

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİTİNAB 200 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Nilotinib (213,771 mg nilotinib HCl susuz olarak) 200 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Açık sarı granül içeren, üzerinde 200 yazılı, No: 0 sarı opak kapak / sarı opak gövde sert jelatin kapsül (jelatin (sığır kaynaklı))

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NİTİNAB,

- Yeni tanı konmuş Philadelphia kromozomu pozitif kronik evre kronik miyeloid lösemili yetişkin hastaların tedavisinde ve,
- İmatinib dahil önceki tedavilere dirençli veya intoler, Philadelphia kromozomu pozitif kronik evre veya hızlanmış evre kronik miyeloid lösemi tanılı yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, KML hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji:

Tedavi, klinik yarar gözlendiği 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.

Yeni tanı konmuş Ph+ KML hastalarında:

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

İmatinib tedavisine dirençli veya intoler KF (Kronik Faz) veya AF (Akselere Faz) KML hastalarında;

NİTİNAB'ın önerilen dozu, günde iki kez 400 mg'dır.

Günde iki kez 300 mg dozu için (bkz. aşağıda doz ayarlamaları), 150 mg kapsüller mevcuttur.

Birinci basamak tedavi olarak NİTİNAB ile tedavi edilen ve sürekli 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 yetişkin Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) uygun KML hastalarında eğer tedavinin kesilmesinden hemen önce en az 1 yıl süreyle derin moleküler yanıt devam etmişse tedavinin kesilmesi düşünülebilir. NİTİNAB tedavisinin kesilmesi süreci, KML hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

NİTİNAB tedavisinin sonlandırıldığı uygun hastaların BCR-ABL transkript düzeyleri ve diferansiyelli tam kan sayımları bir yıl süreyle her ay, ardından ikinci yılda 6 haftada bir ve sonrasında 12 haftada bir izlenmelidir. 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 MY4 (MY4=BCR-ABL/ABL $\leq$ %0.01 IS) yanıtını kaybeden fakat MMY'ı (MMY=BCR-ABL/ABL $\leq$ %0.1 IS) 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. Nilotinib tedavisi günde iki kez 300 mg veya eğer hastada tedavi kesilmeden önce doz azaltımı yapılmışsa, günde bir kez 400 mg 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).

İmatinib tedavisinden sonra NİTİNAB tedavisi sırasında sürekli derin moleküler yanıt elde eden kronik fazdaki yetişkin Philadelphia kromozomu pozitif KML hastaları (MY4.5)

En az 3 yıl süreyle NİTİNAB ile tedavi edilmiş olan kronik fazdaki yetişkin Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) uygun KML hastalarında eğer tedavinin kesilmesinden hemen önce en az 1 yıl süreyle derin moleküler yanıt devam etmişse tedavinin kesilmesi düşünülebilir. NİTİNAB tedavisinin kesilmesi süreci, KML hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

NİTİNAB tedavisinin sonlandırıldığı uygun hastaların BCR-ABL transkript düzeyleri ve diferansiyelli tam kan sayımları bir yıl süreyle her ay, ardından ikinci yılda 6 haftada bir ve sonrasında 12 haftada bir izlenmelidir. 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 dönemde doğrulanmış MY4 (MY4=BCR-ABL/ABL $\leq$ 0.01 %IS) kaybı (MY4 kaybını gösteren en az 4 hafta aralıklı iki ardışık ölçüm) veya majör moleküler yanıt (MMY=BCR-ABL/ABL $\leq$ 0.1 %IS) kaybı olan hastalar, remisyonun kaybının meydana geldiğinin bilindiği tarihi izleyen 4 hafta içinde tedaviye yeniden başlamalıdır. NİTİNAB tedavisine günde iki kez 300 mg ya da 400 mg ile yeniden başlanmalıdır.

NİTİNAB tedavisine yeniden başlayan hastalar, önceki major moleküler yanıtları ya da MY4 düzeyleri 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 KML kronik evrede günde iki kez 300 mg'lık dozda İmatinib tedavisine dirençli veya intoler kronik Faz KML'de günde iki kez 400 mg'lık dozda	(ANC)* < 1 x 10 ⁹ /L ve/veya trombosit sayısı <50 x 10 ⁹ /L	1. Nilotinib tedavisi kesilir ve kan sayımları izlenir. 2. ANC >1 x 10 ⁹ /L ve/veya trombosit sayımı >50 x 10 ⁹ /L ise, önceki dozda, tedaviye yeniden başlanır. (2 haftadan kısa sürede bu değerlere ulaşırsa aynı dozla tedaviye devam edilir.) 3. Kan sayımları düşük seyrettiği takdirde, dozun günde bir kez 400 mg olacak şekilde azaltılması gerekebilir.
İmatinib tedavisine dirençli veya intoler akselere Faz KML'de günde iki kez 400 mg'lık dozda	(ANC)* <0.5 x 10 ⁹ /L ve/veya trombosit sayısı <10 x 10 ⁹ /L	1. Nilotinib tedavisi kesilir ve kan sayımları izlenir. 2. ANC > 1 x 10 ⁹ /L ve/veya trombosit sayımı >20 x 10 ⁹ /L ise, önceki dozda, tedaviye yeniden başlanır. (2 haftadan kısa sürede bu değerlere ulaşırsa aynı dozla tedaviye devam edilir.) 3. Kan sayımları düşük seyrettiği takdirde, 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, kronik faz yeni tanı almış KML'li erişkin hastalarda günde iki kez 300 mg veya kronik faz ya da akselere faz imatinibe dirençli veya toleranssız KML'li erişkin hastalarda günde iki kez 400 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 kronik faz yeni tanı almış KML'li erişkin hastalarda günde iki kez 300 mg veya kronik faz ya da akselere faz imatinibe dirençli veya toleranssız KML'li erişkin hastalarda günde iki kez 400 mg başlangıç dozuna tekrar yükseltilmesi düşünülmelidir.

Serum lipaz düzeyinde yükselme: Serum lipaz düzeylerinde 3. veya 4. derecedeki yükselmeler için, dozlar günde bir kez 400 mg'a indirilmelidir veya ara verilmelidir. 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 4.4.). 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 tedavisinde 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. 10 yaşın altındaki yeni tanı almış pediyatrik hastalarda veri mevcut değildir ve 6 yaşın altındaki imatinibe dirençli veya toleranssız pediyatrik hastalarda sınırlı veri mevcuttur.

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalara katılan deneklerin yaklaşık %12 (yeni tanı konmuş Ph+ KML) ve %30'unu (imatinib tedavisine dirençli veya intolere KF veya AF KML) 65 yaş ve üzeri hastalar oluşturmuştur. 18 ila 65 yaş arası yetişkinlere kıyasla, 65 yaş ve üzeri hastalarda güvenlik 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 tedavis 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 1saat herhangi bir gıda tüketilmemelidir.

QT Uzaması:

Nilotinibin konsantrasyona bağlı olarak erişkin ve pediatrik 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 iki kez nilotinib 300 mg grubunda 6 milisaniye olmuştur. Günde iki 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.

İmatinibe karşı dirençli ve intolere, kronik ve akselere faz KML hastalarında gerçekleştirilen Faz II çalışmasında, günde iki kez 400 mg nilotinib ile tedavide, kararlı durumda zaman ortalamalı QTcF aralığı açısından başlangıca göre ortalama değişim sırasıyla 5 ve 8 milisaniye olarak ölçülmüştür. >500 msn QTcF değeri bu hastaların <1'inde gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda hiçbir torsade de pointes epizodu gözlenmemiştir.

Hastalardakilere benzer maruziyetlerin gözleendiği 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, herhangi bir 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 ürünleri 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 hipomagnezemi 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 intolere kronik ve akselere faz KML hastalarında, klinik çalışmalarda NİTİNAB 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 kronikfazda, Faz III çalışmasında ani ölüm vakası bildirilmemiştir.

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).

Sürekli 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. Hastalar, BCR-ABL'nin nicel tayinine, moleküler yanıtın derinlik değerlendirmesine ve NİTİNAB ile tedavinin kesilmesinden sonra olası bir moleküler remisyon kaybının tespitine olanak verebilecek tipik BCR-ABL transkriptlerine sahip olmalıdır.

Tedavisi kesilen hastaların izlemi

Tedavinin kesilmesine uygun hastalarda BCR-ABL transkript düzeylerinin sık izlemi, en az MY4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032 IS) hassasiyet ile moleküler yanıt düzeyleriniölçeceği 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).

Birinci veya ikinci basamak tedavi olarak nilotinib almış olan hastalarda majör moleküler yanıt kaybının (MMY=BCR-ABL/ABL ≤ 0.1 %IS) ya da ikinci basamak tedavi olarak nilotinib almış olan hastalarda doğrulanmış MY4 (MY4=BCR-ABL/ABL ≤ 0.01 %IS) kaybının (aralarında en az 4 haftanın olduğu arka arkaya iki ölçümün MY4 (MY4=BCR-ABL/ABL ≤ 0.01 IS) kaybını göstermesi), 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 başlandıktan sonra 3 ay içinde MMY elde edemeyen hastalarda BCR-ABL kinaz bölge mutasyon testinin yapılması gerekir.

Sıvı tutulumu:

Yeni tanı konmuş KML hastalarında yürütülen bir Faz III çalışmada 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

tutuluma dair belirtiler ortaya çıkarsa, etiyojisi değerlendirilmeli ve hasta bu doğrultuda tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

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. bölüm 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, itraconazol, 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 hipomagnezemisi 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 granülosit koloni 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 P-gp'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 P-gp 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, itraconazol, 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 eşzamanlı 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) eşzamanlı 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-∞}'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 antiasid 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 antiasid uygulanabilir.

Sistemik konsantrasyonları nilotinib tarafından değiştirilebilecek ilaçlar:

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

Sensitif bir CYP2C9 substratı olan 25 mg varfarin ile sağlıklı gönüllülerle yürütülen tekdoz ilaç-ilac 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-ilac 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 hastalardadikkatli 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 fetus 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 edilen toksikolojik veriler, nilotinibin sütle atıldığını göstermektedir (bkz. bölüm 5.3). 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, önerilen günde 300 mg dozunda tedavi edilen yeni tanı almış kronik fazdaki Ph+ KML'li hastalardaki randomize bir Faz III çalışmadan (n=279) ve önerilen günde 400 mg dozunda tedavi edilen imatinibe dirençli veya toleranssız kronik (n=321) ve akselere (n=137) fazlarda KML hastalarındaki açık etiketli, çok merkezli bir Faz II çalışmadan toplam 737 hastada nilotinibe maruziyeti yansıtmaktadır. Ayrıca iki nilotinib tedavisi kesme çalışmasına ait veriler de sunulmaktadır.

Yeni tanı almış kronik fazdaki KML'li yetişkin hastalar

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

En sık görülen ($\geq 10\%$) hematolojik olmayan advers reaksiyonlar döküntü, kaşıntı, baş ağrısı, bulantı, yorgunluk, saç dökülmesi, miyalji ve üst karın ağrısı olmuştur. Bu advers reaksiyonların çoğunun hafif ile orta arası şiddette olduğu görülmüştür. Kabızlık, deri kuruluğu, asteni, kas spazmları, ishal, artralji, karın ağrısı, kusma ve periferik ödem daha düşük bir sıklıkla görülmüş ($<10\%$ ve $\geq 5\%$), hafif ile orta şiddette olmuş, kontrol edilebilir olduğu belirlenmiş ve genellikle dozun azaltılmasını gerektirmemiştir.

Tedavi kaynaklı hematolojik toksisiteler mielosupresyonu içermektedir: 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 düzeyinde artış (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 hemoraji, yine nedensellik ilişkisine bakılmaksızın, bu hastaların 3% 'ünde bildirilmiştir.

Ortalama zamana göre averajı alınmış kararlı durum QTcF aralığı bakımından başlangıça göre değişiklik 6 milisaniye bulunmuştur. Hiçbir hastada, çalışma tıbbi ürünü ile tedavi sırasında mutlak QTcF >500 milisaniye değeri söz konusu olmamıştır. QTcF değerinde başlangıça göre 60 milisaniyeyi aşan artış, çalışma tıbbi ürünü ile tedavi sırasında hastaların $<1\%$ 'inde gözlenmiştir. Hiçbir ani ölüm ya da torsade de pointes (geçici veya kalıcı) epizodu gözlenmemiştir. Tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortalama sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerinde başlangıç değerinden bir düşüş gözlenmemiştir. Hiçbir hastada tedavi sırasında $<45\%$ LVEF değeri ya da LVEF değerinde 15% 'ten fazla bir mutlak azalma olmamıştır.

Advers ilaç reaksiyonları nedeniyle tedaviden ayrılma, hastaların 10% 'unda gözlenmiştir.

İmatinibe dirençli veya toleranssız kronik faz ve akselere fazdaki KML'li yetişkin hastalarda

Aşağıda tarif edilen veriler, önerilen günde 400 mg dozunda tedavi edilen imatinibe dirençli veya toleranssız kronik (n=321) ve akselere (n=137) fazlarda KML hastalarındaki açık etiketli, çok merkezli bir Faz II çalışmada 458 hastada nilotinibe maruziyeti yansıtmaktadır.

En sık görülen ($\geq$ %10) hematolojik olmayan advers reaksiyonlar döküntü, kaşıntı, bulantı, yorgunluk, baş ağrısı, kusma, miyalji, kabızlık ve ishal olmuştur. Bu advers reaksiyonların çoğunun hafif ile orta arası şiddette olduğu görülmüştür. Saç dökülmesi, kas spazmları, iştah azalması, artralji, karın ağrısı, kemik ağrısı, periferik ödem, asteni, üst karın ağrısı, deri kuruluğu, eritem ve ekstremitelerde ağrı daha düşük bir sıklıkla gözlenmiş (<%10 ve $\geq$ %5) ve hafif ile orta şiddette (Derece 1 veya 2) olduğu görülmüştür. Advers ilaç reaksiyonları nedeniyle tedaviden ayrılma, kronik faz hastalarının %16'sında ve akselere faz hastaların %10'unda gözlenmiştir.

Tedavi kaynaklı hematolojik toksisiteler mielosupresyonu içermektedir: trombositopeni (%31), nötropeni (%17) ve anemi (%14). Nilotinib alan hastaların <%1'inde plevral ve perikardiyal efüzyonların yanı sıra sıvı tutulumunun komplikasyonları görülmüştür. Hastaların <%1'inde kalp yetmezliği gözlenmiştir. Gastrointestinal ve CNS hemoraji hastaların sırasıyla %1 ve <%1'inde bildirilmiştir.

500 milisaniyeyi aşan QTcF hastaların <%1'inde gözlenmiştir. Herhangi bir torsade de pointes (geçici veya kalıcı) epizodu gözlenmemiştir.

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).

Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar

Yeni tanı almış KML-KF (Günde iki kez 300 mg, n=279, 60 aylık analiz)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: İştah azalması*

**Tercihli terim anoreksiyi de içerir.*

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Bulantı, üst abdominal ağrı

Yaygın: Kabızlık, ishal, kusma, abdominal ağrı, dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları :

Çok yaygın: Döküntü, kaşıntı, alopesi

Yaygın: Kuru cilt, eritem

Kas-iskelet bozukluklar ve bağdoku ve kemik hastalıkları:

Çok yaygın: Miyalji

Yaygın: Kas spazmları, artralji, kemik ağrısı, ekstremitte ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Asteni, periferik ödem

İmatinibe dirençli veya imatinibi tolere edemeyen KML-KF ve KML-AF (Günde iki kez 400 mg, n=458, 24 aylık analiz)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: İştah azalması*

**Tercihli terim anoreksiyi de içerir.*

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Bulantı, kabızlık, ishal, kusma

Yaygın: Üst abdominal ağrı, abdominal ağrı, dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın: Alopesi, kuru cilt, eritem

Kas-iskelet bozukluklar ve bağdoku ve kemik hastalıkları:

Çok yaygın: Miyalji

Yaygın: Kas spazmları, artralji, kemik ağrısı, ekstremitte ağrısı

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'ten 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 intolerans Ph+ KML-KF ve KML-AF 24 aylık analiz.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

Yaygın olmayan: Pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, gastroenterit, bronşit, herpes virus enfeksiyonu, kandidiyazis (oral kandidiyazis dahil)

Bilinmiyor: Sepsis, subkutan apse, anal abse, çıban, 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, ateşli nötropeni, lenfopeni, pansitopeni

Yaygın olmayan: Trombositemi, lökositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Hipersensitivite

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipertiroidizm, hipotiroidizm

Bilinmiyor: Sekonder hiperparatiroidizm, tiroidit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipofosfatemi (kan fosfor seviyesi düşüşü dahil)

Yaygın: Elektrolit dengesizliği (hiperkalemi, hipomagnezemi, hipokalemi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperkalsemi, hiperfosfatemiye içerir), diabetes mellitus, hiperglisemi, hiperkolestrolemi, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi

Yaygın olmayan: Gut, dehidratasyon, iştahsızlık, dislipidemi

Bilinmiyor: Hiperürisemi, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon, uykusuzluk, anksiyete

Bilinmiyor: Konfüzyon durumu, dezoryantasyon, amnezi, disföri

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, hipoestezi, parestezi, periferik nöropati

Yaygın olmayan: İntrakraniyal kanama, iskemik inme, geçici iskemik atak, serebral enfeksiyon, bilinç kaybı (senkop dahil), migren, tremor, dikkat bozukluğu, hiperestezi

Bilinmiyor: Serebrovasküler olay, baziler arter stenozu, beyin ödemi, optik nörit, huzursuz bacak sendromu, disestezi, letarji

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz kaşıntısı, konjonktivit, gözde kuruma (kseroftalmi dahil), periorbital ödem, göz hemorajisi

Yaygın olmayan: Hiperemi (skleral, konjunktival, okular), göz kapağı ödemi, fotopsi, konjunktival kanama, görme bozukluğu, bulanık görme, azalmış görme keskinliği, göz tahrişi,

Bilinmiyor: Periorbital ödem, blefarit, göz ağrısı, koriyoretinopati, allerjik konjonktivit, oküler yüzey hastalığı, diplopi, göz şişliği, papilloödem, fotofobi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Yaygın olmayan: İşitme bozukluğu, kulak ağrısı, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği, siyanoz, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, kardiyak üfürüm, perikardiyal efüzyon

Bilinmiyor: Ejeksiyon fraksiyonunda azalma, perikardit, ventriküler fonksiyon bozukluğu

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, al basması, periferik arter stenozu

Yaygın olmayan: Hipertansif kriz, tıkaçıcı periferik arter hastalığı, aralıklı kladikasyon, arteriyel stenozlu uzuv, hematoma, arterioskleroz

Bilinmiyor: Hemorajik şok, hipotansiyon, tromboz

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne, eforlu dispne, epistaksis, öksürük, disfoni

Yaygın olmayan: Pulmoner ödem, plevral efüzyon, interstisyel akciğer hastalığı, plevra ağrısı, yutak-gırtlak ağrısı, plörezi, boğaz tahrişi

Bilinmiyor: Pulmoner hipertansiyon, hırıltı, orofaringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Pankreatit, karında rahatsızlık, karında şişkinlik, hazımsızlık, gaz, disguzi

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama, gastroözofageal reflü, melena, ağız ülserasyonu, stomatit, ağız kuruluğu, özofajiyal ağrı, dişlerde hassasiyet, gastrit

Bilinmiyor: Gastrik ülser, gastrointestinal ülser perforasyonu, enterokolit, retroperitoneal kanama, hematemez, ülseratif özofajit, subileus (barsak tıkanıklığı), hemoroidler, hiatus hernisi, rektal kanama, dış eti iltihabı

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: Hiperbilirubinemi (kan bilirubin değerlerinde artış dahil)

Yaygın: Hepatik fonksiyon anormallliği

Yaygın olmayan: Toksik hepatit, hepatotoksisite, sarılık

Bilinmiyor: Kolestazis, hepatomegali

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Yaygın olmayan: Eksofoliyatif döküntü, ekimoz, yüzde şişme, ilaç döküntüsü, deri ağrısı

Bilinmiyor: Eritema multiforme, eritema nodosum, deri ülseri, palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, peteşi, fotosensitivite, blister, dermal kist, sebasöz hiperplazi, deri atrofisi, deride renk değişikliği, deride eksofoliasyon, deride hiperpigmentasyon, derihipertrofisi, hiperkeratoz, psoriyazis

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas-iskelet göğüs ağrısı, sırt ağrısı, kas-iskelet ağrısı, boyun ağrısı, vücudun yan tarafında ağrı, kas zayıflığı

Yaygın olmayan: Kas-iskelet sertliği, eklemde şişkinlik

Bilinmiyor: Artrit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Pollakiüri

Yaygın olmayan: Dizüri, idrar sıkışması, noktüri

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği, hematüri, üriner enkontinans, kromatüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Meme ağrısı, erektil fonksiyon bozukluğu, jinekomasti

Bilinmiyor: Memede indurasyon, menoraji, meme başında şişlik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

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

Yaygın olmayan: Grip benzeri hastalık, titremeler, yüzde ödem, yerçekimine bağlı ödem, vücut sıcaklığında hissedilen değişiklikler (sıcak hissetme ve soğuk hissetme dahil)

Bilinmiyor: Lokalize ödem

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: Hemoglobin düzeyinde düşüş, kan amilaz düzeyinde artış, kan alkalen fosfataz düzeyinde artış, gama-glutamiltansferaz düzeyinde artış, kan kreatinin fosfokinaz düzeyinde artış, vücut ağırlığında artış, vücut ağırlığında düşüş, azalmış globülinler, kan insülin düzeyinde artış.

Yaygın olmayan: Kan laktat dehidrojenaz düzeyinde artış, kan üre düzeyinde artış, kan glukoz düzeylerinde azalma

Bilinmiyor: Troponin düzeyinde artış, kanda konjuge olmayan bilirubin düzeyinde artış, kan insulin düzeyinde azalma, insulin C-peptid düzeyinde azalma, kanda paratiroid hormon artışı

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

Tablo 2 Derece 3-4 laboratuvar anormallikleri *

	Yeni tanı almış KML-KF Günde iki kez 300 mg	İmatinibe dirençli veya imatinibitolere edemeyen KML-KF ve KML-AF Günde iki kez 400 mg	
	n=279 (%)	KML-KF n=321 (%)	KML-AF n=137 (%)
Hematolojik parametreler			
Miyelosüpresyon			
- Nötropeni	12	31	42
- Trombositopeni	10	30	42
- Anemi	4	11	27
Biyokimyasal parametreler			
- Kreatinin düzeyinde artış	0	1	<1

- Lipaz düzeyinde artış	9	18	18
- SGOT (AST) düzeyinde artış	1	3	2
- SGPT (ALT) düzeyinde artış	4	4	4
- Hipofosfatemi	8	17	15
- Bilirubin (total) düzeyinde artış	4	7	9
- Glukoz düzeyinde artış	7	12	6
- Kolesterol (total) düzeyinde artış	0	**	**
- Trigliseritler düzeyinde artış 0	0	**	**

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

** Toplanmayan parametreler

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

Tedavisiz remisyon (TFR) denemesi çerçevesinde NİTİNAB 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.

Nilotinib tedavisi görmekte olan ve önceden imatinib ile tedavi edilmiş yetişkin Ph+ KML hastalarındaki (N=126) bir Faz II klinik çalışmada, hastaların %14,3'ünde nilotinib tedavisinde önceki bir yıl içinde, %42,1'inde ise tedavinin kesilmesini izleyen bir yıl içinde kas-iskelet semptomları bildirilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların tanımlanması

Ani ölüm

Kalp hastalığı tıbbi öyküsü veya anlamlı kardiyak risk faktörleri bulunan imatinibe dirençli veya imatinibi tolere edemeyen kronik ve akselere faz KML hastalarında gerçekleştirilen klinik çalışmalarda ve/veya erken erişim programlarında Nilotinib kullanımı ile yaygın olmayan sıklıkta (%0,1-1) ani ölüm vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

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, yabancılık 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 (Platelet kaynaklı büyüme faktörü), 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 az bir etkisi vardır (Bkz. Tablo 3).

Tablo 3: Nilotinibin Kinaz Profili (Fosforilasyon IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinik etkililik:

Yeni tanı almış kronik faz KML 'de klinik çalışmalar

Sitogenetik olarak doğrulanmış yeni tanı konmuş yetişkin Ph+ KML-KF (kronik faz) hastalarında nilotinib ve imatinib etkililiklerinin karşılaştırılması amacıyla 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 tedavi 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, RQPCR 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.

12, 24, 36, 48, 60 ve 72. aylardaki MMY oranları Tablo 4'de 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.

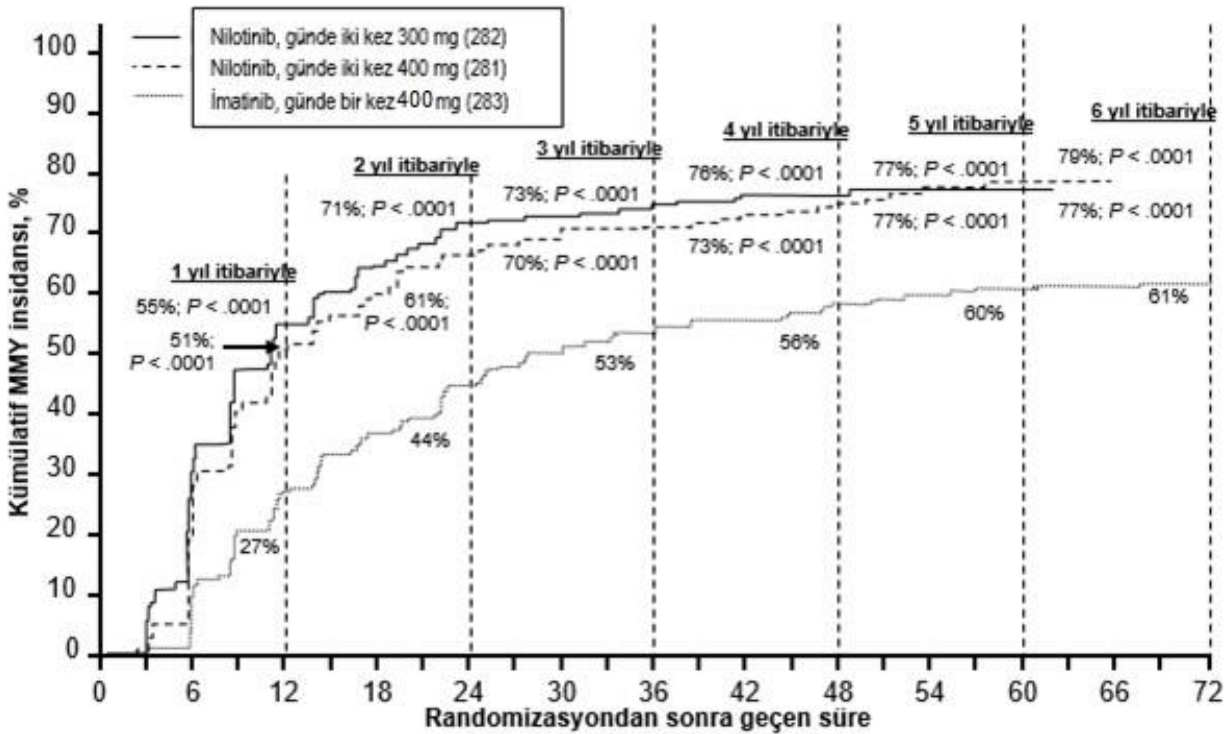
⁴ Sadece belli bir zaman noktasında MMY'deki hastalar o zaman noktası için yanıt verenler olarak dahil edilir.

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.

Farklı zaman noktalarına göre MMY oranları (o zaman noktasında veya öncesinde yanıt veren hasta olarak MMY'ye ulaşan hastalar dahil), kümülatif MMY insidansında sunulmaktadır (Bkz. Şekil 1).

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

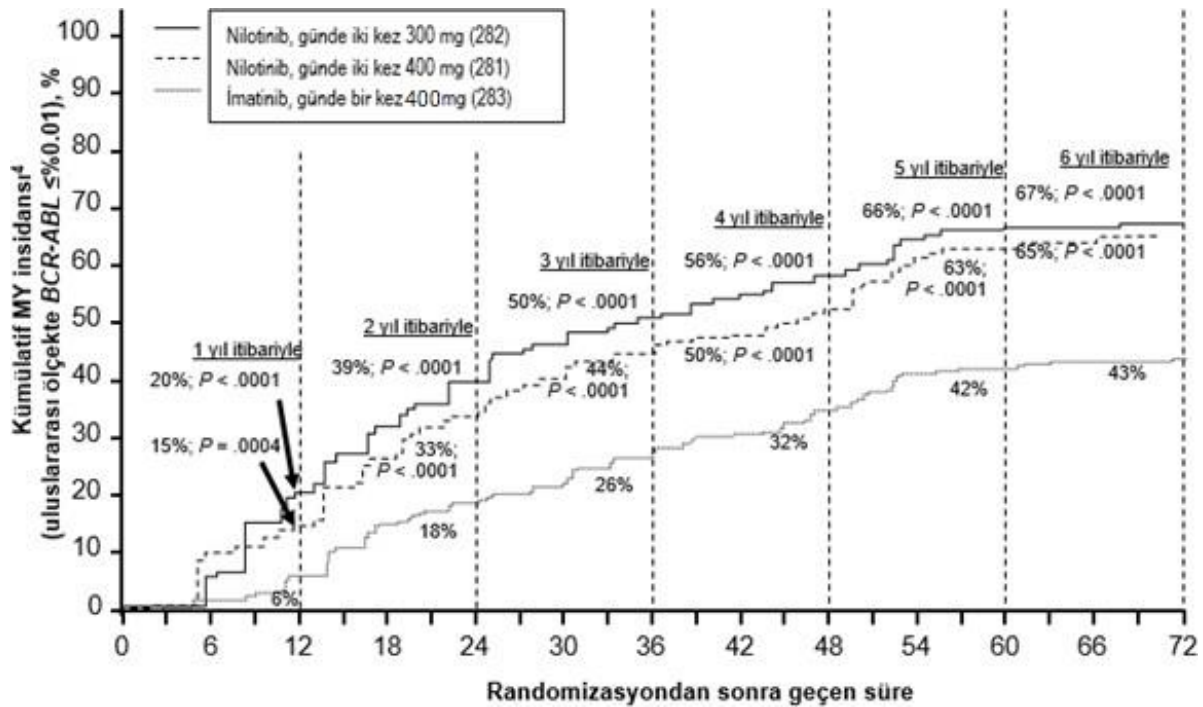
$p < 0.0001$, günde iki kez 400 mg ile günde bir kez 400 mg imatinib arasında $HR = 1.88$ ve katmanlandırılmış log sıra $p < 0.0001$).

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.

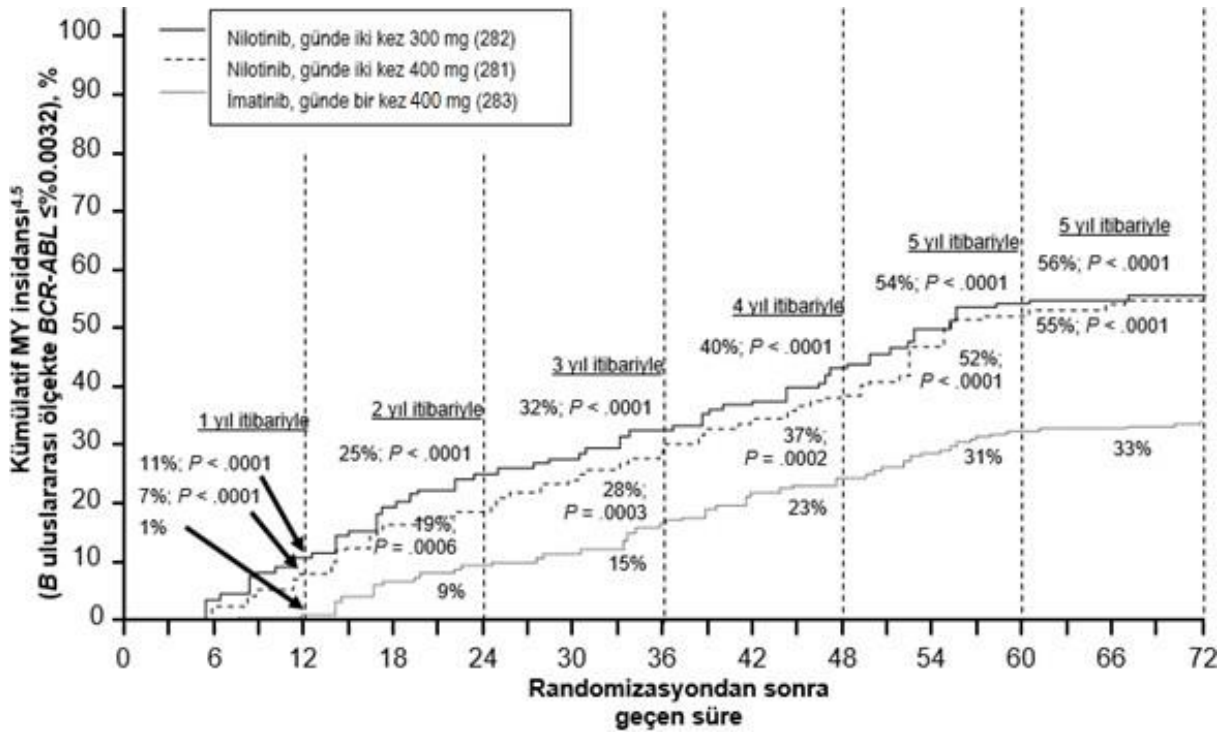
Tablo 5 $\leq 0,01$ (4 log azalma) ve $\leq 0,0032$ (4.5 log azalma) düzeyinde moleküler yanıtı olan hastaların oranları

	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):

Tam sitogenetik yanıt (TSY), değerlendirilen minimum 20 metafaza dayalı olarak kemik iliğinde %0 Ph⁺ metafazı şeklinde tanımlanır. 12 ay itibarıyla 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 400 mg imatinibe kıyasla istatistiksel olarak daha yüksektir.

24 ay itibarıyla 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 itibarıyla			
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 hayatta kalan hastaların tahmini oranı sırasıyla %91,6, %95,8 ve %91,4'tür (HR=0.8934 ve katmanlandırılmış log sıra günde iki kez 300 mg nilotinib ile imatinib arasında p=0.7085, HR=0.4632 ve katmanlandırılmış log sıra günde iki kez 400 mg nilotinib 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 300 mg nilotinib ile imatinib arasında p=0.0302, HR=0.2433 ve katmanlandırılmış log sıra günde iki kez 400 mg nilotinib ile imatinib arasında p=0.0061).

Kronik faz ve akselere fazda imatinibe dirençli veya imatinibi tolere edemeyen KML’de klinik çalışmalar

Kronik ve akselere fazdaki hastalık için ayrı tedavi kollarıyla imatinibe dirençli veya imatinibi tolere edemeyen KML’li hastalarda nilotinibin etkililiğini saptamak üzere açık etiketli, kontrolsüz, çok merkezli bir Faz II çalışma gerçekleştirilmiştir. Etkililik, çalışmaya alınan 321 KML-KF hastası ve 137 KML-AF hastasına dayanmıştır. Medyan tedavi süresi KML-KF hastalarında 561 gün ve KML-AF hastalarında 264 gün olmuştur (bkz. Tablo 7). Yetersiz yanıt ya da hastalık ilerlemesi yönünde bir kanıt olmadığı sürece nilotinib kesintisiz olarak uygulanmıştır (günde iki kez bir öğünden 2 saat sonra ve uygulamadan sonra en az bir saat süreyle besin alınmayarak). Doz günde iki kez 400 mg olmuş ve günde iki kez 600 mg’a doz yükseltmeye izin verilmiştir.

Tablo 7 Nilotinib ile maruziyet süresi

	Kronik faz n=321	Akselere faz n=137
Medyan tedavi süresi (gün) (25-75. persentiller)	561 (196-852)	264 (115-595)

İmatinibe direnç; tam hematolojik yanıt elde edememe (3 ayda), sitogenetik yanıt elde edememe (6 ayda) veya majör sitogenetik yanıt elde edememeyi (12 ayda) ya da önceki bir sitogenetik veya hematolojik yanıt sonrasında hastalık progresyonunu içermiştir. İmatinibe toleranssızlık, toksisite nedeniyle imatinib tedavisini bırakan ve çalışmaya giriş tarihinde majör sitogenetik yanıtta olmayan hastaları içermiştir.

Toplamda hastaların %73’ünün imatinibe dirençli olduğu, %27’sinin ise imatinibi tolere edemediği belirlenmiştir. Hastaların çoğunda, imatinib, hidroksiüre, interferon dahil diğer antineoplastik ajanlar ile önceki kapsamlı bir tedaviyi de içeren uzun KML öyküsünün olduğu, hatta bazılarında organ nakli başarısızlığının da bulunduğu saptanmıştır (Tablo 8). Önceki medyan en yüksek imatinib dozu 600 mg/gün olmuştur.

En yüksek önceki imatinib dozu, hastaların %74’ünde ≥ 600 mg/gün olup hastaların %40’ı ≥ 800 mg/gün dozları almıştır.

Tablo 8 KML hastalık öyküsü karakteristikleri

	Kronik faz (n=321)	Akselere faz (n=137)*
Tanıdan sonra geçen süre (ay) (aralık)	58 (5–275)	71 (2–298)
İmatinib Dirençli MSY olmadan toleranssız	226 (70%) 95 (30%)	109 (80%) 27 (20%)
Medyan imatinib tedavisi süresi (gün) (25-75. persentiller)	975 (519-1,488)	857 (424-1,497)
Hidroksiüre öyküsü	83%	91%
İnterferon öyküsü	58%	50%
Kemik iliği nakli öyküsü	7%	8%

* Bir hasta için imatinib direnci/toleranssızlığı durumu hakkında eksik bilgi.

KF hastalarında birincil sonlanım noktası, Ph+ hematopoetik hücrelerin eliminasyonu (TSY, tam sitogenetik yanıt) veya <%35 Ph+ metafaz düzeyine anlamlı azalma (kısmi sitogenetik yanıt) şeklinde tanımlanan majör sitogenetik yanıt (MSY) olmuştur. KF hastalarında tam hematolojik yanıt (THY) ikincil sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. AF hastalarında birincil sonlanım noktası genel doğrulanmış hematolojik yanıt (HY) olup ya tam hematolojik yanıt, lösemi kanıtının olmaması ya da kronik faza dönüş şeklinde tanımlanmıştır.

Kronik faz

321 KF hastasında MSY oranı %51 olmuştur. Yanıt veren hastaların çoğu MSY yanıtlarını hızla, nilotinib tedavine başladıktan sonra 3 ay içinde (medyan 2.8) elde etmiştir ve bu yanıtlar kalıcı olmuştur. TSY elde etmek için geçen medyan sürenin 3 aydan çok az daha uzun olduğu görülmüştür (medyan 3.4 ay). MSY elde eden hastaların %77'sinin (%95 GA: %70 - %84) 24 ayda yanıtı korudukları belirlenmiştir. Medyan MSY süresine o tarihte ulaşılmamıştır. TSY elde eden hastaların %85'inin (%95 GA: %78 - %93) 24 ayda yanıtı korudukları gözlenmiştir. Medyan TSY süresine o tarihte ulaşılmamıştır. Başlangıçta THY'si olan hastalar MSY'ye daha hızlı ulaşmıştır (1.9 karşısında 2.8 ay). Başlangıçta THY'si olmayan KF hastalarının %70'i THY elde etmiş olup THY'ye kadar geçen medyan süre 1 ay ve medyan THY süresi 32.8 ay bulunmuştur. KML-KF hastalarında hesaplanan 24 aylık genel sağkalım oranı % 87 olmuştur.

Akselere faz

137 AF hastasında genel doğrulanmış HY (Hematolojik Yanıt) oranı %50 olmuştur. Yanıt veren hastaların çoğu HY'yi nilotinib tedavisinin başlarında elde etmiş (medyan 1.0 ay) ve bu yanıtlar kalıcı olmuştur (doğrulanmış HY'nin medyan süresi 24.2 ay bulunmuştur). HY elde eden hastaların %53'ünün (%95 GA: %39 - %67) 24 ayda yanıtı korudukları saptanmıştır. MSY oranı %30 olup yanıtı kadar geçen medyan süre 2.8 ay olmuştur. MSY elde eden hastaların %63'ünün (%95 GA: %45 - %80) 24 ayda yanıtı korudukları görülmüştür. Medyan MSY süresi 32.7 ay olmuştur. KML-AF hastalarında hesaplanan 24 aylık genel sağkalım oranı % 70 olmuştur.

İki tedavi kolu için yanıt oranları Tablo 9'da bildirilmektedir.

Tablo 9 KML'de yanıt

(En iyi yanıt oranı)	Kronik faz			Akselere faz		
	Tolere edemeyen (n=95)	Dirençli (n=226)	Toplam (n=321)	Tolere edemeyen (n=27)	Dirençli (n=109)	Toplam* (n=137)
Hematolojik yanıt (%)						
Genel (%95 GA)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Tam	87 (74-94)	65 (56-72)	70 ¹ (63-76)	37	28	30
NEL	-	-	-	7	10	9
KF'ye dönüş	-	-	-	4	13	11
Sitogenetik yanıt (%)						
Majör (95%CI)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Tam	41	35	37	22	19	20
Kısmi	16	14	15	11	10	10

NEL = Kemik iliği yanıtı/Lösemi kanıtı yok/

¹ 114 KF hastasında başlangıçta THY mevcuttur ve dolayısıyla bu hastalar tam hematolojik yanıt bakımından değerlendirilebilir değildir.

* Bir hasta için imatinib direnci/toleranssızlığı durumu hakkında eksik bilgi.

KML-BK hastalarında etkililik verileri henüz hazır değildir. İmatinibe ek olarak bir tirozin kinaz inhibitörü ajanını da içeren çoklu tedaviler ile önceden yoğun bir şekilde tedavi edilmiş olan KF ve AF hastalarından oluşan bir grupta nilotinibi araştırma amacıyla Faz II çalışmaya ayrı tedavi kolları da dahil edilmiştir. Bu hastaların 30/36'sı (%83) tedaviye dirençli olup tedaviye toleranssız değildir. Etkililik için değerlendirilen 22 KF hastasında nilotinib %32'lik MSY oranı ve %50'lik THY oranı sağlamıştır. Etkililik için değerlendirilen 11 AF hastasında ise tedavi %36'lık bir genel HY oranı sağlamıştır.

İmatinib ile başarısızlık sonrasında, mutasyonlar açısından değerlendirilen kronik faz KML hastalarının %42'sinde ve akselere faz KML hastalarının %54'ünde 24 farklı BCR-ABL mutasyonu tespit edilmiştir. Nilotinib, T315I hariç imatinib direnci ile bağlantılı çeşitli BCR-ABL mutasyonları taşıyan hastalarda etkililik göstermiştir.

Birinci basamak tedavi olarak nilotinib ile tedavi edilmiş ve sürekli 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 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 sürekli 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 ≤ 0.01 IS) olmuş ve bir yıl korunmuştur
- son değerlendirme MY4.5'tir (BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032 IS)
- iki değerlendirmeden fazlası MY4 - MY4.5 arası (0.0032 IS $<$ BCR-ABL/ABL ≤ 0.01 IS) değildir.

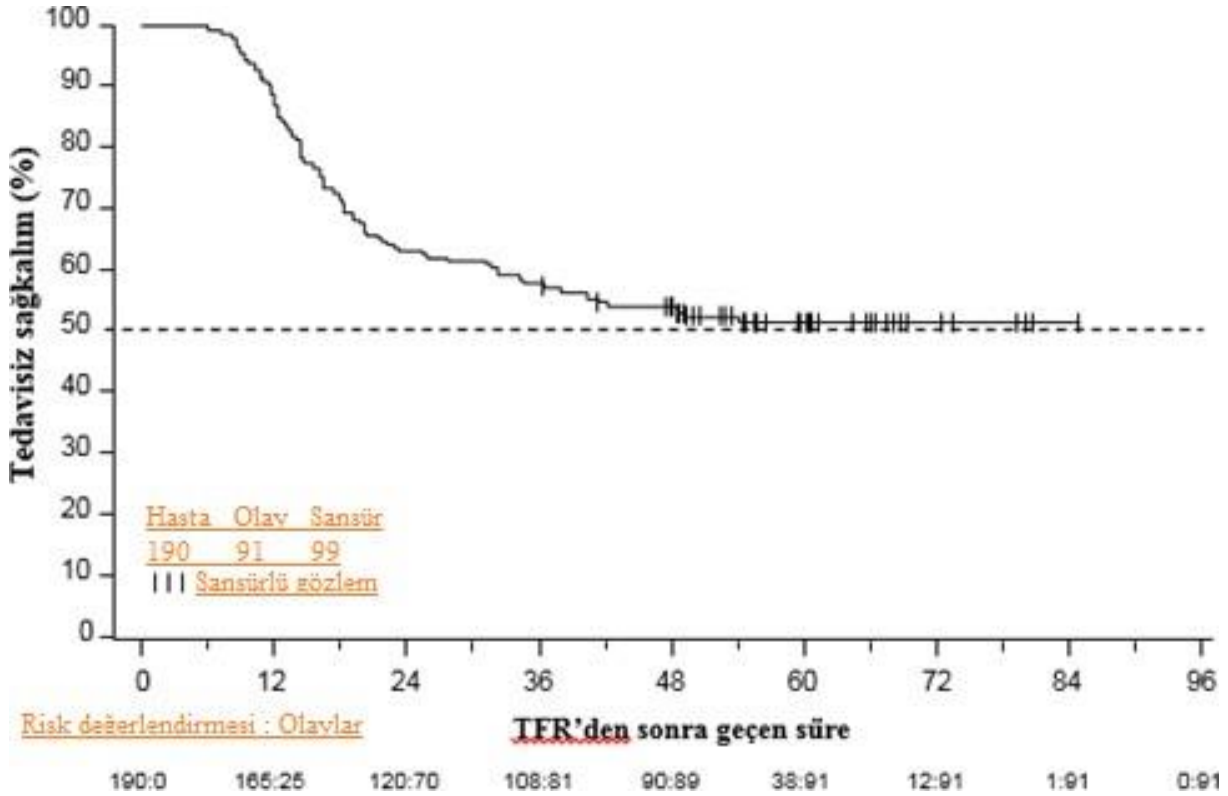
Birincil sonlanım noktası, TFR fazına başladıktan sonra 48 haftada MMY'de olan hastaların yüzdesi olarak belirlenmiştir (tedavinin yeniden başlatılmasını gereken hastalar yanıt vermeyen hasta kabul edilerek). TFR fazına giren 190 hastanın 98'inin (%51,6 [%95 GA: 44,2, 58,9]) 48 haftada MMY'de olduğu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



Önceki imatinib tedavisi sonrasında nilotinib tedavisinde sürekli derin moleküler yanıt elde etmiş olan kronik fazdaki yetişkin Ph+ KML hastalarında tedavinin kesilmesi

Açık etiketli, tek kollu bir çalışmada ≥ 3 yıl tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler) kullanmakta olan (nilotinibe geçiş tarihinde, imatinib tedavisinde dokümanite edilmiş MY4.5'i olmaksızın 4 haftadan uzun bir süre başlangıç TKI tedavisi olarak imatinib, ardından nilotinibe geçiş ve iki yıl bu tedavide kalış) ve nilotinib tedavisinde, MolecularMD MRDx™ BCR-ABL testi ile ölçüldüğünde MY4.5 elde etmiş olan kronik fazdaki 163 yetişkin Ph+ KML hastası, 52 hafta daha nilotinib tedavisine devam etmek (nilotinib konsolidasyon fazı) üzere kaydedilmiştir. 163 hastanın 126'sı (%77,3), konsolidasyon fazı sırasında aşağıdaki kriter ile tanımlanan sürekli derin moleküler yanıt elde ettikten sonra TFR fazına girmiştir:

- Üç ayda bir yapılan (12 haftada bir alınan) değerlendirmelerin son dördü, bir yıl içinde doğrulanmış MY4.5 kaybı ($BCR-ABL/ABL \leq 0.0032$ IS) göstermemiştir.

Birincil sonlanım noktası, tedaviden ayrılma sonrasındaki 48 hafta içinde doğrulanmış MY4.0 kaybı ya da MMY kaybı olmayan hastaların oranı olarak belirlenmiştir. TFR fazına giren 126 hastanın 73'ünde (%57,9 [%95 GA: 48,8, 66,7]) 48 hafta içinde MMY kaybı olmadığı, doğrulanmış MY4.0 kaybı olmadığı ve nilotinib tedavisine yeniden başlanmadığı belirlenmiştir.

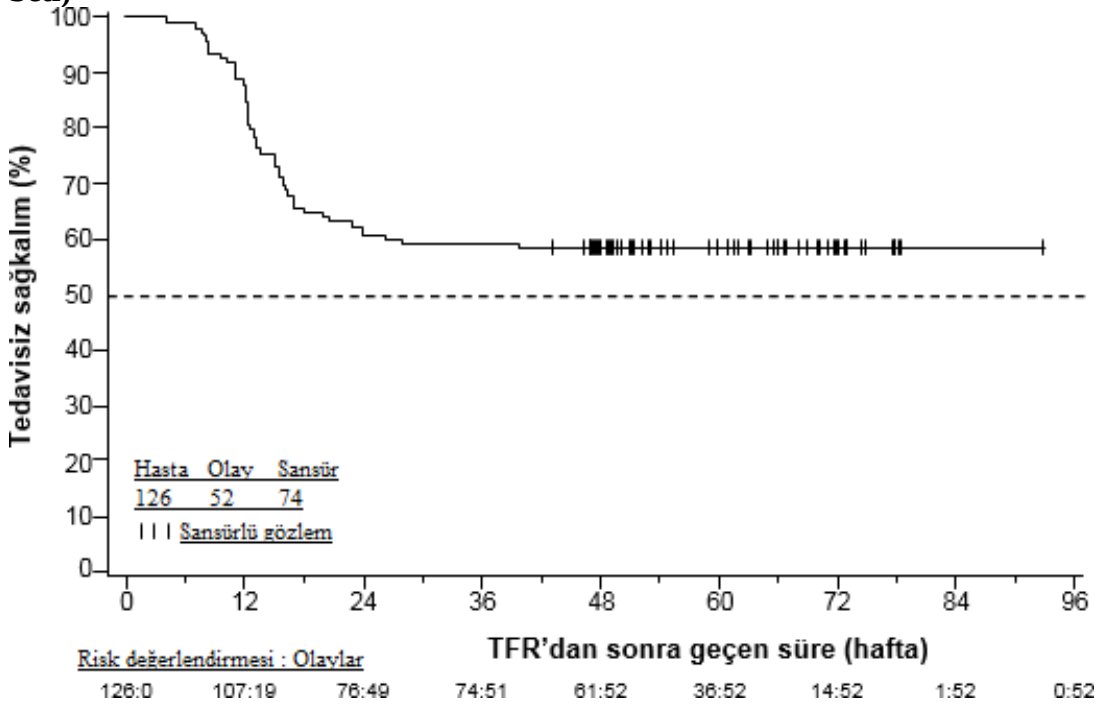
Doğrulanmış MY4.0 kaybı ya da MMY kaybı nedeniyle TFR fazından ayrılan 53 hastanın 51'i tekrar nilotinib almaya başlamış ve 2 hasta çalışmadan ayrılmıştır. Veri kesme tarihi itibarıyla bu 51 hastanın 48'si (%94,1) MY4.0'a ve 47'si (%92,2) MY4.5'e tekrar ulaşmıştır.

Nilotinib tedavisinde MY4.0 ve MY4.5'e tekrar ulaşma için gereken ortalama sürenin Kaplan-Meier (KM) tahmini değerleri sırasıyla 12,0 hafta (%95 GA: 8,3, 12,7) ve 13,1 hafta (%95 GA:

12,4, 16,1) bulunmuştur. Tedaviye yeniden başlanmasını takiben 48. haftada KM tahmini MY4.0 ve MY4.5 oranları sırasıyla %100,0 (%95 GA: tahmini değil) ve %94,8 (%95 GA: 85,1, 99.0) olmuştur.

Medyan TFS'ye henüz ulaşılmamıştır (Şekil 5); 126 hastanın 74'ünde (%58,7) bir TFS olayı olmamıştır.

Şekil 5 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 tozdur. Nilotinibin sulu çözeltilerdeki çözünürlüğü pH'nın yükselmesi ile azalır. Nilotinib optik olarak aktif değildir. pK_a '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.

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 hidroksilasyondur. 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 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.

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 güvenlik verileri

Nilotinib güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksiste, üreme sistemi toksisitesi, fototoksiste ve karsinogenisite (sıçan ve fare) çalışmalarında değerlendirilmiştir.

Güvenlilik farmakolojisi çalışmaları

Nilotinibin MSS ya da solunum fonksiyonları üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. İn vitro kardiyak güvenlik çalışmaları, nilotinib ile izole tavşan kalplerinde aksiyon potansiyeli süresinde uzama ve hERG dalgalarının bloke edilmesi temelinde QT uzaması için klinik öncesi bir sinyal göstermiştir. Köpeklerde özel bir telemetri çalışmasında veya 39 haftaya kadar tedavi edilen köpeklerde veya maymunlarda EKG ölçümlerinde hiçbir etki görülmemiştir.

Tekrarlı doz toksisitesi çalışmaları

4 haftalık bir süreye kadar köpeklerde ve 9 aylık bir süreye kadar sinomolog maymunlarında gerçekleştirilen tekrarlanan doz toksiste çalışmaları karaciğerin, nilotinibin toksisitesi için başlıca hedef organ olduğunu göstermiştir. Değişimler artmış alanin aminotransferaz ve alkalın 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.

Genotoksiste çalışmaları

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

Karsinogenisite çalışmaları

Sıçanlar üzerinde yapılan 2 yıllık karsinogenesis çalışmasında neoplastik olmayan lezyonlar için başlıca hedef organın uterus olduğu görülmüştür (dilatasyon, vasküler ektazi, hiperplazi endotelial 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 cinsinden) 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 enamel organın dejenerasyonu/atrofisi ve üst kesici dişlerin diş etleri odontojenik epitelyumunda enflamasyon) ve timus (lenfosit azalması insidansında ve/veya şiddetinde artış) olmuştur.

Üreme toksisitesi ve fertilite çalışmaları

Nilotinib teratojeniteyi indüklememiş, fakat maternal toksisiteye de yol açan dozlarda embriyo- ve fetotoksisiteye yol açmıştır. Hem erkeklerin hem de kadınların tedavi edildiği fertilite çalışmasında da, kadınların tedavi edildiği embriyotoksisite çalışmasında da artmış bir postimplantasyon kaybı gözlenmiştir. Embriyotoksisite çalışmalarında, sıçanlarda embriyo-letalite ve fetal etkiler (çoğunlukla azalmış fetus ağırlıkları, viseral ve iskeletsel değişimler) ve tavşanlarda ise artmış fetus rezorpsiyonu ve iskeletsel değişimler gözlenmiştir. 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 dişi sıçanlarda sperm sayısı/motilitesi ya da fertilite 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. 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 fototoksisite 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 silikondioksit
Krospovidon
Magnezyum Stearat

Kapsül bileşimi

Jelatin (sığır kaynaklı)
Titanyum dioksit
Sarı 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 Aluminyum formatura/PE'li Aluminyum 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

2022/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.02.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ