın günde bir uygulama için yaklaşık 2 misli ve günde iki kez uygulama için 3,8 misli olduğu gözlenmiştir. Günde bir uygulama ile çoklu doz farmakokinetiğinden hesaplanan eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 17 saat olarak tayin edilmiştir. Nilotinibin farmakokinetiğinde hastalar arası değişkenlik orta ila yüksek dereceli bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Nilotinib güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, üreme sistemi toksisitesi, fototoksosite ve karsinogenesisite (sıçan ve fare) çalışmalarında değerlendirilmiştir.

Güvenlilik farmakolojisi çalışmaları

Nilotinibin MSS ya da solunum fonksiyonları üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. İn vitro kardiyak güvenilirlik çalışmaları nilotinib tarafından izole tavşan kalplerinde aksiyon potansiyeli süresinin uzaması ve hERG akımlarının bloke olmasına dayanılarak, QT uzaması için prelinik bir belirti ortaya koymuştur. 39 haftaya kadar tedavi edilen köpeklerde ya da maymunlarda gerçekleştirilen özel bir telemetri çalışmasında EKG ölçümlerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

Tekrarlı doz toksisitesi çalışmaları

4 haftalık bir süreye kadar köpeklerde ve 9 aylık bir süreye kadar sinomolog maymunlarında gerçekleştirilen tekrarlanan doz toksisite çalışmaları karaciğerin, nilotinibin toksisitesi için başlıca hedef organ olduğunu göstermiştir. Değişimler artmış alanin aminotransferaz ve alkalik fosfataz aktivitesini ve histopatoloji bulgularını (çoğunlukla sinüzoidal hücre ya da Kupffer hücresi hiperplazisi/hipertrofisi, safra kanalı hiperplazisi ve periportal fibrozit) kapsamıştır.

Genelde, klinik kimyadaki değişiklikler 4 haftalık bir iyileşme döneminden sonra tamamen düzelirken, histolojik değişiklikler yalnızca kısmi bir tersinirlik ortaya koymuştur. Karaciğer etkilerinin görüldüğü en düşük doz düzeylerindeki maruziyetlerin, insanlarda 800 mg/gün'lük bir dozdaki maruziyetten daha düşük olduğu gözlenmiştir. 26 haftaya kadar tedavi edilen farelerde ya da sıçanlarda yalnızca küçük karaciğer değişiklikleri gözlenmiştir.

Sıçan, köpek ve maymunlarda kolesterol düzeylerinde çoğunlukla geri dönüşümlü artışlar gözlenmiştir.

Genotoksosite çalışmaları

Bakteriyel *in vitro* sistemlerde ve *in vitro* ve *in vivo* memeli sistemlerinde metabolik aktivasyonla ve metabolik aktivasyon olmaksızın gerçekleştirilen genotoksosite çalışmaları, nilotinibin mutajenik potansiyeline ilişkin herhangi bir kanıt ortaya koymamıştır.

Karsinogenesisite çalışmaları

Sıçanlar üzerinde yapılan 2 yıllık karsinogenesis çalışmasında neoplastik olmayan lezyonlar için başlıca hedef organın uterus olduğu görülmüştür (dilatasyon, vasküler ektazi, hiperplazi endotelyal hücre, enflamasyon ve/veya epitelyal hiperplazi). 5, 15 ve 40 mg/kg/gün dozlarında nilotinib uygulanmasını takiben karsinogenesis kanıtına rastlanmamıştır. En yüksek doz düzeyindeki maruziyetler (EAA cinsinden) insanlarda 800 mg/gün dozda nilotinibe günlük kararlı durum maruziyetinin (EAA'ya dayalı) yaklaşık 2 ila 3 katını temsil etmiştir.

Nilotinibin 30, 100 ve 300 mg/kg/gün dozunda uygulandığı 26 haftalık Tg.rasH2 fare karsinogenesis çalışmasında, 800 mg/kg'lık maksimum onaylı dozda (günde iki kez 400 mg olarak uygulanan) insan maruziyetinin yaklaşık 30 ila 40 katını (EAA temelinde) temsil eden 300 mg/kg'da deri papillomu/karsinomları tespit edilmiştir. Deri neoplastik lezyonları için Etki Gözlenmeyen Düzey, 800 mg/kg'lık maksimum onaylı dozda (günde iki kez 400 mg olarak uygulanan) insan maruziyetinin yaklaşık 10 ila 20 katını temsil eden 100 mg/kg'dır. Neoplastik olmayan lezyonlar için başlıca hedef organlar deri (epidermal hiperplazi), gelişmekte olan dişler (üst kesici dişlerde dejenerasyon/atrofi veya dişetinde/üst kesici dişlerin odontojenik epitelinde enflamasyon) ve timustur (artmış insidans ve/veya şiddette azalmış lenfosit).

Üreme toksisitesi ve fertilité çalışmaları

Nilotinib teratojeniteyi indüklememiş, fakat maternal toksisiteye de yol açan dozlarda embriyo-ve fetotoksisiteye yol açmıştır. Hem erkeklerin hem de dişilerin tedavi edildiği fertilité çalışmasında da, dişilerin tedavi edildiği embriyotoksisite çalışmasında implantasyon sonrası kayıplarda artış gözlenmiştir. Embriyotoksisite çalışmalarında, sıçanlarda embriyo-letalite ve fetal etkiler (çoğunlukla azalmış fetus ağırlıkları, yüz kemiklerinin prematüre füzyonu (kaynaşık maksilla/elmacık kemiği) iç organ ve iskelet değişimleri) ve tavşanlarda ise artmış fetus rezorpsiyonu ve iskeletsel değişimler gözlenmiştir. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında, nilotinibe maternal maruziyet yavru ağırlığında azalmaya ve fiziksel gelişim parametrelerinde buna bağlı değişikliklere ve ayrıca yavrularda çiftleşme ve fertilité indekslerinde azalmaya neden olmuştur. Dişilerde Advers Etki Gözlenmeyen Düzeylerdeki nilotinib maruziyetinin genellikle, insanlarda 800 mg/gün ile elde edilenden daha düşük ya da buna eşit olduğu gözlenmiştir.

İnsanlar için önerilen dozun yaklaşık 5 katı olan test edilen en yüksek doza kadar, erkek ve dişî sıçanlarda sperm sayısı/motilitesi ya da fertilité üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Juvenil hayvan çalışmaları

Bir çalışmada, juvenil sıçanlara oral gavaj yoluyla doğumun ilk haftasından genç erişkinlik dönemine kadar (doğumdan sonra 70. güne kadar) 2, 6 ve 20 mg/kg/gün dozlarında nilotinib uygulanmıştır. Etkiler 20 mg/kg/gün dozunda sınırlı olmuş, vücut ağırlığı ve gıda tüketimi parametrelerinde azalmalardan oluşmuş ve dozun kesilmesinin ardından düzelmiştir. Ayrıca, standart çalışma parametreleri, gelişim aşamaları, SSS etkileri, çiftleşme ve fertilité değerlendirmeleri de gerçekleştirilmiştir. Her iki cinsiyette beden ağırlığında azalmaya ve erkeklerde gecikmiş prepüsyal ayrılmaya dayanılarak (beden ağırlığında azalmayla ilişkili olabilir). Juvenil sıçanlarda Etki Gözlenmeyen Düzey, 6 mg/kg/gün olarak kabul edilmiştir. Genelde juvenil sıçanlardaki toksisite profili erişkin sıçanlarda gözlemlenene benzer bulunmuştur.

Fototoksisite çalışmaları

Nilotinibin UV-B ve UV-A aralığında ışığı absorbe ettiği ve deriye dağılarak in vitro olarak fototoksik bir potansiyel gösterdiği ortaya konmuştur. Bununla birlikte, in vivo ortamda bu tip

etkiler görülmemiştir. Bu nedenle, nilotinibin hastalarda fotosensitizasyona yol açma riski çok düşük kabul edilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Poloksamer 407

Hidrofobik kolloidal silikon dioksit

Krospovidon

Magnezyum Stearat

Kapsül bileşimi

Jelatin (sığır kaynaklı)

Titanyum dioksit

Sarı demir oksit

Kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PE'li Alüminyum formatura/PE'li Alüminyum folyo blisterler.

28 ve 112 kapsül içeren blister ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklar Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.

Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14

34768 Ümraniye / İSTANBUL

Tel: (216) 633 60 00

Faks: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2022/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.02.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ