KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
NİLTRİON 150 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:

Nilotinib	150 mg (180,863 mg dihidroklorür dihidrat olarak)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)	47,738 mg
Kroskarmeloz sodyum	19,5 mg
Sodyum lauril sülfat	1,35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Sert Kapsül.
Üzerinde boylamasına siyah renkli "150 mg" baskısı olan 1 boyutunda kırmızı opak sert jelatin kapsül içerisinde sarı-grimsi sarı toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
NİLTRİON,
- Yeni tanı konmuş Philadelphia kromozomu pozitif kronik evre kronik miyeloid lösemili (KML) yetişkin ve pediyatrik hastaların tedavisinde,
- İmatinib dahil önceki tedavilere dirençli veya intolere, Philadelphia kromozomu pozitif kronik evre veya hızlanmış evre kronik miyeloid lösemi 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 tanı ve 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 kronik miyeloid lösemili yetişkin hastalar için pozoloji:
Önerilen doz:
- Yeni tanı konmuş kronik evre kronik miyeloid lösemili hastalar için günde iki kez 300 mg'dır.

- Önceki tedaviye dirençli veya intolere, kronik evre veya hızlanmış evre kronik miyeloid lösemi hastalar için günde iki kez 400 mg'dır.

Philadelphia kromozomu pozitif KML pediyatrik hastaları için pozoloji:
Pediyatrik hastalarda dozlama, birey bazında düzenlenir ve vücut yüzey alanına (mg/m^2) bağlıdır. Önerilen nilotinib dozu, günde iki kez 230 mg/m^2'dir ve en yakın 50 mg doza yuvarlanır (maksimum tek doz 400 mg olabilir) (bkz. Tablo 1). İstenen dozu elde etmek için NİLTRİON kapsüllerinin farklı güçleri birleştirilebilir.

2 yaşın altındaki pediyatrik hastaların tedavisine ilişkin deneyim yoktur. 10 yaşın altındaki yeni tanı almış pediyatrik hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır ve imatinibe dirençli veya intolere 6 yaşın altındaki pediyatrik hastalara ilişkin sınırlı veri vardır.

Tablo 1: Günde iki kez nilotinib 230 mg/m^2'nin pediyatrik doz şeması

Vücut Yüzey Alanı (VYA)	mg olarak doz (günde iki kez)
0,32 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 NİLTRİON ile tedavi edilen ve sürekli derin moleküler (MY4.5) yanıt elde eden kronik evredeki yetişkin Philadelphia kromozomu pozitif KML hastaları
En az 3 yıl süreyle günde iki kez 300 mg dozunda NİLTRİON ile tedavi edilmiş olan kronik evredeki 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. NİLTRİON tedavisinin kesilmesi süreci, KML hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).
NİLTRİON 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 faz sırasında MY4 (MY4=BCR-ABL/ABL ≤%0,01 IS) yanıtını kaybeden fakat MMY'ı (MMY=BCR-ABL/ABL ≤%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. NİLTRİON 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 NİLTRİON tedavisi sırasında sürekli derin moleküler yanıt (MY4.5) elde eden kronik evredeki yetişkin Philadelphia kromozomu pozitif KML hastaları
En az 3 yıl süreyle NİLTRİON ile tedavi edilmiş olan kronik evredeki 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. NİLTRİON tedavisinin kesilmesi süreci, KML hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

NİLTRİON 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. NİLTRİON tedavisine günde iki kez 300 mg ya da 400 mg ile yeniden başlanmalıdır. NİLTRİON 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 NİLTRİON tedavisinin geçici olarak kesilmesi ve/veya dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. Tablo 2).

Tablo 2: Nötropeni ve Trombositopeni İçin Doz Ayarlamaları

Yeni tanı konmuş KML kronik evrede günde iki kez 300 mg'lık dozda İmatinib tedavisine dirençli veya intolere kronik evre 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. NİLTRİON 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, 2 hafta içerisinde tedaviye yeniden başlanır. 3. Kan sayımları düşük seyrettiği takdirde, dozun günde bir kez 400 mg olacak şekilde azaltılması gerekebilir.
İmatinib tedavisine dirençli veya intolere hızlanmış evre 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. NİLTRİON 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, 2 hafta içerisinde tedaviye yeniden başlanır. 3. Kan sayımları düşük seyrettiği takdirde, dozun günde bir kez 400 mg olacak şekilde azaltılması gerekebilir.
Günde iki kez 230 mg/m^2 dozunda kronik evrede yeni tanı konulmuş KML'si olan ve günde iki kez 230 mg/m^2 dozunda kronik evrede imatinibe dirençli veya intolere KML'si olan pediyatrik hastalar	ANC*<1 x 10^9/L ve/veya trombosit sayısı <50 x 10^9/L	1. NİLTRİON tedavisi kesilmeli ve kan sayımı izlenmelidir. 2. ANC >1,5 x 10^9/L ve/veya trombosit sayısı >75 x 10^9/L olursa iki hafta içinde önceki dozda tedaviye devam edilmelidir. 3. Kan sayımları düşük kalırsa, günde bir kez 230 mg/m^2'ye bir doz azaltımı gerekebilir. 4. Doz azaltımından sonra olay meydana gelirse, tedaviyi bırakma düşünülür.

*ANC: Absolute neutrophil count (Mutlak nötrofil sayısı)

Klinik olarak anlamlı orta veya şiddetli hematolojik olmayan toksisite gelişirse, doz uygulamasına ara verilmeli ve hastalar bu doğrultuda izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Eğer önceki doz, kronik evrede olan yeni tanı almış yetişkin KML hastalarında günde iki kez 300 mg veya kronik ya da hızlanmış evrede imatinibe dirençli veya intolere KML'si olan yetişkin hastalarda günde iki kez 400 mg veya pediyatrik hastalarda günde iki kez 230 mg/m^2 ise, toksisite düzeldikten sonra yetişkin hastalarda günde bir kez 400 mg ve pediyatrik hastalarda günde bir kez 230 mg/m^2 ile doz uygulamasına devam edilebilir. Eğer yetişkin hastalarda önceki doz günde bir kez 400 mg veya pediyatrik hastalarda günde bir kez 230 mg/m^2 ise, tedavi kesilmelidir. Eğer klinik olarak uygunsa, kronik evrede KML'si olan yeni tanı almış yetişkin hastalarda günde iki kez 300 mg'lık başlangıç dozuna veya kronik ya da hızlanmış evre KML'si olan imatinibe dirençli veya intolere yetişkin hastalarda günde iki kez 400 mg dozuna ve pediyatrik hastalarda günde iki kez 230 mg/m^2 dozuna kadar dozun yeniden yükseltilmesi düşünülmelidir.

Serum lipaz yükselmesi: Derece 3-4 serum lipaz yükselmeleri için, yetişkin hastalarda dozlar günde bir kez 400 mg'a düşürülmeli veya tedaviye ara verilmelidir. Pediyatrik hastalarda, olay Derece ≤1'e dönene kadar tedavi kesilmelidir. Bundan sonra, önceki doz günde iki kez 230 mg/m^2 ise, tedaviye günde bir kez 230 mg/m^2 ile devam edilebilir. Önceki doz günde bir kez 230 mg/m^2 ise tedavi kesilmelidir. Serum lipaz seviyeleri aylık olarak veya klinik olarak endike olduğu şekilde test edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Bilirubin ve hepatik transaminazlarda yükselmesi: Yetişkin hastalarda Derece 3-4 bilirubin ve hepatik transaminaz yükselmeleri için dozlar günde bir kez 400 mg'a düşürülmeli veya tedaviye ara verilmelidir. Pediyatrik hastalarda Derece ≥2 bilirubin yükselmeleri veya Derece ≥3 hepatik transaminaz yükselmeleri için, düzeyler Derece ≤1'e dönene kadar tedaviye ara verilmelidir. Bundan sonra, önceki doz günde iki kez 230 mg/m^2 ise, tedaviye günde bir kez 230 mg/m^2 ile devam edilebilir. Önceki doz günde bir kez 230 mg/m^2 ise ve Derece ≤1'e düzelme 28 günden uzun sürerse, tedavi kesilmelidir. Bilirubin ve hepatik transaminaz seviyeleri aylık olarak veya klinik olarak endike olduğu durumlarda test edilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
NİLTRİON günde iki kez yaklaşık 12 saat aralıklarla, aç karnına alınmalıdır.

Uygulama şekli:
Kapsüller suyla yutulmalıdır. İlaç alınmadan en az 2 saat öncesine kadar ve ilaç alındıktan sonra en az 1 saat herhangi bir gıda tüketilmemelidir. Yutma güçlüğü olan hastalarda ilacın kullanımı ilgili hekime danışılarak planlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Geriyatrik popülasyon:
Yeni tanı konmuş kronik fazda KML'li hastalarda yürütülen Faz III çalışmadaki gönüllülerin yaklaşık %12'si ve imatinibe dirençli veya intolere kronik faz ve akselere fazda KML'li hastalarda yürütülen Faz II çalışmadaki gönüllülerin yaklaşık %30'u 65 yaşında veya

üzerindedir. 18 ila 65 yaş arası yetişkinlere kıyasla, 65 yaş ve üzeri hastalarda güvenlilik ve etkililik açısından herhangi bir majör farklılık gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda klinik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Nilotinib ve metabolitleri böbrekler aracılığıyla atılmadığı için, böbrek yetmezliği olan hastalarda toplam vücut klirensinde 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).

NİLTRİON tedavisi ile total serum kolesterol düzeylerinde artışlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Lipid profilleri, NİLTRİON tedavisi başlatılmadan önce belirlenmeli ve tedavi başlatıldıktan 3 ve 6 ay sonra ve kronik tedavi sırasında en az yılda bir kez değerlendirilmelidir.

NİLTRİON tedavisi ile kan glukozu düzeylerinde artışlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Kan glukoz düzeyleri, NİLTRİON ile tedavi başlatılmadan önce değerlendirilmeli ve tedavi sırasında izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:
Kronik evre 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 hızlanmış evre 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 intolere pediyatrik hastalarda sınırlı veri mevcuttur.

4.3. Kontrendikasyonlar
NİLTRİON, nilotinibe ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nilotinib QT intervalini uzatmaktadır. NİLTRİON uygulamasına başlanmadan önce hipokalemi veya hipomagnezemi düzeltilmeli ve tedavi sırasında periyodik olarak kontrol edilmelidir. NİLTRİON 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. NİLTRİON hipokalemi, hipomagnezemi veya uzun QT sendromlu hastalarda kullanılmamalıdır.
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve/veya QT'yi uzatma potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.
İlaç alınmadan en az 2 saat öncesine kadar ve ilaç alındıktan sonra en az 1 saat herhangi bir gıda tüketilmemelidir.

Miyelosupresyon:
Nilotinib tedavisi (Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksisite Kriterleri derece 3 ve 4) trombositopeni, nötropeni ve anemi ile ilişkilendirilir. İmatinibe dirençli veya intolere KML'li hastalarda, özellikle hızlanmış evre KML'li hastalarda daha sık görülür. İlk 2 ay boyunca her iki haftada bir ve daha sonra ayda bir veya klinik olarak belirtildiği şekilde tam kan sayımı yapılmalıdır. Miyelosupresyon genellikle geri dönüşümlü olmuştur ve genellikle nilotinibe geçici olarak ara verilerek veya doz azaltılarak yönetilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

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 günde iki kez 300 mg nilotinib alan, yeni tanı konmuş KML kronik evre hastalarında kararlı durumda başlangıca göre ortalama QTcF (Fridericia yöntemi ile düzeltilen QT) aralığı ortalama zamanı 6 milisaniye olmuştur. Hiçbir hastada QTcF, 480 milisaniye üzerine çıkmamıştır. Torsades de pointes (geçici ya da uzun süreli) epizodu gözlenmemiştir.

İmatinibe karşı dirençli ve intolere, kronik ve hızlanmış evre 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 gözlendiği bir sağlıklı gönüllü çalışmasında, plasebo kolunun çıkarıldığı ortalama QTcF değişimi başlangıca göre 7 milisaniye (güvenaralığı ±4 milisaniye) olarak bulunmuştur. Hiçbir gönüllüde 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 (bkz. Bölüm 4.5). Hipokalemi ve hipomagnezemi varlığı, bu etkiyi daha da arttırabilir. QT aralığı uzaması, hastaları ölümcül sonuç riskine maruz bırakabilir.

QTc (düzeltilmiş QT) aralığında uzama görülen veya uzama riski olan aşağıdaki hastalarda NİLTRİON dikkatli kullanılmalıdır:
- 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 tıbbi ürünleri veya QT aralığının uzamasına neden olan diğer tıbbi ürünleri kullananlar.

QTc aralığı üzerindeki bir etkinin yakından izlenmesi tavsiye edilir ve NİLTRİON tedavisine başlamadan önce ve klinik olarak endike olduğu şekilde bir başlangıç EKG'si önerilir.

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

Ani ölüm:
Kalp hastalığı öyküsü veya anlamlı kardiyak risk faktörleri bulunan imatinibe dirençli veya intolere kronik ve hızlanmış evre KML hastalarında, yaygın olmayan sıklıkla (%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 kronik evre KML hastalarında, Faz III çalışmasında ani ölüm vakası bildirilmemiştir.

Sıvı tutulumu ve ödem:
Yeni tanı konmuş KML hastalarında yürütülen bir Faz III çalışmada plevral efüzyon, pulmoner ödem ve perikard efüzyonu gibi ilaca bağlı sıvı tutulumunun şiddetli formları, yaygın olmayan sıklıkla (%0,1 ila %1) gözlenmiştir. Pazarlama sonrası bildirimlerde benzer olaylar gözlenmiştir. Beklenmedik hızlı kilo alımı dikkatle incelenmelidir. NİLTRİON ile tedavi sırasında şiddetli sıvı tutulumuna dair belirtiler ortaya çıkarsa, etiyolojisi değerlendirilmeli ve hasta bu doğrultuda tedavi edilmelidir (Hematolojik olmayan toksisitelerin yönetimine ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 4.2.).

Kardiyovasküler olaylar:
Kardiyovasküler olaylar, yeni tanı konmuş KML hastalarında yürütülen randomize bir Faz III çalışmasında bildirilmiştir ve pazarlama sonrası raporlarda gözlenmiştir. Bu klinik çalışmada 60,5 ay medyan tedavi süresiyle 3/4. derece kardiyovasküler olaylar şunları kapsamıştır: periferik arter tıkayıcı 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 tavsiye edilmelidir. NİLTRİON tedavisi sırasında hastaların kardiyovasküler durumu değerlendirilmeli ve kardiyovasküler risk faktörleri standart kılavuzlara uygun olarak izlenmeli ve aktif olarak tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetilmesi için uygun tedavi reçete edilmelidir (Hematolojik olmayan toksisitelerin yönetimine 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.
NİLTRİON 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. NİLTRİON 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 evredeki 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 NİLTRİON 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 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 mevcut değildir. Bu nedenle, olası bir remisyon kaybını belirleyebilmek için BCR-ABL transkript düzeylerinin ve diferansiyelli tam kan sayımlarının sık izlemi kritiktir

(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 artış görülmüştür; öte yandan, günde iki kez 300 mg doz grubunda derece 3/4 artışa rastlanmamıştır (bkz. Bölüm 4.8). Lipid profillerinin NİLTRİON tedavisi başlatılmadan önce belirlenmesi ve tedavi başlatıldıktan 3 ve 6 ay sonra ve kronik tedavi sırasında en az yılda bir kez değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir (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.

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 NİLTRİON 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.

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler:

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

NİLTRİON'un potent CYP3A4 indükleyicileri olan tıbbi ürünlerle (fenitoin, rifampisin, karbamazepin, fenobarbital ve St. John's Wort vb.) birlikte eş zamanlı olarak kullanılması, nilotinibe maruziyeti klinik olarak anlamlı bir dereceye kadar düşürebilir. Bu nedenle, NİLTRİON 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. NİLTRİON yemekle birlikte alınmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5) ve NİLTRİON, yemekten en az iki saat sonra alınmalıdır. İlaç alındıktan sonra en az 1 saat herhangi bir gıda tüketilmemelidir. Greyfurt suyu ya da CYP3A4'ü inhibe ettiği bilinen diğer besinlerin tüketilmesinden kaçınılmalıdır.

Karaciğer yetersizliği:
Karaciğer yetersizliği, nilotinibin farmakokinetiği üzerinde hafif derecede bir etki gösterir. Tek dozluk 200 mg nilotinib uygulaması, hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetersizliği 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. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda nilotinib maruziyeti artabilir ve bu hastalar, dikkatle tedavi edilmelidir (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 NİLTRİON tedavisi kesilmeli 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).

Laktoz:
NİLTRİON, laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum:
Bu ilaç her kapsül başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

Pediyatrik popülasyon
Çocuklarda, yetişkinlere göre daha yüksek sıklıkta, hafif ila orta derecede geçici aminotransferaz ve toplam bilirubin artışları yönünde laboratuvar anormalileri gözlenmiştir; bu, pediyatrik popülasyonda hepatotoksisite riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 4.8). Karaciğer fonksiyonu (bilirubin ve hepatik transaminaz düzeyleri), aylık olarak veya klinik olarak belirtildiği şekilde izlenmelidir. Bilirubin ve hepatik transaminazlardaki yükselmeler, nilotinibe geçici olarak ara verilerek, doz azaltılarak ve/veya nilotinib tedavisi

durdurularak yönetilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). KML pediyatrik popülasyonunda yapılan bir çalışmada, nilotinib ile tedavi edilen hastalarda büyüme geriliği raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8). Nilotinib tedavisi alan pediyatrik hastalarda büyümenin yakından izlenmesi önerilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

NİLTRİON, 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, oksidatif metabolizmaya katkı yapan ana faktör olması beklenen CYP3A4 ile karaciğerde metabolize olur. Nilotinib ayrıca çoklu ilaç dışa atım pompası P-glikoproteinin (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:

Nilotinibin imatinib (P-gp ve CYP3A4'ün bir substratı ve moderatörü) ile birlikte eş zamanlı olarak kullanıldığı bir Faz I çalışmasında, her iki ilaç da CYP3A4 ve/veya P-gP üzerinde hafif bir inhibitör etki göstermiştir. İmatinibin EAA değeri %18 - %39, nilotinibin EAA değeri ise %18 - %40'a yükselmiştir. Bu değişikliklerin klinik önemi olması muhtemel değildir.

Sağlıklı gönüllülerde 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 birlikte 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 birlikte eş zamanlı tedavi düşünülmelidir.

Nilotinibin serum konsantrasyonlarını azaltabilecek ilaçlar:

Potent bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin nilotinib C_{maks} değerini %64 azaltır ve nilotinib EAA'sını %80 azaltır. Rifampisin ve nilotinib, birlikte eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

CYP3A4'ü indükleyen diğer ilaçların (örneğin; fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve St. John's Wort) birlikte eş zamanlı kullanımı da benzer şekilde nilotinibe olan maruziyeti klinik açıdan önemli ölçüde azaltır. 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). NİLTRİON ihtiyaca göre esomeprazolle veya 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 eş zamanlı kullanım gerekli olduğunda, NİLTRİON 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 antiasit uygulaması da (alüminyum hidroksit/magnezyum hidroksit/simetikon) nilotinib farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Bu nedenle, gerekli olduğunda, NİLTRİON dozundan yaklaşık 2 saat önce veya 2 saat sonra bir antiasit uygulanabilir.

Sistemik konsantrasyonları nilotinib tarafından değiştirilebilecek ilaçlar:
Nilotinib CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ve UGT1A1'in *in vitro* olarak görece güçlü inhibitörü olup, en düşük K_i değeri CYP2C9 içindir (K_i=0,13 mikroM).

Duyarlı 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 nilotinib 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 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 ile elimine edilen statinlerle kombinasyonu, rabdomiyaliz de dahil, statinle indüklenen miyopati olasılığını arttırabilir.

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 veya 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 ve biyoyararlanımı, yemekle birlikte alındığında artarak, daha yüksek bir serum konsantrasyonuna yol açmaktadır (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2). Greyfurt suyu ve CYP3A4'ü inhibe ettiği bilinen diğer besinlerin tüketilmesinden kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, NİLTRİON tedavisi sırasında ve bitiminden 2 hafta sonrasına kadar çok etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
Nilotinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlıdır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Nilotinibin gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. NİLTRİON, 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 NİLTRİON 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 bırakılamadığından, NİLTRİON 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

NİLTRİON'un araç ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir etkiye sahiptir. Fakat baş dönmesi, yorgunluk, görme bozukluğu ya da güvenli taşıt kullanma ya da makine kullanma yeteneği üzerinde potansiyel bir etkiye sahip diğer istenmeyen etkiler yaşayan hastaların, bu istenmeyen etkiler devam ettiği sürece bu aktiviteleri gerçekleştirmemeleri tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Güvenlilik profili, onaylı endikasyonlarda 13 klinik çalışmada nilotinib ile tedavi edilen 3.422 hastanın birleştirilmiş verilerine dayanmaktadır: yeni tanı konmuş kronik evrede Philadelphia kromozomu pozitif kronik miyelojenöz lösemi (KML) görülen yetişkin ve pediyatrik hastalar (2.414 hastayla 5 klinik çalışma), kronik ve hızlanmış evre Philadelphia kromozomu pozitif KML'si olan, imatinib dahil önceki tedaviye direnç veya intolerans gösteren yetişkin hastalar (939 hastayla 6 klinik çalışma) ve imatinib dahil önceki tedaviye direnç veya intolerans gösteren kronik evre Philadelphia kromozomu pozitif KML'si olan pediyatrik hastalar (69 hastayla 2 klinik çalışma). Bu birleştirilmiş veriler, 9.039,34 hasta-maruziyet yılını temsil eder. Nilotinibin güvenlilik profili, endikasyonlar arasında tutarlıdır.

Birleştirilmiş güvenlilik verilerinden 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 (kanda artmış bilirubin dahil) (%18,6), artralji (%15,8), yorgunluk (%15,4), bulantı (%16,8), kaşıntı (%16,7) ve trombositopeni (%16,4).

Advers reaksiyonların listesi

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası raporlardan advers reaksiyonlar, MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklık kategorisine göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık kategorileri şu kural kullanılarak tanımlanır: 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu (farenjit, nazofarenjit, rinit dahil)
Yaygın: Folikülit, bronşit, kandidiyaz (oral kandidiyaz dahil), pnömoni, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu
Yaygın olmayan: Herpes virüsü enfeksiyonu, anal apse, kandidiyaz (kandida enfeksiyonu), çıban, sepsis, subkutan apse, ayak mantarı
Seyrek: Hepatit B reaktivasyonu

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın olmayan: Deri papillomu
Seyrek: Oral papillom, paraproteinemi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Anemi, trombositopeni
Yaygın: Lökopeni, lökositoz, nötropeni, trombositemi
Yaygın olmayan: Eozinofili, febril nötropeni, lenfopeni, pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Endokrin hastalıkları
Çok yaygın: Büyüme geriliği
Yaygın: Hipotiroidizm
Yaygın olmayan: Hipertiroidizm
Seyrek: Sekonder hiperparatiroidizm, tiroidit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Elektrolit dengesizliği (hipomagnezemi, hiperkalemi, hipokalemi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperkalsemi, hiperfosfatemi dahil), diabetes mellitus, hiperglisemi, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, azalmış iştah, gut, hiperürisemi, hipofosfatemi (azalmış kan fosforu dahil)
Yaygın olmayan: Dehidratasyon, artmış iştah, dislipidemi, hipoglisemi
Seyrek: İştah bozukluğu, tümör lizis sendromu

Psikiyatrik hastalıkları
Yaygın: Depresyon, uykusuzluk, anksiyete
Yaygın olmayan: Amnezi, zihin bulanıklığı durumu, oryantasyon bozukluğu
Seyrek: Disfori

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Baş dönmesi, hipoestezi, parestezi, migren
Yaygın olmayan: Serebrovasküler olay, intrakraniyel/serebral hemoraji, iskemik inme, geçici iskemik atak, serebral enfarktüs, bilinç kaybı (senkop dahil), tremor, dikkat bozukluğu, hiperestezi, disestezi, letarji, periferik nöropati, huzursuz bacak sendromu, yüz felci
Seyrek: Baziler arter stenozu, beyin ödemi, optik nörit

Göz hastalıkları
Yaygın: Konjonktivit, göz kuruluğu (kseroftalmi dahil), göz iritasyonu, hiperemi (skleral, konjonktival, oküler), bulanık görme
Yaygın olmayan: Görme bozukluğu, konjonktival hemoraji, azalmış görme keskinliği, göz kapağı ödemi, blefarit, fotopsi, alerjik konjonktivit, diplopi, gözde hemoraji, gözde ağrı, gözde kaşıntı, gözde şişlik, oküler yüzey hastalığı, periorbital ödem, fotofobi
Seyrek: Koryoretinopati, papilloödem

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Vertigo, kulak ağrısı, tinit
Yaygın olmayan: Bozulmuş işitme (hipoakuzi)

Kardiyak hastalıkları
Yaygın: Angina pektoris, aritmi (atriyoventriküler blok, kardiyak çarpıntı, ventriküler ekstrasistol, taşikardi, atriyel fibrilasyon, bradikardi dahil), çarpıntı, uzamış elektrokardiyogram QT'si, koroner arter hastalığı
Yaygın olmayan: Miyokard enfarktüsü, kardiyak üfürüm, perikardiyel efüzyon, kalp yetmezliği, diyastolik fonksiyon bozukluğu, sol dal bloku, perikardit
Seyrek: Siyanoz, azalmış ejeksiyon fraksiyonu
Bilinmiyor: Ventriküler fonksiyon bozukluğu

Vasküler hastalıkları
Yaygın: Hipertansiyon, kızarma, periferik arteriyel oklüzif hastalık
Yaygın olmayan: Hipertansif kriz, intermitan kladikasyo, periferik arter stenozu, hematom, arteriyoskleroz, hipotansiyon, tromboz
Seyrek: Hemorajik şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Çok yaygın: Öksürük
Yaygın: Dispne, efor dispnesi, burun kanaması, orofaringeal ağrı
Yaygın olmayan: Pulmoner ödem, plevral efüzyon, interstisyel akciğer hastalığı, plevratik ağrı, plörezi, boğaz tahrişi, disfoni, pulmoner hipertansiyon, hırıltı
Seyrek: Faringolaringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıkları
Çok yaygın: Bulantı, üst karın ağrısı, kabızlık, ishal, kusma
Yaygın: Pankreatit, karın rahatsızlığı, karın şişliği, mide gazı, karın ağrısı, dispepsi, gastrit, gastroözofageal reflü, hemoroid, stomatit
Yaygın olmayan: Gastrointestinal hemoraji, melena, ağızda ülserasyon, özofageal ağrı, ağız kuruluğu, diş hassasiyeti (diş hiperestezisi), disguzi, enterokolit, gastrik ülser, diş eti iltihabı, hiatus hernisi, rektal hemoraji
Seyrek: Gastrointestinal ülser perforasyonu, hematemez, özofageal ülser, ülseratif özofajit, retroperitoneal hemoraji, subileus

Hepato-bilier hastalıkları
Çok yaygın: Hiperbilirubinemi (kanda artmış bilirubin dahil)
Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyonu
Yaygın olmayan: Hepatotoksisite, toksik hepatit, sarılık, kolestaz, hepatomegali

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın: Döküntü, kaşıntı, alopesi

Yaygın: Gece terlemeleri, egzama, ürtiker, hiperhidroz, kontüzyon, akne, dermatit (alerjik, eksfolyatif ve akneiform dahil), cilt kuruluğu, eritem
Yaygın olmayan: Eksfolyatif döküntü, ilaç erüpsiyonu, deride ağrı, ekimoz, yüzde şişlik, kabarcık, dermal kistler, eritema nodozum, hiperkeratoz, peteşi, ışığa duyarlılık, psöriyazis, deri renginde bozukluk, deri eksfoliyasyonu, deri hiperpigmentasyonu, deri hipertrofisi, deri ülseri
Seyrek: Eritema multiforme, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, sebasöz hiperplazi, deri atrofisi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Miyalji, atralji, sırt ağrısı, uzuvda ağrı
Yaygın: Kas-iskelet göğüs ağrısı, kas-iskelet ağrısı, boyun ağrısı, kas güçsüzlüğü, kas spazmları, kemik ağrısı
Yaygın olmayan: Kas-iskelet katılığı, eklem şişliği, artrit, yan ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Polaküri, disüri
Yaygın olmayan: İdrara çıkma aciliyeti, noktüri, kromatüri, hematüri, böbrek yetmezliği, idrar inkontinansı

Üreme ve meme hastalıkları
Yaygın: Ereksiyon bozukluğu, menoraji
Yaygın olmayan: Meme ağrısı, jinekomasti, meme ucu şişliği
Seyrek: Meme sertleşmesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Yorgunluk, ateş
Yaygın: Göğüs ağrısı (kardiyak dışı göğüs ağrısı dahil), ağrı, göğüs rahatsızlığı, bitkinlik, yorgunluk ve periferik ödem, titremeler, grip benzeri hastalık
Yaygın olmayan: Yüz ödemi, yerçekimine bağlı ödem, vücut ısısında değişiklik hissetme (sıcak hissetme, üşüme dahil), lokalize ödem
Seyrek: Ani ölüm

Araştırmalar
Çok yaygın: Artmış alanin aminotransferaz, artmış lipaz
Yaygın: Azalmış hemoglobin, kanda artmış amilaz, artmış aspartat aminotransferaz, kanda artmış alkalin fosfataz, artmış gama-glutamil transferaz, kanda artmış kreatinin fosfokinaz, azalmış kilo, artmış kilo, artmış kreatinin, artmış total kolesterol
Yaygın olmayan: Kanda artmış laktat dehidrogenaz, kanda artmış üre, kanda artmış konjuge olmayan bilirubin, kanda artmış paratiroid hormonu, kanda artmış trigliseritler, azalmış globülinler, artmış lipoprotein kolesterol (düşük yoğunluklu ve yüksek yoğunluklu dahil), artmış troponin
Seyrek: Azalmış kan glukozu, azalmış kan insülini, artmış kan insülini, azalmış insülin C-peptid
Not: Advers ilaç reaksiyonlarının tümü pediyatrik çalışmalarda gözlenmemiştir.

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

Ani ölüm

Geçmiş tıbbi kardiyak hastalık öyküsü veya önemli kardiyak risk faktörleri olan imatinibe dirençli veya intolere kronik veya hızlanmış evrede KML görülen hastalarda insani amaçlı ilaca erken erişim programlarında ve/veya nilotinib klinik çalışmalarında yaygın olmayan (%0,1 ila 1) ani ölüm vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Hepatit B reaktivasyonu

BCR-ABL TKİ'lerle ilişkili olarak hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı vakalar karaciğer nakline veya ölümcül bir sonuca yol açan akut karaciğer yetmezliği veya fulminan hepatit ile sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Kronik evrede Philadelphia kromozomu pozitif KML'li pediyatrik hastalarda (2 ila <18 yaşında) (n=58) nilotinibin güvenliliği, bir ana çalışmada 60 aylık bir periyotta araştırılmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Pediyatrik hastalarda gözlenen advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti genellikle yetişkinlerde gözlenenle tutarlıdır; buna istisnalar yetişkin hastalarda daha yüksek sıklıkta bildirilmiş hiperbilirubinemi/kan bilirubini artışı (Derece 3/4: %10,3) ve transaminaz artışıdır (AST Derece 3/4: %1,7, ALT Derece 3/4: %12,1). Bilirubin ve hepatik transaminaz düzeyleri tedavi sırasında izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyonda büyüme geriliği

Yeni tanı konmuş hastalarda 51,9 aylık ve imatinibe/dasatinibe dirençli veya imatinibe intolere Ph+ KML-KF hastalarında 59,9 aylık medyan maruziyet ile KML'li pediyatrik popülasyonda yürütülen bir çalışmada, sekiz hastada büyümede yavaşlama (başlangıca göre en az iki ana yüzdelik doğruyu geçen) gözlenmiştir: beşi (%8,6) başlangıca göre iki ana yüzdelik doğruyu ve üçü (%5,2) başlangıca göre üç ana yüzdelik doğruyu geçmiştir. Büyüme geriliği ile ilişkili olaylar 3 hastada (%5,2) bildirilmiştir. Nilotinib tedavisi alan 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 ajanlar, protein kinaz inhibitörleri, 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, vahşi-tip BCR-ABL'yi güçlü bir şekilde inhibe etmekte ve BCR-ABL'nin imatinibe karşı dirençli 32/33 mutant formuna karşı etkinlik sağlamaktadır. Bu biyokimyasal etkinliğin bir sonucu olarak, nilotinib KML hastalarından alınan Philadelphia-kromozomu pozitif primer lösemi hücrelerinde ve hücre dizilerinde selektif olarak proliferasyonu inhibe etmekte ve 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 az bir etkisi vardır (bkz. Tablo 3).

Tablo 3: Nilotinibin Kinaz Profili (Fosforilasyon IC_{50} nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinik etkililik:
Yeni tanı konmuş kronik evre KML'de klinik çalışmalar
Sitogenetik olarak doğrulanmış yeni tanı konmuş yetişkin Ph+ KML kronik evre hastalarında nilotinib ve imatinib etkinliklerinin 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 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, %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, %43,3 ve %44,3, günde iki kez 400 mg nilotinib grubu için sırasıyla %5, %29,5%, %38,1 ve %42,7 ve günde bir kez 400 mg imatinib için sırasıyla %0,7, %12, %18 ve %22,3 olmuştur. 12, 24, 36, 48, 60 ve 72. aylardaki MMY oranları Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: MMY oranı

	Nilotinib günde iki kez 300 mg n=282 (%)	**Nilotinib günde iki kez 400 mg n=281 (%)**	**İmatinib günde bir kez 400 mg n=283 (%)**
12. ayda Major Moleküler Yanıt Yanıt için % 95 CI	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 CI	61,7[1] (55,8;67,4)	59,1[1] (53,1;64,9)	37,5 (31,8;43,4)
36. ayda Major Moleküler Yanıt[2] Yanıt için % 95 CI	58,5[1] (52,5;64,3)	57,3[1] (51,3;63,2)	38,5 (32,8;44,5)

48. ayda **Major Moleküler Yanıt[3]** Yanıt için % 95 CI	59,9[1] (54;65,7)	55,2 (49,1;61,1)	43,8 (38;49,8)
60. ayda **Major Moleküler Yanıt[4]** Yanıt için % 95 CI	62,8 (56,8;68,4)	61,2 (55,2;66,9)	49,1 (43,2;55,1)
72. ayda **Major Moleküler Yanıt[5]** Yanıt için % 95 CI	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 başlangıçta 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 transkriptler (n=8) veya 48. ay zaman noktasından önce çalışmayı bırakma (n=279) nedeniyle 48. ayda MMY açısından değerlendirilememiştir.

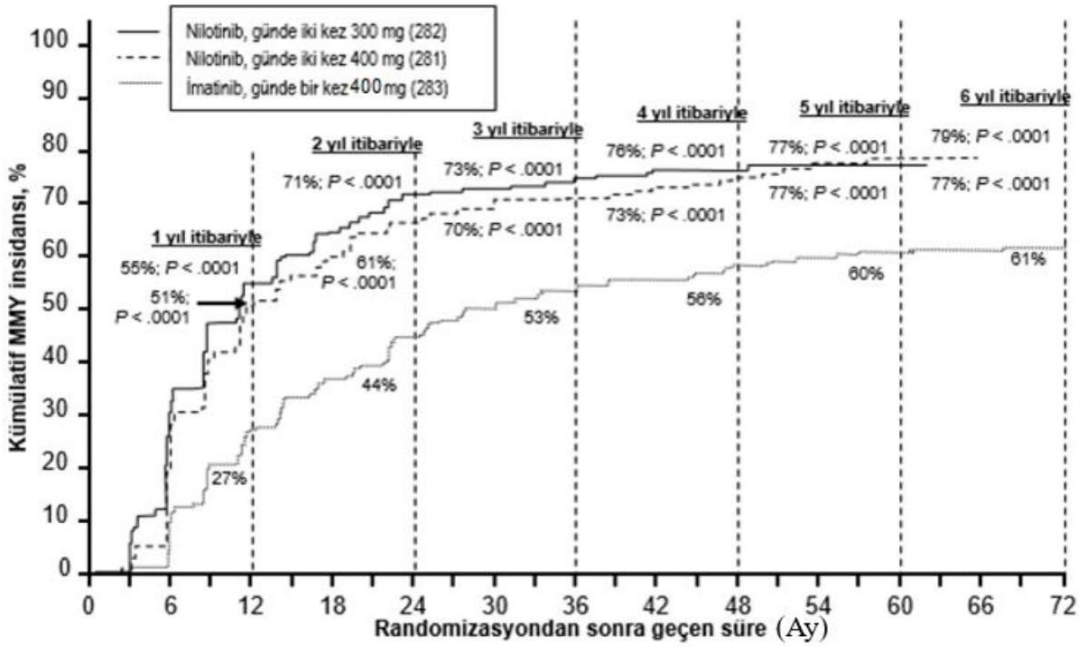
[4] Sadece belli bir zaman noktasında MMY'deki hastalar o zaman noktası için yanıt verenler olarak dahil edilir.

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]).

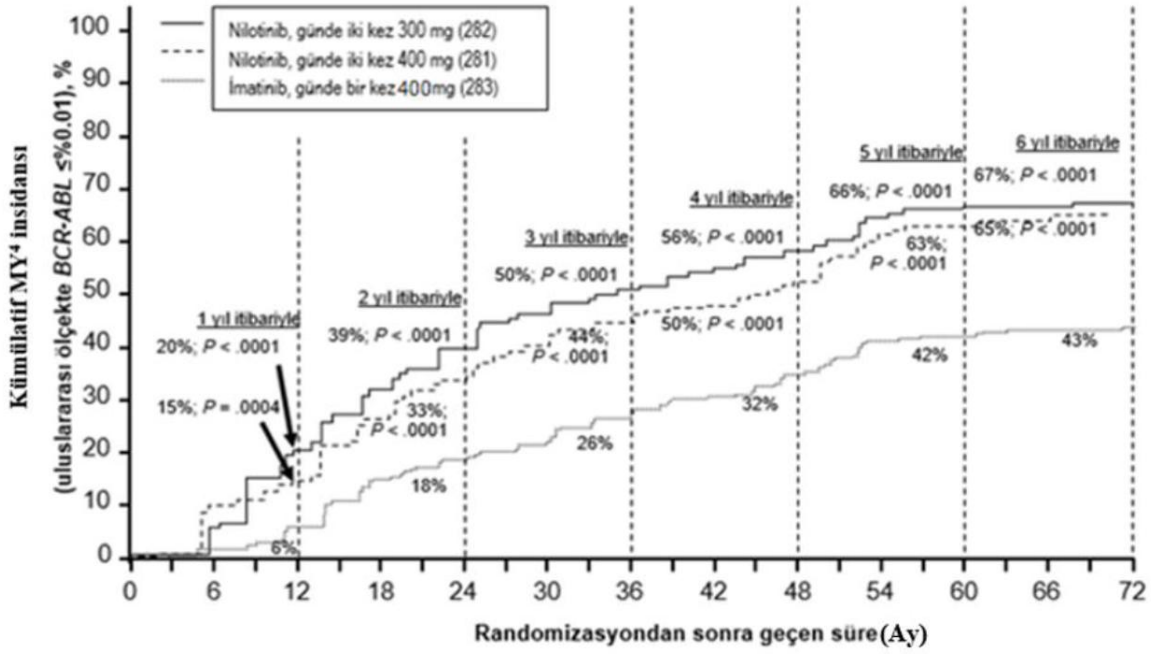
İlk MMY'ye kadar geçen sürenin Kaplan-Meier analizine göre, farklı zaman noktalarında MMY elde etme olasılığı, hem günde iki kez 300 mg hem de günde iki kez 400 mg nilotinib için, günde bir kez 400 mg imatinib ile karşılaştırıldığında, daha yüksek olmuştur (günde iki kez 300 mg nilotinib ile günde bir kez 400 mg imatinib arasında HR=2,17 ve katmanlandırılmış log sıra p<0,0001, günde iki kez 400 mg nilotinib 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.

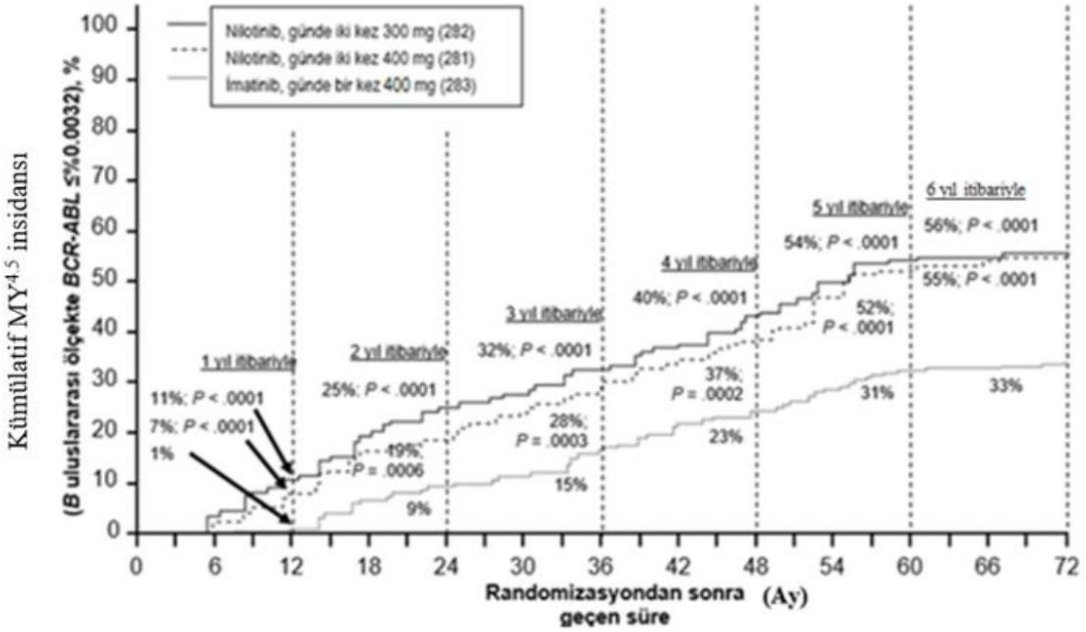
Tablo 5: %≤0,01 (4 log azalma) ve ≤%0,0032 (4,5 log azalma) düzeyinde moleküler yanıtı olan hastaların oranları

	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	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

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 (%95 GA: %83 %93,1) olmuştur.

Tam sitogenetik yanıt (TSY), değerlendirilen minimum 20 metafaza dayalı olarak kemik iliğinde %0 Ph+ metafazı şeklinde tanımlanır. 12 ay itibariyle en iyi TSY oranı (yanıt veren hastalar olarak 12. ay zaman noktasında veya öncesinde TSY'ye ulaşan hastaları içerir), hem günde iki kez nilotinib 300 mg hem de günde iki kez 400 mg nilotinib için günde bir kez 400 mg imatinibe kıyasla istatistiksel olarak daha yüksektir (bkz. Tablo 6).

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

Tablo 6: En iyi TSY oranı

	Nilotinib Günde iki kez 300 mg n=282 (%)	**Nilotinib Günde iki kez 400 mg n=281 (%)**	**İmatinib Günde bir kez 400 mg n=283 (%)**
12 ay itibariyle			
Yanıt (%95 GA)	80,1 (75; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65 (59,2; 70,6)
Yanıt yok	19,9	22,1	35
Yanıt oranı için CMH testi p değeri (günde bir	<0,0001	0,0005	

kez imatinib 400 mg karşısında)			
24 ay itibariyle			
Yanıt (%95 GA)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77 (71,7; 81,8)
Yanıt yok	13,1	15,3	23
Yanıt oranı için CMH testi p değeri (günde bir kez imatinib 400 mg karşısında)	0,0018	0,016	

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 (%95 GA: %94,7-%99,4) şeklindedir.

Tedavi sırasında hızlanmış evreye (AF) veya blast krize (BK) progresyon, randomizasyon tarihinden itibaren hızlanmış evreye veya blast krize ilk belgelenen hastalık progresyonuna ya da KML ilişkili ölüme kadar geçen süre şeklinde tanımlanmıştır. Tedavi sırasında hızlanmış evreye 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 hızlanmış evreye 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 hızlanmış evreye 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 hızlanmış evreye 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 evre ve hızlanmış evrede imatinibe dirençli veya imatinibi tolere edemeyen KML'de klinik çalışmalar

Kronik ve hızlanmış evredeki hastalık için ayrı tedavi kollarıyla imatinibe dirençli veya imatinibi tolere edemeyen KML'li yetişkin hastalarda nilotinibin etkililiğini saptamak üzere açık etiketli, kontrolsüz, çok merkezli bir Faz II çalışma gerçekleştirilmiştir. Etkililik, çalışmaya alınan 321 kronik evre hastası ve 137 hızlanmış evre hastasına dayanmıştır. Medyan tedavi süresi kronik evre hastalarında 561 gün ve hızlanmış evre 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 evre n=321	Hızlanmış evre 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 intolerans, 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 evre (n=321)	Hızlanmış evre (n=137)*
Tanıdan sonra geçen medyan süre (ay) (aralık)	58 (5–275)	71 (2–298)
İmatinib Dirençli MSY olmadan intolere	 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/intoleransı durumu hakkında eksik bilgi.		

Kronik evre 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. Kronik evre hastalarında tam hematolojik yanıt (THY) ikincil sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Hızlanmış evre hastalarında birincil sonlanım noktası genel doğrulanmış hematolojik yanıt (HY) olup ya tam hematolojik yanıt, lösemi kanıtının olmaması ya da kronik evreye dönüş şeklinde tanımlanmıştır.

Kronik evre

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 kronik evre hastalarının %70'i THY elde etmiş olup THY'ye kadar geçen medyan süre 1 ay ve medyan THY süresi 32,8 ay bulunmuştur. Kronik evre KML hastalarında hesaplanan 24 aylık genel sağkalım oranı, %87 olmuştur.

Hızlanmış evre

137 AF hastasında genel doğrulanmış HY (Hematolojik Yanıt) oranı %50 olmuştur. Yanıt veren hastaların çoğu HY'yi nilotinib tedavisinin başlarında elde etmiş (medyan 1 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. Hızlanmış evre KML 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 evre**			**Hızlanmış evre**		
	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) Tam NEL KF'ye dönüş	- 87 (74-94) - -	- 65 (56-72) - -	- 70[1] (63-76) -	48 (29-68) 37 7 4	51 (42-61) 28 10 13	50 (42-59) 30 9 11
Sitogenetik yanıt (%)						
Majör (95%CI) Tam Kısmi	57 (46-67) 41 16	49 (42-56) 35 14	51 (46-57) 37 15	33 (17-54) 22 11	29 (21-39) 19 10	30 (22-38) 20 10

NEL = Kemik iliği yanıtı/Lösemi kanıtı yok

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

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

KML blastik kriz 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 kronik ve hızlanmış evre 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 intolere değildir. Etkililik için değerlendirilen 22 kronik evre hastasında nilotinib %32'lik MSY oranı ve %50'lik THY oranı sağlamıştır. Etkililik için değerlendirilen 11 hızlanmış evre hastasında ise tedavi %36'lık bir genel HY oranı sağlamıştır. İmatinib ile başarısızlık sonrasında, mutasyonlar açısından değerlendirilen kronik evre KML hastalarının %42'sinde ve hızlanmış evre 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 evredeki 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 evredeki 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).
- İki 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 başlatılması gereken hastalar yanıt vermeyen hasta kabul edilerek).

Tablo 10: Nilotinib birinci basamak tedavisinden sonra tedavisiz remisyon

TFR fazına giren hasta sayısı	190	
TFR fazına başladıktan sonraki hafta sayısı	48 hafta	264 hafta
MMY veya daha iyi yanıtta kalan hastalar	98 (%51,6, [%95 GA: 44,2, 58,9])	79[2] (%41,6, %95 GA: 34,5, 48,9)
TFR fazını bırakan hastalar	93 [1]	109
MMY kaybı nedeniyle	88 (%46,3)	94 (%49,5)
Diğer nedenlerle	5	15
MMY kaybından sonra tedaviye tekrar başlayan hastalar	86	91
MMY'yi yeniden kazanan	85 (%98,8)	90 (%98,9)
MY4.5'i yeniden kazanan	76 (%88,4)	84 (%92,3)

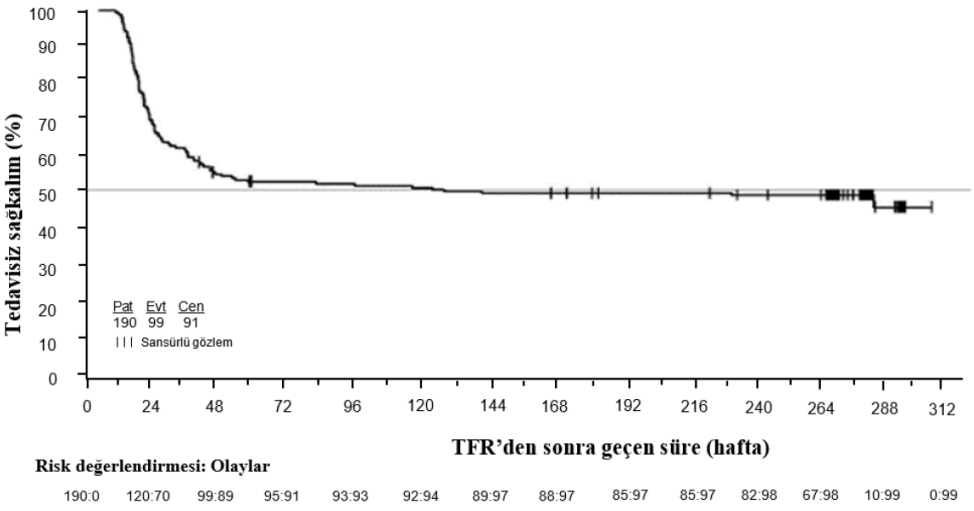
[1] Bir hasta 48. haftada MMY'yi kaybetmemiş fakat TFR fazını bırakmıştır.

[2] 2 hasta için, PCR değerlendirmesi 264. haftada mevcut değildir, bu nedenle, 264. hafta veri kesme analizi için yanıtları dikkate alınmamıştır.

Yeniden tedavi edilen tüm hastaların %50'sinin MMY ve MY4.5'i geri kazanma süresi sırasıyla 7 ve 12,9 hafta olmuştur. Tedavinin yeniden başlamasından 24 hafta sonra yeniden kazanılan MMY kümülatif oranı %97,8 (89/91 hasta), 48 haftada geri kazanılan MY4.5 ise %91,2 (83/91 hasta) olmuştur.

Ortanca tedavisiz sağkalımın (TFS) Kaplan Meier tahmini 120,1 hafta olmuştur (%95 GA: 36,9, tahmin edilemez [NE]) (Şekil 4); 190 hastanın 91'inde (%47,9) 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 evredeki yetişkin Ph+ KML hastalarında tedavinin kesilmesi

Açık etiketli, tek kollu bir çalışmada ≥ 3 yıl tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler) kullanmakta olan (nilotinibe geçiş tarihinde, imatinib tedavisinde dokümante edilmiş MY4.5'i olmaksızın 4 haftadan uzun bir süre başlangıç TKİ tedavisi olarak imatinib, ardından nilotinibe geçiş ve iki yıl bu tedavide kalış) ve nilotinib tedavisinde, MolecularMD MYDx™ BCR-ABL testi ile ölçüldüğünde MY4.5 elde etmiş olan kronik evredeki 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 sonrasındaki 48 hafta içinde doğrulanmış MY4.0 kaybı ya da MMY kaybı olmayan hastaların oranı olarak belirlenmiştir.

Tablo 11: Önceki imatinib tedavisini takiben nilotinib tedavisinden sonra tedavisiz remisyon

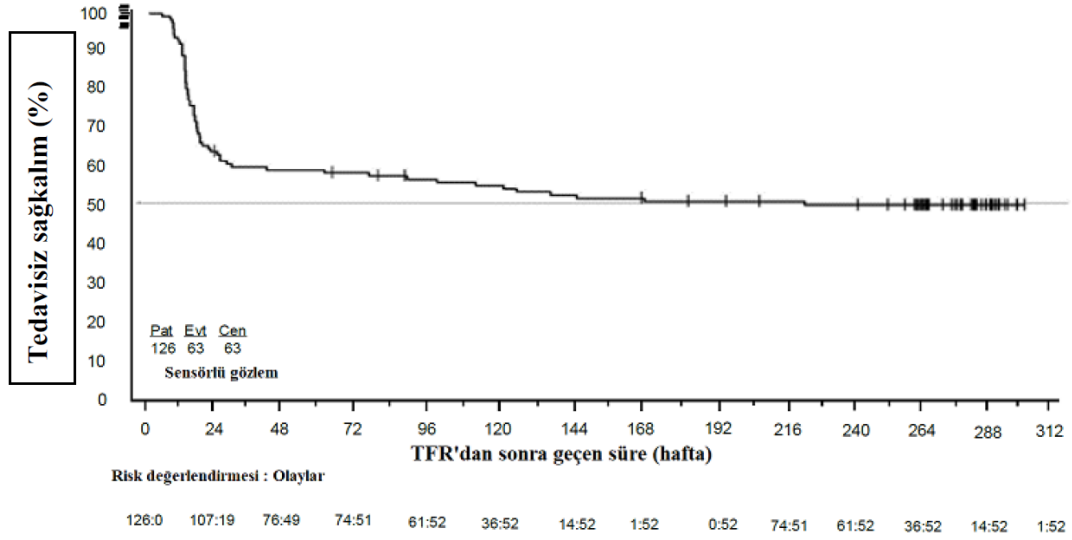
TFR fazına giren hasta sayısı	126	
TFR fazına başladıktan sonraki hafta sayısı	48 hafta	264 hafta
MMY'de kalan hastalar, doğrulanmış MY4.0 kaybı yok ve nilotinibe yeniden başlama yok	73 (%57,9, [%95 GA: 48,8, 66,7])	54 (%42,9 [54/126, %95 GA: 34,1, 52,])
TFR fazını bırakan hastalar	53	74 [1]
doğrulanmış MY4.0 kaybı veya MMY kaybı nedeniyle	53 (%42,1)	61 (%82,4)

diğer nedenlerle	0	13
MMY kaybından veya doğrulanmış MY4.0 kaybından sonra tedaviye yeniden başlayan hastalar	51	59
MY4.0'ı yeniden kazanan	48 (%94,1)	56 (%94,9)
MY4.5'i yeniden kazanan	47 (%92,2)	54 (%91,5)

[1] iki hastada 264 haftada MMY (PCR değerlendirmesi) vardır fakat bu hastalar daha sonra tedaviden ayrılmıştır ve başka PCR değerlendirmesi yapılmamıştır.

Nilotinib tedavisinde MY4.0 ve MY4.5'in geri kazanılması için Kaplan Meier tahmini ortanca süresi sırasıyla 11,1 hafta (% 95 CI: 8,1, 12,1) ve 13,1 hafta (% 95 CI: 12, 15,9) olmuştur. Tedavinin yeniden başlatılmasından 48 hafta sonra geri kazanılan kümülatif MY4.0 ve MY4.5 oranı sırasıyla %94,9 (56/59 hasta) ve %91,5 (54/59 hasta) bulunmuştur.
Medyan TFS Kaplan Meier tahmini 224 haftadır (%95 CI: 39,9, NE) (Şekil 5); 126 hastanın 63'ünde (%50) TFS olayı olmamıştır.

Şekil 5: TFR başlatıldıktan 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 evrede yeni tanı almış Ph+ KML'li 25 hasta ve kronik evrede imatinib/dasatinibe dirençli veya imatinibe intolere 33 Ph+ KML hastası), en yakın 50 mg doza yuvarlanarak günde iki kez 230 mg/m2 dozda nilotinib tedavisi almıştır (maksimum tek doz 400 mg). Başlıca çalışma verileri Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12: Nilotinib ile yürütülen ana pediyatrik çalışmanın özet verileri

	Yeni tanı konulmuş Ph+ KF-KML (n=25)	Dirençli veya intolere Ph+ KF-KML (n=33)
Ay olarak 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 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Günde iki kez planlanan 230 mg/m^2 doza kıyasla bağıl doz yoğunluğu (%) Medyan (aralık) >%90 olan hasta sayısı	 82 (32-102) 12 (%48)	 95 (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. döngüde MMY, (%95 GA)	%64, (42,5 , 82)	%57,6 , (39,2 , 74,5)
66. döngüde MMY, (%95 GA)	%76, (54,9 , 90,6)	%60,6 , (42,1 , 77,1)
Ay olarak MMY'ye kadar geçen medyan süre (%95 GA)	5,56 (5,52 , 10,84)	2,79 (0,03 , 5,75)
66. döngüde MY4.0'a (BCR-ABL/ABL ≤%0,01 IS) ulaşan hasta sayısı (%)	14 (%56)	9 (%27,3)
66. döngüde MY4.5'e (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) ulaşan hasta sayısı (%)	11 (%44)	4 (%12,1)
MMY'ye ulaşan hastalar arasında doğrulanmış MMY kaybı	19'da 3	20'de 0
Tedavi sırasında ortaya çıkan mutasyon	Yok	Yok
Tedavi sırasında hastalık progresyonu	1 hasta AF/BK'ye progresyon için teknik tanıma geçici olarak uymuştur*	1 hasta tedaviden 10,1 ay sonra AF/BK'ye progrese olmuştur
Genel sağkalım Olay sayısı Tedavi sırasında ölüm Sağkalım takibi sırasında ölüm	 0 3 (%12) Hesaplanamaz	 0 1 (%3) Hesaplanamaz

* Bir hasta, nilotinibin başlamasından bir ay sonra (ilk döngü sırasında 13 günlük geçici tedavi kesintisi ile) AF/BK'ye progresyon (artan bazofil hücre sayısı nedeniyle) için teknik tanıma geçici olarak uymuştur. Hasta çalışmada kalmış, KF'ye geri dönmüş ve 6 döngü nilotinib tedavisi ile THY ve TSY'de olduğu görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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 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 gönüllülerde tanımlanan ana metabolik yollar, oksidasyon ve hidroksilasyondur. Nilotinib, serumdaki başlıca dolaşan bileşendir. Metabolitlerin hiçbiri 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.

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 erişilmiştir. İlk doz ve kararlı durum arasında nilotinibe sistemik maruziyette bir artış, günlük doz uygulama için yaklaşık 2 katken, günde iki kez doz uygulama için 3,8 kattır.

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 karşılaştırılabilir olduğu görülmüştür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Nilotinib güvenlilik 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. *In vitro* kardiyak güvenlilik 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 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, endotelyal hücre hiperplazisi, 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 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 (diş minesi) 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 fötal etkiler (çoğunlukla azalmış fetüs ağırlıkları, yüz kemiklerinin (kaynaşmış maksilla/zigomatik) visseral ve iskeletsel değişimlerinin premature füzyonu) ve tavşanlarda fetüs rezorpsiyonunda artış ve iskeletsel değişimler mevcuttur. Sıçanlarda yapılan bir doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim çalışmasında, annenin nilotinibe maruziyeti, fiziksel gelişim parametrelerinde ilişkili değişikliklerle birlikte yavruların vücut ağırlığında azalmaya ve yavrularda çiftleşme ve doğurganlık 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. Standart çalışma parametrelerinin yanı sıra, gelişimsel işaretler, MSS etkileri, çiftleşme ve fertilite için değerlendirmeler yapılmıştır. Her iki cinsiyette vücut ağırlığındaki azalmaya ve erkeklerde prepusyal ayrılmanın gecikmesine (ağırlıktaki azalmayla ilişkili olabilir) dayalı olarak, jüvenil sıçanlarda Etki Gözlenmeyen Düzey 6 mg/kg/gün olarak kabul edilmiştir. Jüvenil hayvanlar, yetişkinlere göre nilotinibe karşı artan bir duyarlılık sergilememiştir. Ek olarak, jüvenil sıçanlardaki toksisite profili, yetişkin sıçanlarda gözlemlenenle benzerdir.

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

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz Ph 101
Kroskarmeloz sodyum
Sodyum lauril sülfat
Mikrokristalin selüloz Ph 102
Silika, kolloidal susuz
Magnezyum stearat

Sert jelatin kapsül size 1:
Titanyum dioksit (E171)
Demir oksit sarı (E172)
Demir oksit kırmızı (E172)
Saf su
Jelatin (sığır kaynaklı)

Baskı mürekkebi:
Şellak (E904) (böcek kaynaklı)
Susuz alkol (E1510)
İzopropil alkol
Bütil alkol
Propilen glikol (E1520)
Arıtılmış su
Güçlü amonyak çözeltisi (E527)
Potasyum hidroksit (E525)
Siyah demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüz için primer ambalaj malzemesi olarak şeffaf PVC/PCTFE ve alüminyum folyodan oluşan blister kullanılmaktadır. Blister karton kutular içine yerleştirilir. Bir kutuda, her biri 4 kapsül içeren 7 blister bulunmaktadır. Bu şekilde, bir kutuda toplamda 28 kapsül bulunmaktadır.
Bir multipack içerisinde 4 kutu yer almaktadır. Böylece, her kutuda 28 kapsül bulunan bir

multipack toplamda 112 kapsül içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıklar Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
DEVA Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
34303 No:1 Küçükçekmece / İstanbul
Tel: 0 212 692 92 92
Faks: 0 212 697 00 24
E-posta: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI
2026/212

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk Ruhsat Tarihi: 19.06.2026
Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ