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 ve pediyatrik hastalarda kronik evre tedavisinde endikedir.
- İmatinib dahil önceki tedavilere dirençli veya intolere, Philadelphia kromozomu kronik evre veya hızlanmış evre kronik miyeloid lösemi pozitif (Ph+ KML) tanılı yetişkin hastaların tedavisinde endikedir. Blast krizindeki KML hastalarında etkililik verileri mevcut değildir,
- İmatinib dahil önceki tedavilere dirençli veya intolere, Philadelphia kromozomu pozitif, kronik evre KML tanılı pediyatrik 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.

Philadelphia kromozomu pozitif, KML'li yetişkin hastalarda pozoloji
Önerilen doz:
-Yeni tanı konmuş kronik evredeki Ph+ KML hastalarında 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.

- Önceki tedaviye direnç veya intoleransı olan kronik veya hızlandırılmış faz KML hastalarında günde iki kez 400 mg

Philadelphia kromozomu pozitif, KML'li pediyatrik hastaları için pozoloji
Pediyatrik hastalarda dozlama kişiye özeldir ve vücut yüzey alanına (mg/m^2) dayanır. Önerilen nilotinib dozu günde iki kez 230 mg/m^2'dir ve en yakın 50 mg'lık doza yuvarlanır (maksimum tek doz 400 mg'a kadar) (bkz. Tablo 1). NİTİNAB sert kapsüllerin farklı doz formları, istenen dozu elde etmek için birleştirilebilir.

İki yaşın altındaki pediyatrik hastaların tedavisi ile ilgili deneyim yoktur. Yeni tanı konmuş 10 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda veri yoktur ve 6 yaşın altındaki imatinib dirençli veya intoleranslı pediyatrik hastalarda sınırlı veri vardır.

Tablo 1 Günde iki kez 230 mg/m^2 nilotinib pediatrik doz şeması

Vücut Yüzey Alanı (VYA)	mg cinsinden doz (günde iki kez)
0,33 m^2 ye kadar	50 mg
0,33 - 0,54 m^2	100 mg
0,55 - 0,76 m^2	150 mg
0,77 - 0,97 m^2	200 mg
0,98 - 1,19 m^2	250 mg
1,20 - 1,41 m^2	300 mg
1,42 - 1,63 m^2	350 mg
≥1,64 m^2	400 mg

Birinci basamak tedavi olarak NİTİNAB 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 olmuşsa, 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 ≤%0,0032 IS) hassasiyete sahip bir kantitatif tanı testi ile gerçekleştirilmelidir.

Tedavisiz faz sırasında doğrulanmış MY4 (MY4=BCR-ABL/ABL ≤%0,01 IS) yanıtını kaybeden fakat MMY (MMY=BCR-ABL/ABL ≤%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).

İmatinib tedavisinden sonra NİTİNAB *tedavisi sırasında sürekli derin moleküler yanıt (MY 4.5) elde eden kronik fazdaki yetişkin Philadelphia kromozomu pozitif KML hastaları*
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 ≤%0,0032 IS) hassasiyete sahip bir kantitatif tanı testi ile gerçekleştirilmelidir.

Tedavisiz dönemde doğrulanmış MY4(MY4=BCR-ABL/ABL ≤%0,01 IS) kaybı (MY4 kaybını gösteren en az 4 hafta aralıklı iki ardışık ölçüm) veya majör moleküler yanıt (MMY=BCR-ABL/ABL ≤%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 2).

Tablo 2: Nötropeni ve Trombositopeni için Doz Ayarlamaları

Yeni tanı konmuş kronik evre KML'li yetişkin hastalarda günde 2 kez 300 mg ve kronik evre imatinibe dirençli veya intoleranslı KML'li hastalarda günde iki kez 400 mg	ANC * <1 x 10^9 /L ve/veya trombosit sayısı <50 x 10^9 /L	1. Nilotinib tedavisi kesilir ve kan sayımı izlenir. 2. ANC >1 x 10^9 /L ve/veya trombosit >50 x 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.
İmatinib tedavisine dirençli veya intolere 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 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 ulaşılırsa aynı dozla tedaviye devam edilir.) 3. Kan sayımları düşük seyrettiği takdirde, dozun günde bir kez 400 mg olacak şekilde azaltılması gerekebilir.
Kronik fazda günde iki kez 230 mg/m^2 dozunda yeni tanı konmuş KML ve kronik fazda günde iki kez 230 mg/m^2 dozunda imatinibe dirençli veya intoleranslı KML olan pediyatrik hastalar	ANC* <1,0 x 10^9/L ve/veya trombosit sayısı <50 x 10^9/L	1. Nilotinib ile tedaviye ara verilmeli ve kan sayımı izlenmelidir. 2. ANC >1,5 x 10^9/L ve/veya trombositler >75 x 10^9/L ise tedaviye 2 hafta içinde önceki dozda devam edilmelidir. 3. Kan sayımı düşük kalırsa, dozun günde bir kez 230 mg/m^2'ye düşürülmesi gerekebilir. 4. Doz azaltıldıktan sonra olay meydana gelirse, tedaviyi kesmeyi düşünün.

*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 hastalarında 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 ve pediyatrik hastalarda günde bir kez 230 mg/m^2 olarak dozlamaya devam edilebilir.
Şayet önceki doz erişkin hastalarda günde bir kez 400 mg veya pediyatrik hastalarda günde bir kez 230 mg/m^2 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 veya pediyatrik hastalarda günde iki kez 230 mg/m^2'ye tekrar yükseltilmesi düşünülmelidir.

Serum lipaz düzeyinde yükselme:
Serum lipaz düzeylerinde 3. ya da 4. derecedeki yükselmeler için, yetişkin hastalarda dozlar günde bir kez 400 mg'a indirilmelidir veya kesilmelidir. Pediatrik hastalarda, olay Derece ≤1 seviyesine dönene kadar tedaviye ara verilmelidir. Daha sonra, önceki doz 230 mg/m² günde iki kez ise, tedavi 230 mg/m² günde bir kez olacak şekilde devam ettirilebilir. Önceki doz 230 mg/m² günde bir kez ise, tedavi sonlandırılmalıdır. 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 transminazlarda 3. veya 4. derecedeki yükselmeler için, dozlar günde bir kez 400 mg'a

indirilmelidir veya kesilmelidir. Pediyatrik hastalarda Derece ≥2 bilirubin yükselmelerinde veya Derece ≥3 hepatik transaminaz yükselmelerinde, seviyeler Derece ≤1'e dönene kadar tedaviye ara verilmelidir. Daha sonra, önceki doz 230 mg/m² günde iki kez ise, tedavi 230 mg/m² günde bir kez olacak şekilde devam ettirilebilir. Önceki doz günde bir kez 230 mg/m^2 ise ve Derece ≤1'e iyileşme 28 günden uzun sürerse, tedavi kesilmelidir. 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 önemli kalp hastalığı (örn. 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 pediatrik hastalarda nilotinibin güvenliliği ve etkililiği belirlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2). 2 yaşın altındaki pediatrik hastalarda ya da akselere faz veya blast krizdeki Philadelphia kromozomu pozitif KML'li pediatrik hastalarda deneyim bulunmamaktadır. 10 yaşın altındaki yeni tanı almış pediyatrik hastalarda veri mevcut değildir ve 6 yaşın altındaki imatinibe dirençli veya imatinibi tolere edemeyen pediyatrik hastalarda sınırlı veri mevcuttur.

Geriyatrik popülasyon:
Kronik fazda yeni tanı konmuş KML hastalarında yapılan Faz III çalışmasındaki deneklerin yaklaşık %12'si ve kronik fazda ve hızlandırılmış fazda imatinibe dirençli veya intoleranslı KML hastalarında yapılan Faz II çalışmasındaki deneklerin yaklaşık %30'u 65 yaş ve üzerindeydi.
18 ila 65 yaş arası yetişkinlere kıyasla ≥65 yaş 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, bütün olarak 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.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- **Nilotinib QT intervalini uzatmaktadır. NİTİNAB uygulamasına başlanmadan önce hipokalemi veya hipomagnezemi düzeltilmeli ve tedavi sırasrnda 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 l 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.

Günde iki kez 400 mg nilotinib alan kronik ve hızlandırılmış fazdaki imatinibe dirençli ve intoleranslı KML hastalarında yapılan Faz II çalışmasında, kararlı durumda ortalama zaman ortalamalı QTcF aralığında başlangıçtan itibaren değişim sırasıyla 5 ve 8 msn olmuştur. Bu hastaların <%1'inde >500 msn QTcF gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda hiçbir torsade de pointes 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 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 4.5). Hipokalemi ve hipomagnezemi varlığı, hastaları QT uzamasının görülmesi açısından riske maruz bırakabilir. QT aralığı uzaması hastaları ölümcül sonuç riskine maruz bırakabilir.

QTc (düzeltilmiş QT) aralığında uzama görülen veya uzama riski olan aşağıdaki hastalarda NİTİNAB kullanılmamalıdır:
− Konjenital 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 intolere 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 ve ödem:
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 %1,1ve %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. Kardiyovasküler risk faktörlerini yönetmek için uygun tedavi reçete edilmelidir (hematolojik olmayan toksisitelerin yönetilmesine ilişkin talimatlar için (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. Hastaların, 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 transkriptleri 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) 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).

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.

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 (bkz. Bölüm 4.8). 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 reduktaz inhibitörüne (Lipid düşürücü ajan) ihtiyaç olursa, belirli HMG CoA reduktaz 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 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, 4.5 ve 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 indükleme 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 ve 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.

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).

Pediyatrik popülasyon
Aminotransferazların ve total bilirubinin hafif ila orta dereceli geçici yükselmelerinin laboratuvar anormallikleri çocuklarda yetişkinlerden daha yüksek bir sıklıkta gözlenmiştir ve bu durum pediyatrik popülasyonda hepatotoksisite riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 4.8). Karaciğer fonksiyonu (bilirubin ve hepatik transaminaz düzeyleri) aylık olarak veya klinik olarak endike olduğunda izlenmelidir. Bilirubin ve hepatik transaminazların yükselmesi nilotinibin geçici olarak kesilmesi, dozun azaltılması ve/veya nilotinibin kesilmesi ile yönetilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). KML pediyatrik popülasyonunda yapılan bir çalışmada, nilotinib ile tedavi edilen hastalarda büyüme geriliği belgelenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Nilotinib tedavisi altındaki pediyatrik hastalarda büyümenin yakından izlenmesi önerilir.

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 dışa akış pompası P-glikoproteinin (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 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 $EAA_{0-\infty}$'da %34 düşüş). NİTİNAB ihtiyaca göre esomeprazolle 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 (Ki=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.

Nilotinibin esas olarak CYP3A4 tarafından elimine edilen statinlerle kombinasyonu, rabdomiyoliz dahil statin kaynaklı miyopati potansiyelini artırabilir.

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, 4.4 ve 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

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 (bkz. Bölüm 5.3). Yeni doğanlar/bebekler için risk olasılık dışı bırakılamadığından, 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
Güvenlik profili, nilotinib ile tedavi edilen toplam 3.422 hastadan elde edilen verilerin birleştirilmesine dayanmaktadır. Bu veriler, onaylı endikasyonlarda yürütülen 13 klinik çalışmadan elde edilmiştir: yeni tanı almış Philadelphia kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemili (KML) erişkin ve pediatrik hastalar (5 klinik çalışmada 2.414 hasta), önceki tedaviye (imatinib dahil) dirençli veya intoleransı olan kronik faz ve hızlanmış faz Philadelphia kromozomu pozitif KML'li erişkin hastalar (6 klinik çalışmada 939 hasta) ve önceki tedaviye (imatinib dahil) dirençli veya intoleransı olan kronik faz Philadelphia kromozomu pozitif KML'li pediatrik hastalar (2 klinik çalışmada 69 hasta). Bu birleştirilmiş veriler 9.039,34 hasta-yılı maruziyeti temsil etmektedir.

Nilotinibin güvenlik profili endikasyonlar arasında tutarlıdır.
Havuzlanmış güvenlilik verilerinden elde edilen en yaygın advers reaksiyonlar (insidans ≥%15) şunlardır: döküntü (%26,4), üst solunum yolu enfeksiyonu (farenjit, nazofarenjit, rinit dahil) (%24,8) baş ağrısı (%21,9), hiperbilirubinemi (kan bilirubin artışı dahil) (%18,6), yorgunluk (%15,4). 8) baş ağrısı (%21,9), hiperbilirubinemi (kan bilirubin artışı dahil) (%18,6), artralji (%15,8), yorgunluk (%15,4), bulantı (%16,8), kaşıntı (%16,7) ve trombositopeni (%16,4).

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi
Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası raporlardan elde edilen advers reaksiyonlar (Tablo 3) MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklık kategorisine göre listelenmiştir. Sıklık kategorileri aşağıdaki kural kullanılarak tanımlanmıştır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Tablo 3

Enfeksiyonlar ve infestasyonlar	
Çok yaygın:	Üst solunum yolu enfeksiyonu (farenjit, nazofarenjit, rinit dahil)
Yaygın:	Folikülit, bronşit, kandidiyazis (oral kandidiyazis dahil), pnömoni, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu
Yaygın olmayan:	Herpes virüs enfeksiyonu, anal apse, kandidiyazis (kandida enfeksiyonu), fronkül, sepsis, subkutan apse, tinea pedis
Seyrek:	Hepatit B reaktivasyonu
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)	
Yaygın olmayan:	Deri papillomu
Seyrek:	Oral papilloma, paraproteinemi
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	
Çok yaygın:	Anemi, trombositopeni
Yaygın:	Lökopeni, lökositoz, nötropeni, trombositemi
Yaygın olmayan:	Eozinofili, febril nötropeni, lenfopeni, pansitopeni
Bağışıklık sistemi bozuklukları	
Yaygın olmayan:	Hipersensitivite
Endokrin bozukluklar	
Çok yaygın:	Büyüme geriliği
Yaygın:	Hipotiroidizm
Yaygın olmayan:	Hipertiroidizm
Seyrek:	Sekonder hiperparatiroidizm, tiroidit
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	
Yaygın:	Elektrolit dengesizliği (hipomagnezemi, hiperkalemi, hipokalemi, hiponatraemi, hipokalsemi, hiperkalsemi, hiperfosfatemi dahil), diabetes mellitus, hiperglisemi, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, iştah azalması, gut, hiperürisemi, hipofosfatemi (kan fosforu azalması dahil)
Yaygın olmayan:	Dehidrasyon, iştah artışı, dislipidemi, hipoglisemi
Seyrek:	İştah bozukluğu, tümör lizis sendromu
Psikiyatrik bozukluklar	
Yaygın:	Depresyon, uykusuzluk, anksiyete
Yaygın olmayan:	Amnezi, konfüzyonel durum, oryantasyon bozukluğu
Seyrek:	Disfori
Sinir sistemi bozuklukları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Baş dönmesi, hipoestezi, paraestezi, migren
Yaygın olmayan:	Serebrovasküler kaza, intrakraniyal/serebral kanama, iskemik inme, geçici iskemik atak, serebral enfarktüs, bilinç kaybı (senkop dahil), tremor, dikkat bozukluğu, hiperestezi, disestezi, letarji, periferik nöropati, huzursuz bacak sendromu, fasiyal paralizi
Seyrek:	Baziler arter stenozu, beyin ödemi, optik nörit
Göz bozuklukları	
Yaygın:	Konjonktivit, kuru göz (kseroftalmi dahil), göz tahrişi, hiperemi (skleral, konjonktival, oküler), bulanık görme
Yaygın olmayan:	Görme bozukluğu, konjonktival hemoraji, görme keskinliğinde azalma, göz kapağı ödemi, blefarit, fotopsi, konjonktivit alerjik, diplopi, göz hemorajisi, göz ağrısı, göz kaşıntısı, göz şişmesi, oküler yüzey hastalığı, periorbital ödem, fotofobi

Seyrek:	Korioretinopati, papilloödem
Kulak ve labirent bozuklukları	
Yaygın:	Vertigo, kulak ağrısı, tinnitus
Yaygın olmayan:	İşitme bozukluğu (hipoakuzi)
Kardiyak bozukluklar	
Yaygın:	Anjina pektoris, aritmi (atroventriküler blok, kardiyak flutter, ventriküler ekstrasistoller, taşikardi, atriyal fibrilasyon, bradikardi dahil), çarpıntı, elektrokardiyogram QT uzaması, koroner arter hastalığı
Yaygın olmayan:	Miyokard enfarktüsü, kardiyak üfürüm, perikardiyal efüzyon, kalp yetmezliği, diyastolik disfonksiyon, sol dal bloğu, perikardit
Seyrek:	Siyanoz, ejeksiyon fraksiyonunda azalma
Bilinmiyor:	Ventriküler disfonksiyon
Vasküler bozukluklar	
Yaygın:	Hipertansiyon, ateş basması, periferik arteriyel tıkayıcı hastalık
Yaygın olmayan:	Hipertansif kriz, aralıklı topallama, periferik arter stenozu, hematom, arteriosklerozu, hipotansiyon, tromboz
Seyrek:	Şok hemorajik
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	
Çok yaygın:	Öksürük
Yaygın:	Dispne, efor dispnesi, epistaksis, orofaringeal ağrı
Yaygın olmayan:	Pulmoner ödem, plevral efüzyon, interstisyel akciğer hastalığı, plöritik ağrı, plörezi, boğaz irritasyonu, disfoni, pulmoner hipertansiyon, hırıltılı solunum
Seyrek:	Faringolaringeal ağrı
Gastrointestinal bozukluklar	
Çok yaygın:	Bulantı, üst karın ağrısı, kabızlık, ishal, kusma
Yaygın:	Pankreatit, abdominal rahatsızlık, abdominal distansiyon, flatulans, karın ağrısı, dispepsi, gastrit, gastroözofageal reflü, hemoroid, stomatit
Yaygın olmayan:	Gastrointestinal kanama, melaena, ağız ülseri, özofagus ağrısı, ağız kuruluğu, dişlerde hassasiyet (hiperaestezi dişler), disguzi, enterokolit, gastrik ülser, gingivit, hiatus hernisi, rektal kanama
Seyrek:	Gastrointestinal ülser perforasyonu, hematemez, özofagus ülseri, özofajit ülseratif, retroperitoneal hemoraji, subileus
Hepatobiliyer bozukluklar	
Çok yaygın:	Hiperbilirubinemi (kan bilirubininde artış dahil)
Yaygın:	Hepatik işlev bozukluğu
Yaygın olmayan:	Hepatotoksisite, toksik hepatit, sarılık, kolestaz, hepatomegali
Deri ve deri altı doku bozuklukları	
Çok yaygın:	Döküntü, kaşıntı, alopesi
Yaygın:	Gece terlemeleri, egzama, ürtiker, hiperhidroz, kontüzyon, akne, dermatit (alerjik, eksfolyatif ve akneiform dahil), kuru cilt, eritem
Yaygın olmayan:	Eksfoliyatif döküntü, ilaç erüpsiyonu, cilt ağrısı, ekimoz, yüz şişmesi, blister, dermal kistler, eritema nodozum, hiperkeratoz, peteşi, ışığa duyarlılık, psoriasis, cilt renk değişikliği, cilt pul pul dökülmesi, cilt hiperpigmentasyonu, cilt hipertrofisi, cilt ülseri
Seyrek:	Eritema multiforme, palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, sebase hiperplazi, deri atrofisi

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	
Çok yaygın	Miyalji, artralji, sırt ağrısı, ekstremitede ağrı
Yaygın:	Kas-iskelet sistemi göğüs ağrısı, kas-iskelet sistemi ağrısı, boyun ağrısı, kas güçsüzlüğü, kas spazmları, kemik ağrısı
Yaygın olmayan:	Kas-iskelet sertliği, eklem şişliği, artrit, yan ağrısı
Renal ve üriner hastalıklar	
Yaygın:	Pollaküri, dizüri
Yaygın olmayan:	Miksiyon aciliyeti, noktüri, kromatüri, hematüri, böbrek yetmezliği, üriner inkontinans
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	
Yaygın:	Erektil disfonksiyon, menoraji
Yaygın olmayan:	Meme ağrısı, jinekomasti, meme başı şişmesi
Seyrek:	Meme sertleşmesi
Genel bozukluklar ve uygulama alanına ilişkin sorunlar	
Çok yaygın	Yorgunluk, pireksi
Yaygın:	Göğüs ağrısı (kardiyak olmayan göğüs ağrısı dahil), ağrı, göğüste rahatsızlık, halsizlik, asteni ve periferik ödem, titreme, grip benzeri hastalık
Yaygın olmayan:	Yüz ödemi, yerçekimsel ödem, vücut ısısında değişiklik hissetme (sıcak hissetme, soğuk hissetme dahil), lokalize ödem
Seyrek:	Ani ölüm
Araştırmalar	
Çok yaygın:	Alanin aminotransferaz artışı, lipaz artışı
Yaygın:	Hemoglobin azalması, kan amilaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan alkalin fosfataz artışı, gama-glutamiltransferaz artışı, kan kreatinin fosfokinaz artışı, kilo azalması, kilo artışı, kreatinin artışı, total kolesterol artışı
Yaygın olmayan:	Kan laktat dehidrogenaz artışı, kan üre artışı, kan bilirubin konjuge olmayan artışı, kan paratiroid hormonu artışı, kan trigliserid artışı, globülin azalması, lipoprotein kolesterol (düşük yoğunluklu ve yüksek yoğunluklu dahil) artışı, troponin artışı
Seyrek:	Kan glukozu azalması, kan insülini azalması, kan insülini artması, insülin C-peptid azalması

Not: Pediyatrik çalışmalarda tüm advers ilaç reaksiyonları gözlenmemiştir.

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 (%0,1-1,0) 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).

Pediyatrik popülasyon
Kronik fazda Philadelphia kromozomu pozitif, KML'li pediyatrik hastalarda (2 ila <18 yaş arası) nilotinibin güvenliliği (n=58) 60 aylık bir süre boyunca tek bir ana çalışmada araştırılmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Pediyatrik hastalarda gözlenen advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti, yetişkin hastalara göre daha yüksek sıklıkta bildirilen hiperbilirubinemi/kan bilirubin artışı (Derece 3/4: %10,3) ve transaminaz yükselmesi (AST Derece 3/4: %1,7, ALT Derece 3/4: %12,1) dışında, genellikle yetişkinlerde gözlenenlerle uyumlu olmuştur. Bilirubin ve hepatik transaminaz düzeyleri tedavi sırasında izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyonda büyüme geriliği
KML pediyatrik popülasyonunda yapılan bir çalışmada, yeni tanı konmuş hastalarda ortanca maruz kalma süresi 51,9 ay ve imatinib/dasatinib dirençli veya imatinib intoleranslı Ph+ KML-CP hastalarında 59,9 ay olan sekiz hastada büyüme yavaşlaması (başlangıçtan itibaren en az iki ana persentil çizgisini geçme) gözlenmiştir: beşi (%8,6) başlangıçtan itibaren iki ana persentil çizgisini ve üçü (%5,2) başlangıçtan itibaren üç ana persentil çizgisini geçmiştir. Büyüme geriliği ile ilişkili olaylar 3 hastada (%5,2) bildirilmiştir. Nilotinib tedavisi altındaki pediyatrik hastalarda büyümenin yakından izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

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
Nilotinible, 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: BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri
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, yabanıl-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 apopitozu 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 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 4).

Tablo 4: Nilotinibin Kinaz Profili (Fosforilasyon IC_{50} 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 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 ≤%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. ayda MMY oranları Tablo 5 'te gösterilmektedir.

Tablo 5 Major Molleküler Yanıt (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 MMY Yanıt (%95 GA)	44,3[1] (38,4, 50,3)	42,7[1] (36,8, 48,7)	22,3 (17,6, 27,6)
24. ayda MMY Yanıt (%95 GA)	61,7[1] (55,8, 67,4)	59,1[1] (53,1, 64,9)	37,5 (31,8, 43,4)
36. ayda MMY[2] Yanıt (%95 GA)	58,5[1] (52,5, 64,3)	57,3[1] (51,3, 63,2)	38,5 (32,8, 44,5)
48. ayda MMY[3] Yanıt (%95 GA)	59,9[1] (54,0, 65,7)	55,2 (49,1, 61,1)	43,8 (38,0, 49,8)
60. ayda MMY[4] Yanıt (%95 GA)	62,8 (56,8, 68,4)	61,2 (55,2, 66,9)	49,1 (43,2, 55,1)
72. ayda MMY[5] Yanıt (%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.

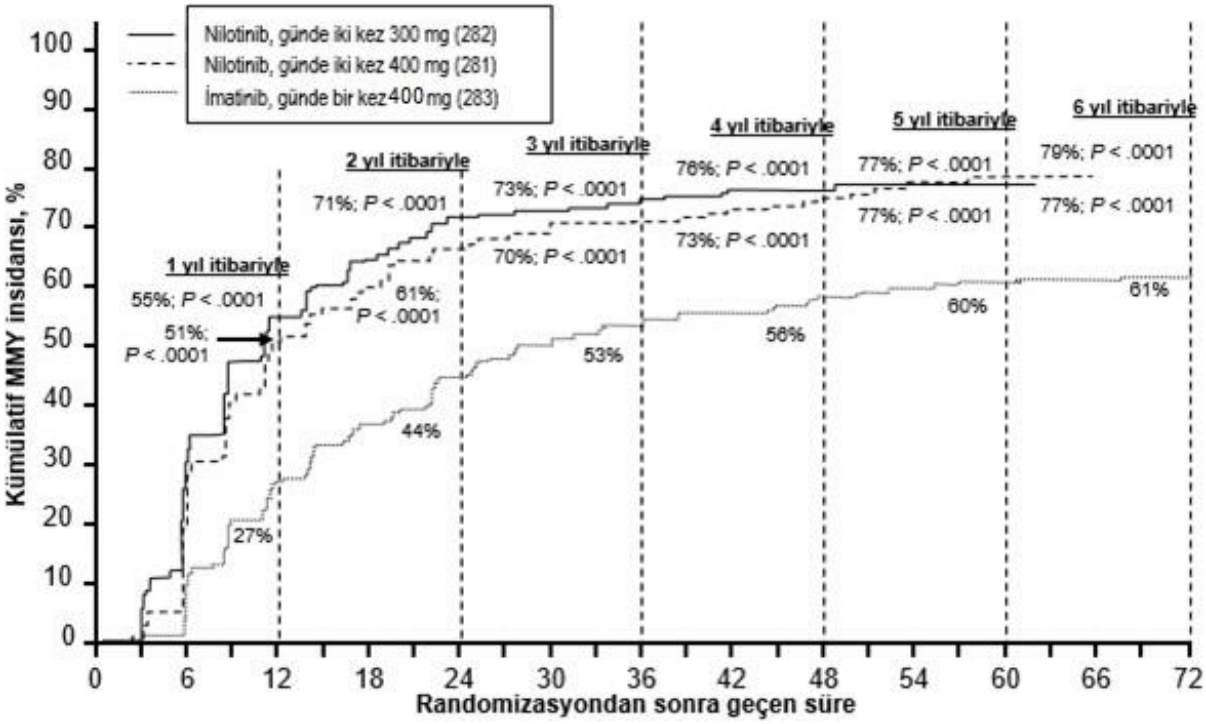
[4] Sadece belli bir zaman noktasında MMY'deki hastalar o zaman noktası için yanıt verenler olarak dahil edilir.

Tüm hastaların toplamda 322'si (%38,1) (Günde iki kez nilotinin 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 tüm zaman noktalarındaki MMY oranı iki nilotinib grubunda da imatinib grubundan daha yüksek olmuştur.

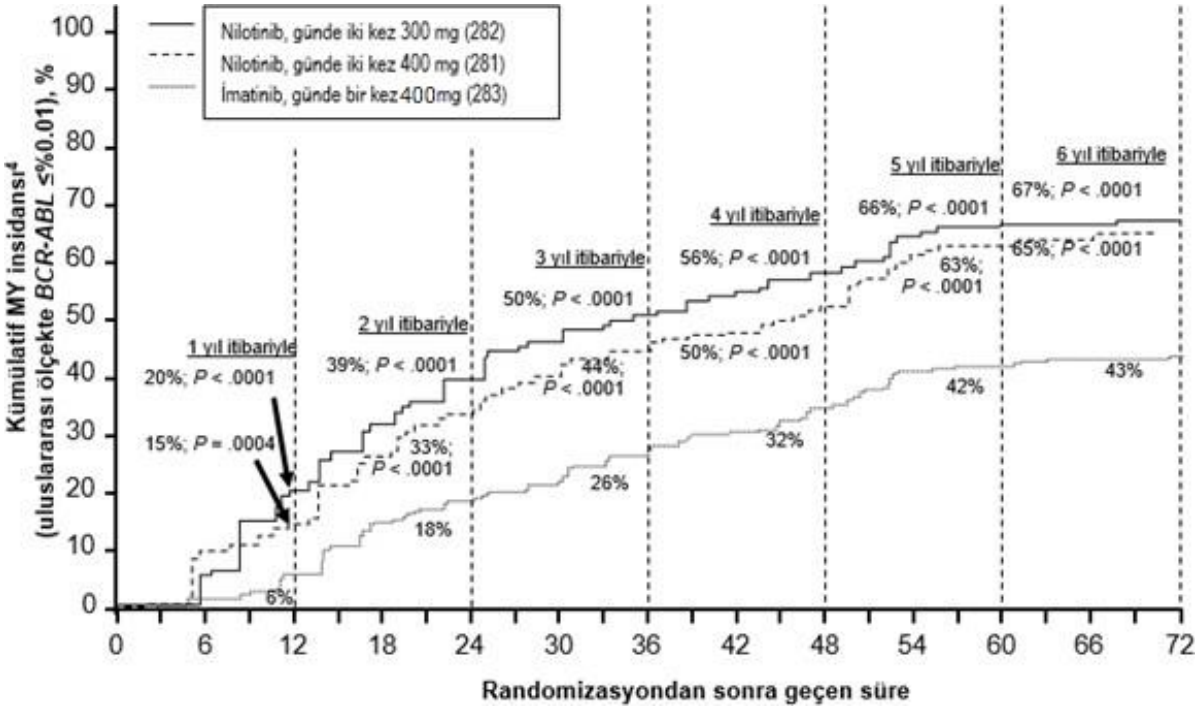
Retrospektif bir analizde, günde iki kez 300 mg nilotinib kullanan hastaların %91'i (234/258) tedavinin 3. ayında ≤%10 BCR-ABL düzeyleri elde ederken, bu oran günde bir kez imatinib 400 mg kullanan hastalarda %67'dir (176/264). Tedavinin 3. ayında ≤%10 BCR-ABL düzeylerine sahip hastalar, bu moleküler 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).

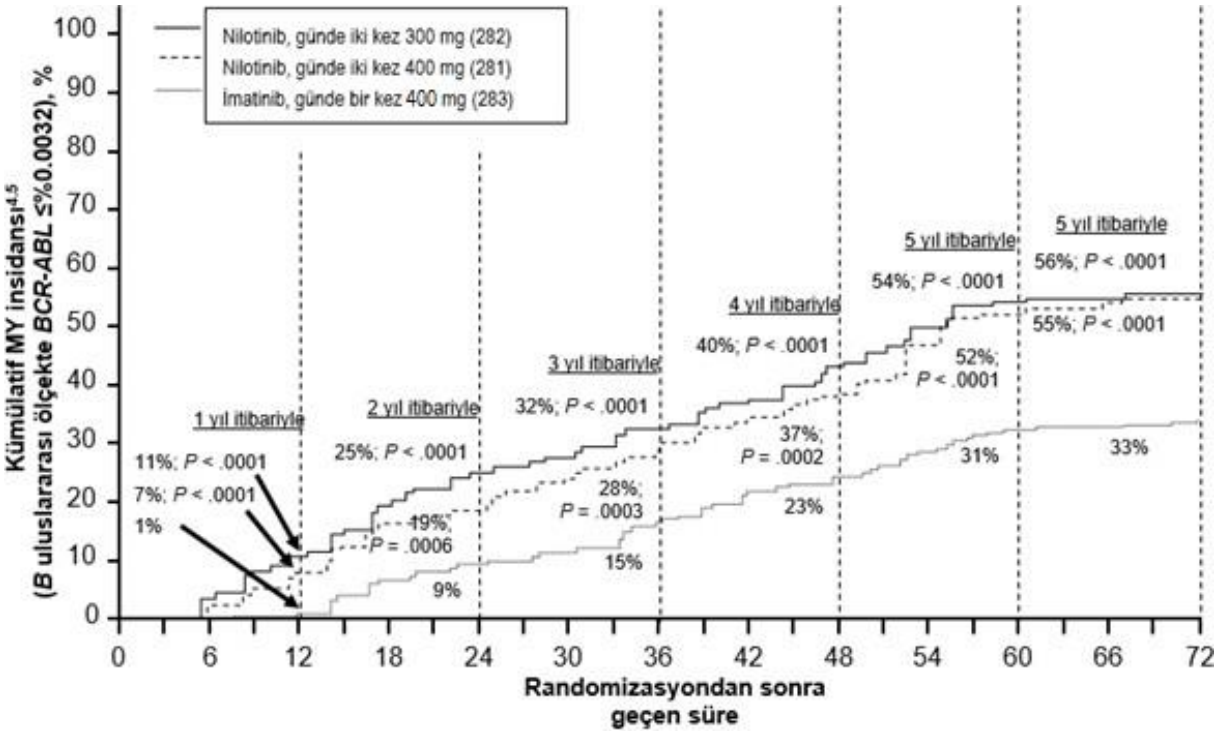
Farklı zaman noktalarında IS ile ≤%0,01 ve ≤%0,0032 düzeylerinde moleküler yanıtı olan hastaların oranı Tablo 5'te sunulmakta ve farklı zaman noktalarına göre IS ile ≤%0,01 ve ≤%0,0032 değerlerinde moleküler yanıtı olan hastaların oranı Şekil 2 ve 3'te gösterilmektedir. IS ile ≤%0,01 ve ≤%0,0032 moleküler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

Tablo 6 ≤%0,01 (4 log azalma) ve ≤%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 (%)	
	≤%0,01	**≤%0,0032**	**≤%0,01**	**≤%0.0032**	**≤%0,01**	**≤%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 ≤%0,01 (4 log azalma) moleküler yanıtın kümülatif insidansı



Şekil 3 ≤%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 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 7 En iyi TSY oranı

	Nilotinib Günde iki kez300 mg n=282 (%)	Nilotinib Günde iki kez400 mg n=281 (%)	İmatinib Günde bir kez400 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).

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 8). 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 almayarak). Doz günde iki kez 400 mg olmuş ve günde iki kez 600 mg'a kadar doz yükseltmeye izin verilmiştir.

Tablo 8 Nilotinib ile maruz kalma süresi

	Kronik faz n=321	Hızlandırılmış 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 9). 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 9 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 (TSYb, tam sitogenetik yanıt) veya <%35 Ph+ metafaza anlamlı azalma (kısmi sitogenetik yanıt) olarak tanımlanan majör sitogenetik yanıt (MSY) olmuştur. KF hastalarında tam hematolojik yanıt (THY) ikincil bir 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 yanıta 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 10'da bildirilmektedir.

Tablo 10 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	51	50
Tam	87	65	70[1]	(29-68)	(42-61)	(42-59)
NEL	(74-94)	(56-72)	(63-76)	37	28	30
KF'ye dönüş		-		7	10	9
		-		4	13	11
Sitogenetik Yanıt (%)						
Majör (%95 GA)	57	49	51	33	29	30
Tam	(46-67)	(42-56)	(46-57)	(17-54)	(21-39)	(22-38)
Kısmi	41	35	37	22	19	20
	16	14	15	11	10	10

NEL = lösemi/ilik yanıtı kanıtı yok
[1] 114 KF hastasında başlangıçta THY mevcuttur ve dolayısıyla bu hastalar tam hematolojik yanıt bakımından değerlendirilebilir değillerdir.

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

KML-BK (KML-Blast Krizi) 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 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 ≤%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).

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 itibariyle 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 MMYve 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.

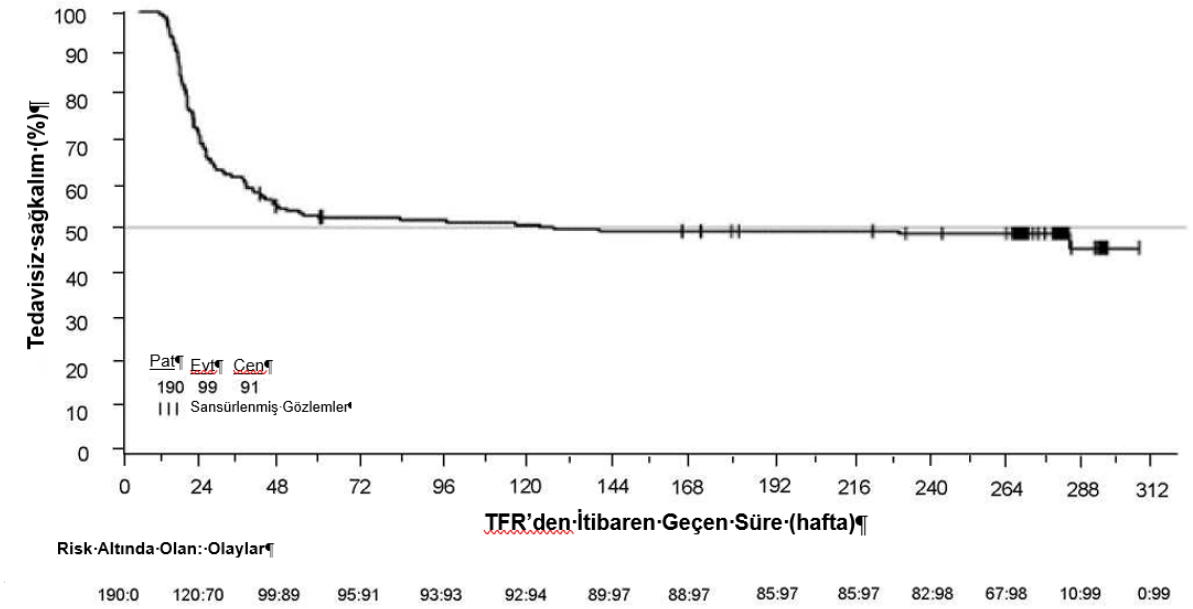
Medyan tedavisiz sağkalımın (TFS) KM tahminine henüz ulaşılmamıştır (Şekil 4); 190 hastanın 99'unda (%52,1) bir TFS olayı olmamıştır.

Tablo 11 Nilotinib birinci basamak tedavisinden sonra tedavisiz remisyon

TFR Fazına Giren Hastalar	190	
TFR Fazı Başlangıcından Sonra Geçen Süre	48 hafta	264 hafta
MMY veya Daha İyi Yanıtı Koruyan Hastalar	98 (%51,6, [%95 GA: 44,2-58,9])	79[2] (%41,6, [%95 GA: 34,5-48,9])
TFR Fazını Sonlandıran Hastalar	93 [1]	109
MMY kaybı nedeniyle	88 (%46,3)	94 (%49,5)
Diğer nedenlerle:	5	15
MMY kaybı sonrası tedaviye yeniden başlayan hastalar	86	91
MMY'yi yeniden kazananlar:	85 (%98,8)	90 (%98,9)
MY4,5'i yeniden kazananlar:	76 (%88,4)	84 (%92,3)

[1] Bir hasta 48. haftaya kadar MMY kaybı yaşamadı ancak TFR fazını sonlandırdı.
[2] 2 hasta için 264. haftada PCR değerlendirmesi mevcut olmadığından, bu hastaların yanıtları 264. hafta veri kesim analizine dahil edilmedi.
Tüm yeniden tedavi edilen hastaların %50'sinin MMY ve MY4,5'i yeniden kazanma süreleri sırasıyla 7 hafta ve 12,9 hafta olarak hesaplandı. Tedaviye yeniden başlanmasından sonraki 24. haftada MMY'yi yeniden kazanma kümülatif oranı %97,8 (89/91 hasta) ve 48. haftada MY4,5'i yeniden kazanma oranı %91,2 (83/91 hasta) olarak hesaplandı.

Kaplan-Meier tahminine göre, medyan tedavisiz sağkalım (TFS) süresi 120,1 hafta olarak belirlendi (%95 GA: 36,9 - tahmin edilemez [NE]) (Şekil 4); 190 hastanın 91'i (%47,9) TFS olayı yaşamamıştır



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 dokümante 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 doğrulamış MY4,5 kaybı (BCR-ABL/ABL ≤%0,0032 IS) göstermemiştir.

Birincil sonlanım noktası, tedaviden ayrılma sonrasında 48 hafta içinde doğrulanmış MY4.0 kaybı ya da MMY kaybı olmayan hastaların oranı olarak belirlenmiştir.

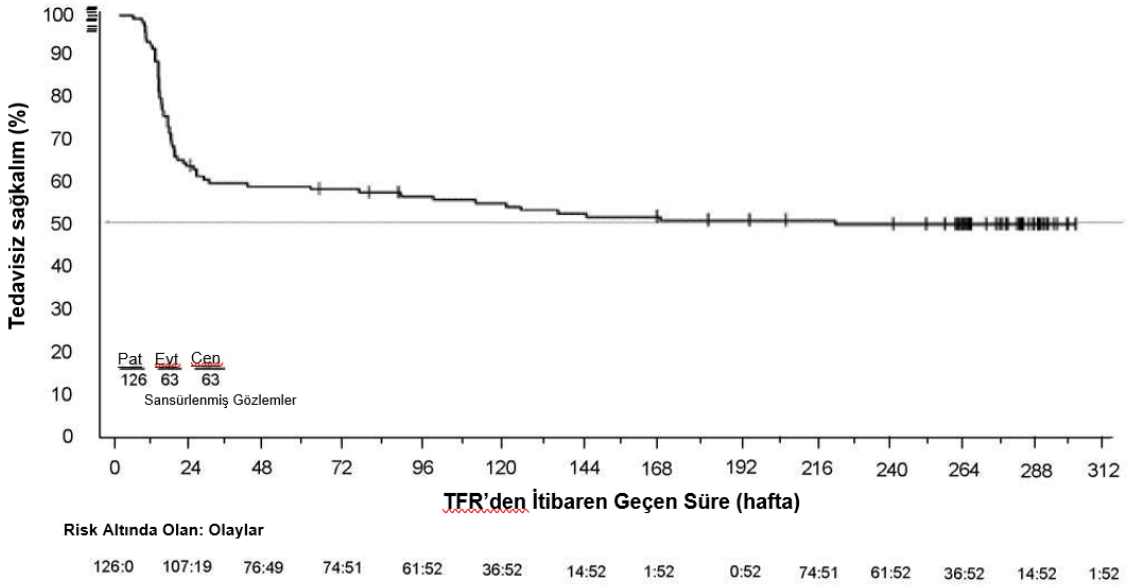
Tablo 12 Nilotinib tedavisinden sonra tedavisiz remisyon (TFR) durumu

TFR Fazına Giren Hastalar	126	
TFR Fazı Başlangıcından Sonra Geçen Süre	48 hafta	264 hafta
MMY'yi koruyan, MY4,0 kaybı doğrulanmamış ve nilotinib yeniden başlatılmamış hastalar	73 (%57,9 [%95 GA:48,8, 66,7])	54 (%42,9 [54/126, %95 GA:34,1, 52,0])
TFR Fazını Sonlandıran Hastalar	53	74 [1]
MY4,0 kaybı veya MMY kaybı nedeniyle:	53 (%42,1)	61 (%82,4)
Diğer nedenlerle:	0	13
MMY kaybı veya MY4,0 kaybı sonrası tedaviye yeniden başlayan hastalar	51	59
MY4,0'i yeniden kazananlar:	48 (%94,1)	56 (%94,9)
MY4,5'i yeniden kazananlar:	47 (%92,2)	54 (%91,5)

[1] İki hastada 264. haftada PCR değerlendirmesi ile MMY mevcut olsa da, bu hastalar daha sonra tedaviyi sonlandırmış ve daha fazla PCR değerlendirmesi yapılmamıştır.

Kaplan-Meier analizine göre, nilotinib tedavisi ile MY4,0 ve MY4,5'in yeniden kazanılması için medyan süre sırasıyla 11,1 hafta (%95 GA: 8,1-12,1) ve 13,1 hafta (%95 GA: 12,0-15,9) olarak hesaplanmıştır. Tedaviye yeniden başlandıktan sonraki 48 hafta içinde MY4,0'ı yeniden kazanma kümülatif oranı %94,9 (56/59 hasta) ve MY4,5'i yeniden kazanma oranı %91,5 (54/59 hasta) olarak belirlenmiştir.

Kaplan-Meier analizine göre, tedavisiz sağkalım (TFS) süresinin medyan değeri 224 hafta olarak hesaplanmıştır (%95 GA: 39,9 - tahmin edilemez [NE]) (Şekil 5); 126 hastanın 63'ü (%50,0) TFS olayı yaşamamıştır.



Şekil 5 TFR başladıktan sonra tedavisiz sağkalımın Kaplan-Meier tahmini (tam analiz seti)

Pediyatrik popülasyon

Nilotinib ile yürütülen ana pediyatrik çalışmada, 2 ila <18 yaş arası toplam 58 hasta (kronik fazda yeni tanı konmuş 25 hasta Ph+ KML ve kronik fazda imatinib/dasatinibe dirençli veya imatinibe intoleranslı 33 hasta Ph+ KML) günde iki kez 230 mg/m^2 dozunda nilotinib tedavisi almış ve en yakın 50 mg'lık doza yuvarlanmıştır (maksimum tek doz 400 mg'a kadar). Temel çalışma verileri Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13 Nilotinib ile gerçekleştirilen ana pediatrik çalışmaya ait özet veriler

	Yeni tanı konmuş Ph+ KML-KF (n=25)	Dirençli veya intoleranslı Ph+ KML-KF (n=33)
Ay cinsinden medyan tedavi süresi, (aralık)	51,9 (1,4-61,2)	60,5 (0,7-63,5)
Medyan (aralık) gerçek doz yoğunluğu (mg/m^2/gün)	377,0 (149-468)	436,9 (196-493)
Günde iki kez 230 mg/m^2 planlanan doza kıyasla rölatif doz yoğunluğu (%) Medyan (aralık) %90 üzeri doz yoğunluğu olan hasta sayısı:	 82,0 (32-102) 12 (%48,0)	 95.0 (43-107) 19 (%57,6)
12. döngüde MMY (BCR-ABL/ABL ≤0,1%) IS (%95 GA):	%60, (38,7, 78,9)	%48,5, (30,8, 66,5)
12. döngü itibarıyla MMY (%95 GA):	%64,0, (42,5, 82,0)	%57,6, (39,2, 74,5)
66. döngü itibarıyla MMY (%95 GA):	%76,0, (54,9, 90,6)	%60,6, (42,1, 77,1)

MMY elde etme süresi (medyan, ay, %95 GA):	5,56 (5,52, 10,84)	2,79 (0,03-5,75)
66. döngüde MY4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) elde eden hasta sayısı (%)	14 (56,0%)	9 (27,3%)
66. döngüde MY4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) elde eden hasta sayısı (%):	11 (44,0%)	4 (12,1%)
MMY elde eden hastalarda doğrulanmış MMY kaybı	3 / 19	0 / 20
Tedavi sırasında ortaya çıkan mutasyonlar	Yok	Yok
Tedavi sırasında hastalık ilerlemesi	1 hasta geçici olarak hızlanmış faz/blast kriz (AP/BC) teknik tanımına uygunluk göstermiştir.*	1 hasta 10,1 ay tedavi gördükten sonra AP/BC'ye ilerledi
Genel sağkalım Olayların sayısı Tedavi sırasında ölüm Sağkalım takibi sırasında ölüm	 0 3 (%12) Tahmin edilemiyor	 0 1 (%3) Tahmin edilemiyor

* Bir hasta nilotinib başlandıktan bir ay sonra (ilk kür sırasında 13 günlük geçici tedavi kesintisi ile) AP/BC'ye ilerleme için teknik tanıma geçici olarak uymuştur (artan bazofil hücre sayısı nedeniyle). Hasta çalışmada kalmış, KP'ye geri dönmüş ve 6 kür nilotinib tedavisi ile THY ve TSY'de olmuştur

5.2. Farmakokinetik özellikler

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., 4.4. ve 4.5.).

Nilotinibin emilimi (bağıl biyoyararlanım) sırasıyla total gastrektomi ve kısmi gastroktemi 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 (dozun %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/m^2 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, genotoksisite, üreme sistemi toksisitesi, fototoksisite ve karsinojenisite (sıçan ve fare) çalışmalarında değerlendirilmiştir.

Güvenlilik farmakolojisi çalışmaları
Nilotinibin MSS ya da solunum fonksiyonları üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. İn vitro kardiyak güvenirlilik çalışmaları nilotinib tarafından izole tavşan kalplerinde aksiyon potansiyeli süresinin uzaması ve hERG akımlarının bloke olmasına dayanılarak, QT uzaması için preklinik 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 alkalin 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.

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

Karsinojenisite çalışmaları
Sıçanlar üzerinde yapılan 2 yıllık karsinojenisite 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 karsinojenisite 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 karsinojenisite 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 fertilite çalışmaları
Nilotinib teratojeniteyi indüklememiş, fakat maternal toksisiteye de yol açan dozlarda embriyo- ve fetotoksisiteye yol açmıştır. Hem erkeklerin hem de dişilerin tedavi edildiği fertilite çalışmasında da, dişilerin tedavi edildiği embriyotoksisite çalışmasında implantasyon sonrası kayıplarda artış gözlenmiştir. Embriyotoksisite çalışmalarında, sıçanlarda embriyo-letalite ve fötal 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 fertilite 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 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. Ayrıca, standart çalışma parametreleri, gelişim aşamaları, SSS etkileri, çiftleşme ve fertilite 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 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 Atıklar Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
İnkılap 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
17.06.2025