# SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

## 1. NAZIV LIJEKA

Nilotinib Olpha 150 mg tvrde kapsule
Nilotinib Olpha 200 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nilotinib Olpha 150 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 150 mg nilotiniba (u obliku nilotinibklorid hidrata).

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*
Svaka tvrda kapsula sadrži 107,37 mg laktoze (kao hidrat) i 0,11 mg Allura red AC – FD&C Red 40.

Nilotinib Olpha 200 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 200 mg nilotiniba (u obliku nilotinibklorid hidrata).

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*
Svaka tvrda kapsula sadrži 143,16 mg laktoze (kao hidrat) i 0,01 mg tartazina – FD&C Yellow 5.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Nilotinib Olpha 150 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula (približne duljine 19 mm) sa narančastim poklopcem i tijelom, te crnim otiskom „NLT150“, koja sadrži prašak bjelkaste do žute boje.

Nilotinib Olpha 200 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinskih kapsula (približne duljine 22 mm) sa kapicom i tijelom boje slonovače, crnim otiskom „NLT200“, koja sadrži prašak bijelkaste do žute boje

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Nilotinib Olpha je indicirana za liječenje:
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi,
- odraslih bolesnika u kroničnoj i ubrzanoj fazi KML-a s pozitivnim Philadelphia kromosomom s rezistencijom ili intolerancijom na prethodno liječenje, uključujući imatinib. Podaci o djelotvornosti u bolesnika s KML-om u blastičnoj krizi nisu dostupni,
- pedijatrijskih bolesnika u kroničnoj fazi KML-a s pozitivnim Philadelphia kromosomom s rezistencijom ili intolerancijom na prethodno liječenje, uključujući imatinib.



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

## 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom.

Doziranje

Liječenje treba nastaviti dokle god se uočava klinička korist ili dok ne dođe do neprihvatljive toksičnosti.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka, ne smije uzimati dodatnu, već samo sljedeću redovnu propisanu dozu lijeka.

*Doziranje za odrasle bolesnike s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom*
Preporučena doza je:
- 300 mg dva puta na dan u novodijagnosticiranih bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi,
- 400 mg dva puta na dan u bolesnika u kroničnoj ili ubrzanoj fazi KML-a s rezistencijom ili intolerancijom na prethodno liječenje.

*Doziranje za pedijatrijske bolesnike s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom*
Doziranje u pedijatrijskih bolesnika je individualizirano i temelji se na tjelesnoj površini ($mg/m^2$). Preporučena doza nilotiniba je 230 $mg/m^2$ dva puta na dan, zaokruženo na najbliži višekratnik doze od 50 mg (do maksimalne pojedinačne doze od 400 mg) (vidjeti Tablicu 1). Različite jačine Nilotinib Olpha tvrdih kapsula mogu se kombinirati da bi se postigla željena doza.

Nema iskustva s liječenjem pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine. Nema podataka u novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina, a podaci su ograničeni za pedijatrijske bolesnike s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib koji su mlađi od 6 godina.

**Tablica 1 Prikaz pedijatrijskog doziranja nilotiniba 230 $mg/m^2$ dva puta na dan**

| Tjelesna površina | Doza u mg (dva puta na dan) |
|---|---|
| Do 0,32 $m^2$ | 50 mg |
| 0,33 – 0,54 $m^2$ | 100 mg |
| 0,55 – 0,76 $m^2$ | 150 mg |
| 0,77 – 0,97 $m^2$ | 200 mg |
| 0,98 – 1,19 $m^2$ | 250 mg |
| 1,20 – 1,41 $m^2$ | 300 mg |
| 1,42 – 1,63 $m^2$ | 350 mg |
| ≥ 1,64 $m^2$ | 400 mg |

*Odrasli bolesnici s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi koji su bili liječeni nilotinibom kao prvom linijom terapije i koji su postigli održani duboki molekularni odgovor (MR4,5)*
Prekid liječenja može se razmotriti kod podobnih odraslih bolesnika s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom ($Ph^+$) u kroničnoj fazi koji su bili liječeni nilotinibom od 300 mg dvaput na dan tijekom najmanje 3 godine ako se duboki molekularni odgovor održao najmanje godinu dana neposredno prije prekida terapije. Prekid terapije nilotinibom mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s KML-om (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Kod podobnih bolesnika koji prekinu terapiju nilotinibom moraju se pratiti razine BCR-ABL transkripcija i kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom svakog mjeseca tijekom godine dana, zatim svakih 6 tjedana tijekom druge godine, a nakon toga svakih 12 tjedana. Praćenje razina BCR-ABL transkripcija mora se obaviti kvantitativnim dijagnostičkim testom validiranim za mjerenje razina molekularnog odgovora po međunarodnoj ljestvici (engl. *International Scale*, IS) s osjetljivošću



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

od najmanje MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS).

U bolesnika koji izgube MR4 odgovor (MR4=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS), ali ne i MMR (MMR=BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) tijekom faze bez liječenja, potrebno je pratiti razine BCR-ABL transkripcija svaka 2 tjedna dok se ne vrate u raspon između MR4 i MR4,5. Bolesnici koji tijekom najmanje 4 uzastopna mjerenja održe razine BCR-ABL između MMR i MR4 mogu se vratiti na početni raspored praćenja.

Bolesnici koji izgube MMR moraju ponovo započeti liječenje u roku od 4 tjedna od trenutka saznanja o gubitku remisije. Terapiju nilotinibom potrebno je ponovo započeti u dozi od 300 mg dvaput na dan ili u smanjenoj dozi od 400 mg jedanput na dan ako je bolesniku bila smanjena doza prije prekida terapije. Kod bolesnika koji ponovo započnu terapiju nilotinibom potrebno je mjesečno pratiti razine BCR-ABL transkripcija dok se ponovo ne uspostavi MMR te svakih 12 tjedana nakon toga (vidjeti dio 4.4).

*Odrasli bolesnici s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi koji su postigli održani duboki molekularni odgovor (MR4,5) na nilotinibu nakon prethodne terapije imatinibom*
Prekid liječenja može se razmotriti kod podobnih odraslih bolesnika s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom ($Ph^+$) u kroničnoj fazi koji su bili liječeni nilotinibom tijekom najmanje 3 godine ako se duboki molekularni odgovor održao najmanje godinu dana neposredno prije prekida terapije. Prekid terapije nilotinibom mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s KML-om (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Kod podobnih bolesnika koji prekinu terapiju nilotinibom moraju se pratiti razine BCR-ABL transkripcija i kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom svakog mjeseca tijekom godine dana, zatim svakih 6 tjedana tijekom druge godine, a nakon toga svakih 12 tjedana. Praćenje razina BCR-ABL transkripcija mora se obaviti kvantitativnim dijagnostičkim testom validiranim za mjerenje razina molekularnog odgovora po međunarodnoj ljestvici (IS) s osjetljivošću od najmanje MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS).

Bolesnici s potvrđenim gubitkom MR4 odgovora (MR4=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) tijekom faze bez liječenja (dva uzastopna mjerenja u razmaku od najmanje 4 tjedna koja pokazuju gubitak MR4) ili gubitkom velikog molekularnog odgovora (MMR=BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) moraju ponovo započeti liječenje u roku od 4 tjedna od trenutka saznanja o gubitku remisije. Terapiju nilotinibom potrebno je ponovno započeti u dozi od ili 300 mg ili 400 mg dvaput na dan. Kod bolesnika koji ponovo započnu terapiju nilotinibom potrebno je mjesečno pratiti razine BCR-ABL transkripcija dok se ponovo ne uspostavi prijašnji veliki molekularni odgovor ili razina MR4 te svakih 12 tjedana nakon toga (vidjeti dio 4.4).

*Prilagođavanja ili izmjene doze*
Primjena lijeka Nilotinib Olpha može se privremeno prekinuti i/ili se može smanjiti doza pri pojavi hematološke toksičnosti (neutropenija, trombocitopenija) koja nije povezana s podležećom leukemijom (vidjeti Tablicu 2).

**Tablica 2 Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije**

| | | |
|---|---|---|
| Odrasli bolesnici s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi uz primjenu 300 mg dva puta na dan i u kroničnoj fazi KML-a s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib uz primjenu 400 mg dva puta na dan | ABN* < 1,0 x $10^9$/l i/ili broj trombocita < 50 x $10^9$/l | 1. Liječenje nilotinibom se mora prekinuti i pratiti broj krvnih stanica.<br>2. Liječenje se mora nastaviti unutar 2 tjedna s prijašnjom dozom ako je ABN > 1,0 x $10^9$/l i/ili trombociti > 50 x $10^9$/l.<br>3. Ako je broj krvnih stanica i dalje nizak, može biti potrebno smanjiti dozu na 400 mg jedanput na dan. |



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

| | | |
|---|---|---|
| Odrasli bolesnici u ubrzanoj fazi KML-a s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib uz primjenu 400 mg dva puta na dan | ABN* < 0,5 x $10^9$/l i/ili broj trombocita < 10 x $10^9$/l | 1. Liječenje nilotinibom se mora prekinuti i pratiti broj krvnih stanica.<br>2. Liječenje se mora nastaviti unutar 2 tjedna s prijašnjom dozom ako je ABN > 1,0 x $10^9$/l i/ili trombociti > 20 x $10^9$/l.<br>3. Ako je broj krvnih stanica i dalje nizak, može biti potrebno smanjiti dozu na 400 mg jedanput na dan. |
| Pedijatrijski bolesnici s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi uz primjenu 230 mg/$m^2$ dva puta na dan<br>i<br>u kroničnoj fazi KML-a s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib uz primjenu 230 mg/$m^2$ dva puta na dan | ABN* < 1,0 x $10^9$/l i/ili broj trombocita < 50 x $10^9$/l | 1. Liječenje nilotinibom mora se prekinuti i pratiti broj krvnih stanica.<br>2. Liječenje se mora nastaviti unutar 2 tjedna s prijašnjom dozom ako je ABN > 1,5 x $10^9$/l i/ili trombociti > 75 x $10^9$/l.<br>3. Ako je broj krvnih stanica i dalje nizak, može biti potrebno smanjiti dozu na 230 mg/$m^2$ jedanput na dan.<br>4. Ako do nuspojave dođe nakon smanjenja doze, razmotriti trajni prekid liječenja. |

* ABN = apsolutni broj neutrofila

Ako se razvije klinički značajna umjerena ili teška nehematološka toksičnost, doziranje treba prekinuti, a bolesnike pratiti i odgovarajuće liječiti. Ako je prijašnja doza bila 300 mg dva puta na dan u odraslih novodijagnosticiranih bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi, ili 400 mg dva puta na dan u odraslih bolesnika s KML-om u kroničnoj ili ubrzanoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib, ili 230 mg/$m^2$ dva puta na dan u pedijatrijskih bolesnika, doziranje se može nastaviti u dozi od 400 mg jedanput na dan u odraslih bolesnika i 230 mg/$m^2$ jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika nakon nestanka toksičnosti. Ako je prethodna doza bila 400 mg jedanput na dan u odraslih bolesnika ili 230 mg/$m^2$ jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika, liječenje treba obustaviti. Ako je klinički primjereno, može se razmotriti ponovno povećanje doze na početnu dozu od 300 mg dva puta na dan u odraslih novodijagnosticiranih bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi ili na 400 mg dva puta na dan u odraslih bolesnika s KML-om u kroničnoj ili ubrzanoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib ili na 230 mg/$m^2$ dva puta na dan u pedijatrijskih bolesnika.

Povećanje vrijednosti serumske lipaze: kod povećanja vrijednosti serumske lipaze 3.–4. stupnja, u odraslih bolesnika dozu treba smanjiti na 400 mg jedanput na dan ili prekinuti doziranje. U pedijatrijskih bolesnika liječenje se mora prekinuti dok se događaj ne vrati na ≤ 1. stupanj. Nakon toga, ako je prijašnja doza bila 230 mg/$m^2$ dva puta na dan, liječenje se može nastaviti u dozi od 230 mg/$m^2$ jedanput na dan. Ako je prijašnja doza bila 230 mg/$m^2$ jedanput na dan, liječenje treba trajno obustaviti. Razine serumske lipaze treba mjeriti jednom mjesečno ili kad je klinički indicirano (vidjeti dio 4.4).

Povećanje vrijednosti bilirubina i jetrenih transaminaza: kod povećanja vrijednosti bilirubina i jetrenih transaminaza 3.–4. stupnja u odraslih bolesnika, dozu treba smanjiti na 400 mg jedanput na dan ili prekinuti doziranje. Kod povećanja vrijednosti bilirubina ≥ 2. stupnja ili povećanja vrijednosti jetrenih transaminaza ≥ 3. stupnja u pedijatrijskih bolesnika liječenje se mora prekinuti dok se razine ne vrate do ≤ 1. stupnja. Nakon toga, ako je prijašnja doza bila 230 mg/$m^2$ dva puta na dan, liječenje se može nastaviti u dozi od 230 mg/$m^2$ jedanput na dan. Ako je prijašnja doza bila 230 mg/$m^2$ jedanput na dan, a oporavak do ≤ 1. stupnja traje duže od 28 dana, liječenje treba trajno obustaviti. Razine bilirubina i jetrenih transaminaza treba mjeriti jednom mjesečno ili kad je klinički indicirano.

*Posebne populacije*

*Starije osobe*

Približno 12 % ispitanika faze III ispitivanja u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi te približno 30 % ispitanika faze II ispitivanja u bolesnika s KML-om u kroničnoj i



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

ubrzanoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib je bilo u dobi od 65 godina ili više. Sigurnost i djelotvornost u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u usporedbi s odraslima u dobi od 18 do 65 godina nije se značajno razlikovala.

*Oštećenje bubrega*
Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.
Budući da se nilotinib i njegovi metaboliti ne izlučuju putem bubrega, ne očekuje se pad ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oštećenjem bubrega.

*Oštećenje jetre*
Oštećenje jetre ima umjeren učinak na farmakokinetiku nilotiniba. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetre. Međutim potreban je oprez pri liječenju bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4).

*Srčani poremećaji*
Bolesnici s nekontroliranim ili značajnim srčanim poremećajima (kao što je nedavni infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, nestabilna angina ili klinički značajna bradikardija) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Potreban je oprez u bolesnika s relevantnim srčanim poremećajima (vidjeti dio 4.4).

Uz liječenje nilotinibom zabilježene su povišene razine ukupnog kolesterola u serumu (vidjeti dio 4.4). Potrebno je odrediti profil lipida prije početka liječenja nilotinibom, procijeniti ga u 3. i 6. mjesecu nakon početka terapije te najmanje jedanput godišnje tijekom kronične terapije.

Uz liječenje nilotinibom zabilježene su povišene razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4). Potrebno je ocijeniti razine glukoze u krvi prije početka liječenja nilotinibom te ih pratiti tijekom liječenja.

*Pedijatrijska populacija*
Sigurnost i djelotvornost Nilotinib Olpha ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi u dobi od 2 do manje od 18 godina (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Nema iskustva u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine ili u pedijatrijskih bolesnika s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom u ubrzanoj fazi ili blastičnoj krizi. Nema podataka u novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina, a podaci su ograničeni za pedijatrijske bolesnike mlađe od 6 godina s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib.

Način primjene

Lijek Nilotinib Olpha treba uzimati dva puta na dan u razmaku od približno 12 sati i ne smije se uzimati s hranom. Tvrde kapsule se trebaju uzimati s vodom i progutati cijele. Hrana se ne smije uzimati 2 sata prije uzimanja doze te se ne smije uzimati najmanje jedan sat nakon uzimanja doze.

Kod bolesnika s poteškoćama pri gutanju, uključujući pedijatrijske bolesnike koji ne mogu progutati tvrde kapsule, treba koristiti druge lijekove koji sadrže nilotinib umjesto tvrdih kapsula Nilotinib Olpha.

## 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

Liječenje nilotinibom je povezano s trombocitopenijom, neutropenijom i anemijom (Opći kriteriji toksičnosti 3. i 4. stupnja Nacionalnog instituta za rak - *National Cancer Institute*). Učestalost pojavljivanja je veća u bolesnika s KML-om s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib, posebno u bolesnika s KML-om u ubrzanoj fazi. Kompletnu krvnu sliku treba kontrolirati svaka dva tjedna

HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

tijekom prva 2 mjeseca te zatim jednom mjesečno ili kada je klinički indicirano. Mijelosupresija je u pravilu reverzibilna i najčešće se može riješiti privremenim prestankom primjene ili smanjenjem doze lijeka Nilotinib Olpha (vidjeti dio 4.2).

Produženje QT intervala

Pokazalo se da nilotinib, ovisno o koncentraciji, produžava repolarizaciju srčanih klijetki što se očituje produženim QT intervalom na standardnom EKG-u u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika.

U ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi koji su primali 300 mg nilotiniba dva puta na dan, promjena srednjeg prosječnog vremena QTcF intervala u stanju dinamičke ravnoteže bila je 6 msek u odnosu na početnu vrijednost. Niti jedan bolesnik nije imao QTcF > 480 msek. Nisu zapažene epizode torsade de pointes.

U ispitivanju faze II u bolesnika s KML-om u kroničnoj i ubrzanoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib, a koji su primali 400 mg nilotiniba dva puta na dan, promjene u srednjem prosječnom vremenu QTcF intervala u stanju dinamičke ravnoteže bile su 5, odnosno 8 msek u odnosu na početne vrijednosti. QTcF od > 500 msek opažen je u < 1 % ovih bolesnika. Nisu zapažene epizode torsade de pointes u kliničkim ispitivanjima.

U ispitivanju zdravih dobrovoljaca u kojih je izloženost bila usporediva s izloženošću u bolesnika, vremenski uprosječena srednja vrijednost placebo-oduzete QTcF promjene u odnosu na početnu vrijednost bio je 7 msek (CI ± 4 msek). Niti jedan ispitanik nije imao QTcF > 450 msek. Osim toga, nisu bile zamijećene klinički značajne aritmije tijekom trajanja ispitivanja. Osobito nisu zapažene epizode torsade de pointes (prolazne ili trajne).

Značajno produženje QT intervala može se pojaviti ako se nilotinib primjenjuje na neodgovarajući način zajedno sa snažnim CYP3A4 inhibitorima i/ili lijekovima za koje se zna da produžuju QT interval i/ili s hranom (vidjeti dio 4.5). Hipokalijemija i hipomagnezijemija mogu također pojačati ovaj učinak. Produženje QT intervala može povećati rizik od smrtnog ishoda.

Nilotinib Olpha se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s produženim QT intervalom ili sa značajnim rizikom od njegova razvoja, kao što su oni:
- s prirođenim sindromom produženog QT intervala.
- s nekontroliranim ili ozbiljnim srčanim bolestima, uključujući nedavni infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, nestabilnu anginu ili klinički značajnu bradikardiju.
- koji uzimaju antiaritmike ili druge tvari koje dovode do produženja QT intervala.

Savjetuje se pažljivo praćenje utjecaja na QT interval te se preporučuje učiniti bazični EKG prije početka liječenja nilotinibom, kao i kada je klinički indicirano. Hipokalijemija ili hipomagnezijemija moraju se korigirati prije primjene lijeka Nilotinib Olpha i trebaju se periodički pratiti tijekom liječenja.

Iznenadna smrt

Rijetki slučajevi (0,1 do 1 %) iznenadnih smrti bili su prijavljeni u bolesnika s KML-om u kroničnoj ili ubrzanoj fazi u kojih se razvila rezistencija ili intolerancija na imatinib koji su u povijesti bolesti imali srčanu bolest ili značajne srčane čimbenike rizika. Često se radilo o bolesnicima koji su uz osnovnu malignu bolest imali značajan komorbiditet te konkomitantnu terapiju. Jedan od mogućih uzroka iznenadne smrti su i smetnje repolarizacije ventrikula. U ispitivanju faze III u novodijagnosticiranih bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi nisu bili prijavljeni slučajevi iznenadne smrti.

Zadržavanje tekućine i edem

Teški oblici zadržavanja tekućine povezani s primjenom lijeka kao što su pleuralni izljev, plućni edem i perikardijalni izljev bili su manje često (0,1 do 1 %) uočeni u ispitivanju faze III na bolesnicima s



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

novodijagnosticiranim KML-om. Slični su događaji bili uočeni u izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet. Neočekivani, brzi porast tjelesne težine treba pažljivo istražiti. Ako se pojave znakovi teškog oblika zadržavanja tekućine tijekom liječenja nilotinibom, potrebno je ocijeniti etiologiju i bolesnike liječiti sukladno tome (vidjeti dio 4.2 za upute o zbrinjavanju nehematoloških toksičnosti).

Kardiovaskularni događaji

Kardiovaskularni događaji bili su zabilježeni u randomiziranom ispitivanju faze III na bolesnicima s novodijagnosticiranim KML-om i uočeni u izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet. U ovom kliničkom ispitivanju s medijanom vremena na terapiji od 68,5 mjeseci, kardiovaskularni događaji 3.-4. stupnja uključivali su okluzivnu bolest perifernih arterija (1,4 % uz 300 mg i 1,1 % uz 400 mg nilotiniba dvaput na dan), ishemijsku bolest srca (2,2 % uz 300 mg i 6,1 % uz 400 mg nilotiniba dvaput na dan) te ishemijske cerebrovaskularne događaje (1,1 % uz 300 mg i 2,2 % uz 400 mg nilotiniba dvaput na dan). Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako primijete akutne znakove ili simptome kardiovaskularnih događaja. Potrebno je ocijeniti kardiovaskularni status bolesnika i pratiti čimbenike kardiovaskularnog rizika te ih aktivno zbrinjavati tijekom terapije nilotinibom u skladu sa standardnim smjernicama. Za zbrinjavanje čimbenika kardiovaskularnog rizika treba propisati odgovarajuću terapiju (vidjeti dio 4.2 za upute o zbrinjavanju nehematoloških toksičnosti).

Ponovna aktivacija hepatitisa B

U bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda.

Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja nilotinibom. Prije početka liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) te za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tijekom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje hepatitisa B. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje nilotinibom potrebno je pozorno nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

Posebno praćenje odraslih bolesnika s $Ph^+$ KML-om u kroničnoj fazi koji su postigli održani duboki molekularni odgovor

*Ispunjavanje uvjeta za prekid liječenja*
Podobni bolesnici za koje je potvrđeno da eksprimiraju tipične BCR-ABL transkripcije, e13a2/b2a2 ili e14a2/b3a2, mogu se uzeti u obzir za prekid liječenja. Bolesnici moraju imati tipične BCR-ABL transkripcije kako bi bila moguća kvantifikacija BCR-ABL, ocjenjivanje dubine molekularnog odgovora i utvrđivanje mogućeg gubitka molekularne remisije nakon prekida liječenja nilotinibom.

*Praćenje bolesnika koji su prekinuli terapiju*
Učestalo praćenje razina BCR-ABL transkripcija u bolesnika podobnih za prekid liječenja mora se obaviti kvantitativnim dijagnostičkim testom validiranim za mjerenje razina molekularnog odgovora s osjetljivošću od najmanje MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS). Razine BCR-ABL transkripcija moraju se ocijeniti prije i za vrijeme prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Gubitak velikog molekularnog odgovora (MMR=BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) u bolesnika s KML-om koji su primali nilotinib kao prvu ili drugu liniju terapije ili potvrđeni gubitak MR4 (dva uzastopna mjerenja u razmaku od najmanje 4 tjedna koja pokazuju gubitak MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS)) u bolesnika s KML-om koji su primali nilotinib kao drugu liniju terapije potaknut će ponovno započinjanje liječenja u roku od 4 tjedna od trenutka saznanja o gubitku remisije. Tijekom faze bez liječenja može se dogoditi molekularni relaps, a podaci o dugoročnom ishodu još nisu dostupni. Stoga je presudno obavljati učestalo praćenje razina BCR-ABL transkripcija i kompletne krvne slike s diferencijalnom krvnom slikom kako bi se otkrio mogući gubitak remisije (vidjeti



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

dio 4.2). U bolesnika koji nisu postigli MMR tri mjeseca nakon ponovnog započinjanja liječenja potrebno je obaviti testiranje na mutaciju kinazne domene BCR-ABL.

Laboratorijske pretrage i praćenje

*Lipidi u krvi*
U ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om 1,1 % bolesnika liječenih s 400 mg nilotiniba dva puta na dan imalo je povišenja ukupnog kolesterola 3.- 4. stupnja; međutim, povišenja 3.- 4. stupnja nisu bila zabilježena u skupini koja je primala dozu od 300 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se odrediti profil lipida prije početka liječenja nilotinibom, procijeniti ga u 3. i 6. mjesecu nakon početka terapije te najmanje jedanput godišnje tijekom kronične terapije (vidjeti dio 4.2). Ako je potreban inhibitor HMG-CoA reduktaze (lijek za snižavanje lipida), vidjeti dio 4.5 prije početka liječenja budući da se određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze također metaboliziraju putem CYP3A4.

*Glukoza u krvi*
U ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om 6,9 % bolesnika liječenih s 400 mg nilotiniba dva puta na dan, odnosno 7,2 % bolesnika liječenih s 300 mg nilotiniba dva puta na dan imalo je povišenja glukoze u krvi 3.- 4. stupnja. Preporučuje se ocijeniti razine glukoze u krvi prije početka liječenja lijeka Nilotinib Olpha te ih pratiti tijekom liječenja, prema kliničkoj indikaciji (vidjeti dio 4.2). Ako nalazi pretraga opravdavaju terapiju, liječnici trebaju slijediti svoje lokalne standarde prakse i smjernice za liječenje.

Interakcije s drugim lijekovima

Treba izbjegavati primjenu lijeka Nilotinib Olpha sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (kao što su između ostalih ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, ritonavir). Ako je potrebno liječenje bilo kojim od ovih lijekova, preporučuje se prekinuti primjenu nilotiniba ako je moguće (vidjeti dio 4.5). Ako se ne može privremeno prekinuti liječenje, potrebno je pažljivo pratiti svakog pojedinog bolesnika zbog mogućeg produženja QT intervala (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.2).

Istodobna primjena nilotiniba s lijekovima koji snažno induciraju CYP3A4 (npr. fenitoin, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital i gospina trava) može smanjiti izloženost nilotinibu do klinički značajnih razmjera. Radi toga u bolesnika koji primaju nilotinib treba primijeniti drugi lijek s manjim potencijalom indukcije CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Učinak hrane

Bioraspoloživost nilotiniba povećava se uzimanjem hrane. Nilotinib Olpha se ne smije uzimati zajedno s hranom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5), nego 2 sata nakon obroka. Hranu ne treba uzimati najmanje jedan sat nakon uzimanja doze. Treba izbjegavati sok od grejpa i drugu hranu za koju se zna da inhibira CYP3A4. Kod bolesnika s poteškoćama pri gutanju, uključujući pedijatrijske bolesnike koji ne mogu progutati tvrde kapsule, treba koristiti druge lijekove koji sadrže nilotinib umjesto tvrdih kapsula Nilotinib Olpha.

Oštećenje jetre

Oštećenje jetre ima skroman učinak na farmakokinetiku nilotiniba. Jednokratno primijenjena doza od 200 mg nilotiniba dovela je do povećanja AUC-a od 35 % u ispitanika s blagim, 35 % u ispitanika s umjerenim i 19 % u ispitanika s teškim oštećenjem jetre u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Predviđeni Cmax nilotiniba u stanju dinamičke ravnoteže pokazao je povećanje od 29 %, 18 %, odnosno 22 %. Bolesnici s vrijednostima alanin transaminaze (ALT) i/ili aspartat transaminaze (AST) > 2,5 (ili > 5 ako je povezano s bolešću) i/ili ukupnog bilirubina > 1,5 puta većim od gornje granice referentnog raspona bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Metabolizam nilotiniba većim se dijelom odvija preko jetre. Bolesnici s oštećenjem jetre mogu, stoga, biti jače izloženi djelovanju nilotiniba te je pri njihovom liječenju potreban oprez (vidjeti dio 4.2).



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

Serumska lipaza

Opaženo je povećanje vrijednosti serumske lipaze. Oprez je potreban u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi. U slučaju kada su povišenja serumske lipaze praćena abdominalnim simptomima, terapiju nilotiniba treba prekinuti i napraviti odgovarajuće pretrage kako bi se isključio pankreatitis.

Potpuna gastrektomija

Bioraspoloživost nilotiniba mogla bi biti smanjena u bolesnika s potpunom gastrektomijom (vidjeti dio 5.2). Potrebno je razmotriti češće praćenje ovih bolesnika.

Sindrom lize tumora

Zbog mogućeg nastanka sindroma lize tumora preporučuje se korekcija klinički značajne dehidracije i liječenje visokih razina mokraćne kiseline prije početka liječenja nilotinibom (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Laboratorijske abnormalnosti blagih do umjerenih prolaznih povećanja vrijednosti aminotransferaza i ukupnog bilirubina opažene su u djece s većom učestalošću nego u odraslih, ukazujući na povišeni rizik hepatotoksičnosti u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti jetrenu funkciju (razine bilirubina i jetrenih transaminaza) svaki mjesec ili prema kliničkim indikacijama. Povećanja vrijednosti bilirubina i jetrenih transaminaza treba zbrinjavati privremenim ukidanjem nilotiniba, smanjenjem doze i/ili obustavom primjene nilotiniba (vidjeti dio 4.2). U ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s KML-om, u bolesnika liječenih nilotinibom bio je zabilježen zastoj u rastu (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se pažljivo praćenje rasta u pedijatrijskih bolesnika koji se liječe nilotinibom.

Pomoćne tvari sa poznatim učinkom:

Laktoza

Nilotinib Olpha tvrde kapsule, sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tartrazin – FD&C Yellow 5 (E102)

Nilotinib Olpha 200 mg tvrde kapsule, sadrže bojilo, tartazin – FD&C Yellow 5 (E102), koji može uzrokovati alergijsku reakciju.

Allura red AC – FD&C Red 40 (E129)

Nilotinib Olpha 150 mg tvrde kapsule, sadrže bojilo, Allura red AC – FD&C Red 40 (E129), koji može uzrokovati alergijsku reakciju.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nilotinib Olpha se može primijeniti u kombinaciji s hematopoetskim faktorima rasta kao što su eritropoetin ili faktor stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF) ako je klinički indicirano. Može se primijeniti s hidroksiurejom ili anagrelidom ako je klinički indicirano.

Nilotinib se pretežno metabolizira u jetri pri čemu se očekuje da CYP3A4 daje glavni doprinos oksidativnom metabolizmu. Nilotinib je također supstrat za P-glikoprotein (P-gp), efluks pumpu za mnoge lijekove. Radi toga, na apsorpciju i posljedičnu eliminaciju sistemski apsorbiranog nilotiniba mogu utjecati tvari koje djeluju na CYP3A4 i/ili P-gp.



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

Tvari koje mogu povećati koncentraciju nilotiniba u serumu

Istodobna primjena nilotiniba s imatinibom (supstrat i moderator P-gp i CYP3A4) imala je blagi inhibitorni učinak na CYP3A4 i/ili P-gp. AUC imatiniba je bio povećan za 18 % do 39 %, a AUC nilotiniba je bio povećan za 18 % do 40 %. Nije vjerojatno da su ove promjene klinički značajne.

Izloženost nilotinibu u zdravih ispitanika bila je 3 puta veća pri istodobnoj primjeni snažnog inhibitora CYP3A4 ketokonazola. Istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP3A4 uključujući ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, klaritromicin i telitromicin se treba izbjegavati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Povećana izloženost nilotinibu može se također očekivati s umjerenim inhibitorima CYP3A4. Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu lijekova koji ne inhibiraju CYP3A4 ili ga minimalno inhibiraju.

Tvari koje mogu smanjiti koncentraciju nilotiniba u serumu

Rifampicin, snažni induktor CYP3A4, snižava Cmax nilotiniba za 64 % i umanjuje AUC nilotiniba za 80 %. Rifampicin i nilotinib se ne smiju istodobno koristiti.

Istodobna primjena drugih lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i gospina trava) vjerojatno će smanjiti izloženost nilotinibu do klinički značajnih razmjera. U bolesnika u kojih je indicirana primjena induktora CYP3A4 treba primijeniti druge lijekove koji imaju manji potencijal indukcije enzima.

Topljivost nilotiniba ovisna je o pH, uz nižu topljivost pri višem pH. U zdravih ispitanika koji su primali esomeprazol u dozi od 40 mg jedanput na dan tijekom 5 dana, želučani pH je bio značajno povećan, ali je apsorpcija nilotiniba bila umjereno snižena (27 % sniženje u Cmax i 34 % sniženje AUC0-∞). Nilotinib se može istodobno koristiti s esomeprazolom ili drugim inhibitorima protonske pumpe ako je potrebno.

U ispitivanju provedenom na zdravim ispitanicima nije opažena značajna promjena u farmakokinetici nilotiniba prilikom primjene jednokratne doze od 400 mg nilotiniba 10 sati nakon i 2 sata prije primjene famotidina. Stoga, kada je potrebna istodobna terapija blokatorima H2 receptora, primjena je moguća oko 10 sati prije i oko 2 sata nakon uzimanja doze lijeka Nilotinib Olpha.

U istome, prethodno spomenutome ispitivanju primjena antacida (aluminij hidroksid/magnezij hidroksid/simetikon) 2 sata prije ili poslije jednokratne doze od 400 mg nilotiniba također nije promijenila farmakokinetiku nilotiniba. Stoga se, ako je potrebno, antacid može primijeniti oko 2 sata prije ili oko 2 sata nakon doze lijeka Nilotinib Olpha.

Tvari čije bi koncentracije u serumu nilotinib mogao promijeniti

*In vitro* je nilotinib relativno snažan inhibitor CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i UGT1A1, uz najnižu Ki vrijednost za CYP2C9 (Ki=0,13 mikroM).

Ispitivanje jednokratne doze interakcije lijekova u zdravih dobrovoljaca s 25 mg varfarina, osjetljivog CYP2C9 supstrata, i 800 mg nilotiniba nije dovelo do promjena farmakokinetičkih parametara varfarina ili farmakodinamike varfarina mjerene kao protrombinsko vrijeme (PV) i međunarodni normalizirani omjer (INR – engl. *international normalised ratio*). Nema podataka u stanju dinamičke ravnoteže. Ovo ispitivanje ukazuje da je značajna interakcija između nilotiniba i varfarina manje vjerojatna do doze od 25 mg varfarina. Zbog nedostatka podataka u stanju dinamičke ravnoteže, preporučuje se nadzor farmakodinamičkih parametara varfarina (INR ili PV) nakon početka terapije nilotinibom (najmanje tijekom prva 2 tjedna).

U bolesnika s KML-om, nilotinib primijenjen u dozi od 400 mg dvaput na dan tijekom 12 dana povećao je sistemsku izloženost (AUC i Cmax) peroralnom midazolamu (supstratu CYP3A4) 2,6 puta, odnosno 2,0 puta. Nilotinib je umjereni CYP3A4 inhibitor. Kao rezultat toga, sistemska izloženost drugim lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. određeni inhibitori



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

HMG-CoA reduktaze) može biti povećana kada se primjenjuju istodobno s nilotinibom. Moglo bi biti potrebno odgovarajuće praćenje i prilagođavanje doze lijekova koji su supstrati CYP3A4 i imaju uzak terapijski indeks (uključujući, između ostalih, alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, sirolimus i takrolimus) kada se primjenjuju istodobno s nilotinibom.

Kombinacija nilotiniba s tim statinima koji se uglavnom eliminiraju pomoću CYP3A4, može povećati mogućnost pojavljivanja statinom inducirane miopatije, uključujući rabdomiolizu.

Antiaritmici i druge tvari koje mogu produžiti QT interval

Nilotinib se treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju ili mogu razviti produženi QT interval, uključujući one bolesnike koji uzimaju antiaritmike, kao što su amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin i sotalol ili ostale lijekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala, kao što su klorokin, halofantrin, klaritromicin, haloperidol, metadon i moksifloksacin (vidjeti dio 4.4).

Interakcije s hranom

Hrana može povećati apsorpciju i bioraspoloživost nilotiniba, čime se postiže viša koncentracija u serumu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2). Potrebno je izbjegavati sok od grejpa i drugu hranu za koju se zna da inhibira CYP3A4.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja nilotinibom i do dva tjedna nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni nilotiniba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nilotinib Olpha se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje nilotinibom. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnica se mora obavijestiti o mogućem riziku za fetus.

Ako žena liječena nilotinibom razmatra trudnoću, može se uzeti u obzir prekid liječenja temeljem kriterija koji trebaju biti ispunjeni za prekid liječenja kako je opisano u dijelovima 4.2 i 4.4. Postoje ograničeni podaci o trudnoćama u bolesnica tijekom pokušaja ostvarivanja remisije bez liječenja (engl. *treatment-free remission*, TFR). Ako je planirana trudnoća tijekom TFR faze, bolesnica se mora obavijestiti o mogućoj potrebi za ponovnim započinjanjem liječenja nilotinibom tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nilotinib u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazali su da se nilotinib izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). S obzirom da se ne može isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad, žene ne smiju dojiti tijekom liječenja lijeka Nilotinib Olpha i tijekom 2 tjedna nakon posljednje doze.

Plodnost

Ispitivanja u životinja nisu pokazala učinak na plodnost muških i ženskih štakora (vidjeti dio 5.3).



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nilotinib Olpha ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, preporučuje se da bolesnici s omaglicom, umorom, poremećajima vida ili drugim nuspojavama koje mogu utjecati na sposobnost sigurnog upravljanja vozilom ili rada sa strojevima prestanu s tim aktivnostima sve dok traju nuspojave (vidjeti dio 4.8).

## 4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil se temelji na skupnim podacima od 3422 bolesnika liječenih lijekom Nilotinib Olpha u 13 kliničkih ispitivanja u odobrenim indikacijama: odrasli i pedijatrijski bolesnici s novodijagnosticiranom kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi (5 kliničkih ispitivanja s 2414 bolesnika), odrasli bolesnici u kroničnoj fazi i ubrzanoj fazi KML-a s pozitivnim Philadelphia kromosomom s rezistencijom ili intolerancijom na prethodno liječenje, uključujući imatinib (6 kliničkih ispitivanja s 939 bolesnika) i pedijatrijski bolesnici u kroničnoj fazi KML-a s pozitivnim Philadelphia kromosomom s rezistencijom na prethodno liječenje ili nepodnošenjem prethodnog liječenja, uključujući imatinib (2 klinička ispitivanja sa 69 bolesnika). Ovi skupni podaci predstavljaju 9039,34 bolesnik-godina izloženosti. Sigurnosni profil nilotiniba je konzistentan među indikacijama.

Najčešće nuspojave (incidencija ≥ 15 %) iz skupnih podataka ispitivanja sigurnosti su bile: osip (26,4 %), infekcija gornjeg dišnog sustava (uključujući faringitis, nazofaringitis, rinitis) (24,8 %), glavobolja (21,9 %), hiperbilirubinemija (uključujući povišenje bilirubina u krvi) (18,6 %), artralgija (15,8 %), umor (15,4 %), mučnina (16,8 %), pruritus (16,7 %) i trombocitopenija (16,4 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i izvješća dobivenih nakon stavljanja lijeka u promet (Tablica 3) su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 3 Nuspojave**

| | |
|---|---|
| **Infekcije i infestacije** | |
| Vrlo često: | Infekcija gornjeg dišnog sustava (uključujući faringitis, nazofaringitis, rinitis) |
| Često: | Folikulitis, bronhitis, kandidijaza (uključujući oralnu kandidijazu), pneumonija, gastroenteritis, infekcija mokraćnog sustava |
| Manje često: | Infekcija s virusom herpesa, analni apsces, kandidijaza (infekcija kandidom), furunkul, sepsa, supkutani apsces, tinea pedis |
| Rijetko: | Ponovna aktivacija hepatitisa B |
| **Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)** | |
| Manje često: | Kožni papilom |
| Rijetko: | Oralni papilom, paraproteinemija |
| **Poremećaji krvi i limfnog sustava** | |
| Vrlo često: | Anemija, trombocitopenija |
| Često: | Leukopenija, leukocitoza, neutropenija, trombocitemija |
| Manje često: | Eozinofilija, febrilna neutropenija, limfopenija, pancitopenija |
| **Poremećaji imunološkog sustava** | |
| Manje često: | Preosjetljivost |
| **Endokrini poremećaji** | |
| Vrlo često: | Usporenje rasta |
| Često: | Hipotireoza |



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

| | |
|---|---|
| Manje često: | Hipertireoza |
| Rijetko: | Sekundarni hiperparatireoidizam, tireoiditis |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** | |
| Često: | Neravnoteža elektrolita (uključujući hipomagnezijemiju, hiperkalijemiju, hipokalijemiju, hiponatrijemiju, hipokalcijemiju, hiperkalcijemiju, hiperfosfatemiju), dijabetes mellitus, hiperglikemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, smanjen apetit, giht, hiperuricemija, hipofosfatemija (uključujući sniženje fosfora u krvi) |
| Manje često: | Dehidracija, povećan apetit, dislipidemija, hipoglikemija |
| Rijetko: | Poremećaj apetita, sindrom lize tumora |
| **Psihijatrijski poremećaji** | |
| Često: | Depresija, nesanica, anksioznost |
| Manje često: | Amnezija, konfuzno stanje, dezorijentiranost |
| Rijetko: | Disforija |
| **Poremećaji živčanog sustava** | |
| Vrlo često: | Glavobolja |
| Često: | Omaglica, hipoestezija, parestezija, migrena |
| Manje često: | Cerebrovaskularni inzult, intrakranijalno/cerebralno krvarenje, ishemijski moždani udar, prolazni ishemijski napadaj, cerebralni infarkt, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), tremor, poremećaj pažnje, hiperestezija, disestezija, letargija, periferna neuropatija, sindrom nemirnih nogu, paraliza lica |
| Rijetko: | Stenoza bazilarne arterije, edem mozga, upala očnog živca |
| **Poremećaji oka** | |
| Često: | Konjunktivitis, suho oko (uključujući kseroftalmiju), iritacija oka, hiperemija (bjeloočnice, konjunktive, oka), zamagljen vid |
| Manje često: | Oštećenje vida, krvarenje konjunktive, smanjena vidna oštrina, edem kapka, blefaritis, fotopsija, alergijski konjunktivitis, diplopija, krvarenje u oku, bol u oku, svrbež oka, oticanje oka, bolest površine oka, periorbitalni edem, fotofobija |
| Rijetko: | Korioretinopatija, edem papile |
| **Poremećaji uha i labirinta** | |
| Često: | Vrtoglavica, bol u uhu, tinitus |
| Manje često: | Oslabljen sluh (hipoakuzija) |
| **Srčani poremećaji** | |
| Često: | Angina pektoris, aritmija (uključujući atrioventrikularni blok, treperenje srca, ventrikularne ekstrasistole, tahikardiju, fibrilaciju atrija, bradikardiju), palpitacije, produžen QT interval u elektrokardiogramu, bolest koronarnih arterija |
| Manje često: | Infarkt miokarda, šum na srcu, perikardijalni izljev, zatajenje srca, dijastolična disfunkcija, blok lijeve grane snopa, perikarditis |
| Rijetko: | Cijanoza, smanjenje ejekcijske frakcije |
| Nepoznato: | Disfunkcija ventrikula |
| **Krvožilni poremećaji** | |
| Često: | Hipertenzija, navale crvenila, okluzivna bolest perifernih arterija |
| Manje često: | Hipertenzivna kriza, intermitentna klaudikacija, stenoza periferne arterije, hematom, arterioskleroza, hipotenzija, tromboza |
| Rijetko: | Hemoragijski šok |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** | |
| Vrlo često: | Kašalj |
| Često: | Dispneja, dispneja u naporu, epistaksa, bol u usnoj šupljini i ždrijelu |
| Manje često: | Edem pluća, pleuralni izljev, intersticijska plućna bolest, pleuralna bol, pleuritis, iritacija grla, disfonija, plućna hipertenzija, piskanje pri disanju |
| Rijetko: | Bol u ždrijelu i grkljanu |
| **Poremećaji probavnog sustava** | |
| Vrlo često: | Mučnina, bol u gornjem dijelu abdomena, konstipacija, proljev, povraćanje |



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

| | |
|---|---|
| Često: | Pankreatitis, nelagoda u abdomenu, distenzija abdomena, flatulencija, bol u abdomenu, dispepsija, gastritis, gastroezofagealni refluks, hemoroidi, stomatitis |
| Manje često: | Krvarenje u probavnom sustavu, melena, ulceracije u ustima, bol u jednjaku, suha usta, osjetljivost zuba (hiperestezija zuba), disgeuzija, enterokolitis, želučani ulkus, gingivitis, hijatalna hernija, rektalno krvarenje |
| Rijetko: | Perforacija ulkusa probavnog sustava, hematemeza, ulkus jednjaka, ulcerozna upala jednjaka, retroperitonealno krvarenje, subileus |
| **Poremećaji jetre i žuči** | |
| Vrlo često: | Hiperbilirubinemija (uključujući povišenje bilirubina u krvi) |
| Često: | Poremećaj funkcije jetre |
| Manje često: | Hepatotoksičnost, toksični hepatitis, žutica, kolestaza, hepatomegalija |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | |
| Vrlo često: | Osip, pruritus, alopecija |
| Često: | Noćno znojenje, ekcem, urtikarija, hiperhidroza, kontuzija, akne, dermatitis (uključujući alergijski, eksfolijativni i akneiformni), suha koža, eritem |
| Manje često: | Eksfolijativni osip, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, kožna bol, ekhimoza, oticanje lica, mjehurići, kožne ciste, nodozni eritem, hiperkeratoza, petehije, fotoosjetljivost, psorijaza, promjena boje kože, eksfolijacija kože, hiperpigmentacija kože, hipertrofija kože, ulkus kože |
| Rijetko: | Multiformni eritem, palmarnoplantarni eritrodisestezijski sindrom, hiperplazija žlijezda lojnica, atrofija kože |
| **Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva** | |
| Vrlo često: | Mialgija, artralgija, bol u leđima, bol u udovima |
| Često: | Mišićno koštana bol u prsištu, mišićno koštana bol, bol u vratu, slabost mišića, mišićni spazam, bol u kostima |
| Manje često: | Mišićno koštana ukočenost, oticanje zglobova, artritis, bol u slabinama |
| **Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava** | |
| Često: | Polakizurija, dizurija |
| Manje često: | Pojačan nagon na mokrenje, nokturija, kromaturija, hematurija, zatajenje bubrega, urinarna inkontinencija |
| **Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki** | |
| Često: | Erektilna disfunkcija, menoragija |
| Manje često: | Bol u dojkama, ginekomastija, oticanje bradavica |
| Rijetko: | Induracija dojki |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** | |
| Vrlo često: | Umor, vrućica |
| Često: | Bol u prsištu (uključujući nekardiološku bol u prsištu), bol, nelagoda u prsištu, malaksalost, astenija i periferni edem, zimica, bolest nalik gripi |
| Manje često: | Edem lica, gravitacijski edem, osjećaj promjene tjelesne temperature (uključujući osjećaj vrućine i osjećaj hladnoće), lokalizirani edem |
| Rijetko: | Iznenadna smrt |
| **Pretrage** | |
| Vrlo često: | Povišenje alanin aminotransferaze, povišenje lipaze |
| Često: | Sniženje hemoglobina, povišenje amilaza u krvi, povišenje aspartat aminotransferaze, povišenje alkalne fosfataze u krvi, povišenje gama glutamiltransferaze, povišenje kreatinin fosfokinaze u krvi, pad tjelesne težine, porast tjelesne težine, povišenje kreatinina, povišenje ukupnog kolesterola |
| Manje često: | Povišenje laktat dehidrogenaze u krvi, povišenje ureje u krvi, povišenje nekonjugiranog bilirubina u krvi, povišenje paratireoidnog hormona u krvi, povišenje triglicerida u krvi, sniženje globulina, povišenje lipoproteinskog kolesterola (uključujući onaj niske i visoke gustoće), povišenje troponina |
| Rijetko: | Sniženje glukoze u krvi, sniženje inzulina u krvi, povišenje inzulina u krvi, sniženje C-peptida inzulina |

Napomena: Nisu sve nuspojave zabilježene u pedijatrijskim ispitivanjima.



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

Opis odabranih nuspojava

*Iznenadna smrt*
Rijetki slučajevi (0,1 do 1 %) iznenadne smrti bili su prijavljeni u kliničkim ispitivanjima s lijekom Nilotinib Olpha i/ili u programima milosrdne primjene lijeka u bolesnika s KML-om u kroničnoj ili ubrzanoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib, a koji su u anamnezi imali srčanu bolest ili značajne srčane čimbenike rizika (vidjeti dio 4.4).

*Ponovna aktivacija hepatitisa B*
Ponovna aktivacija hepatitisa B zabilježena je u vezi s inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost nilotiniba u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do < 18 godina) s KML-om s pozitivnim Philadelphia kromosomom u kroničnoj fazi (n=58) istraživana je u jednom glavnom ispitivanju tijekom razdoblja od 60 mjeseci (vidjeti dio 5.1). U pedijatrijskih bolesnika učestalost, vrsta i težina opaženih nuspojava uglavnom su bile u skladu s onima opaženima kod odraslih, uz iznimku hiperbilirubinemije/povišenja bilirubina u krvi (3./4. stupnja: 10,3 %) i povećane vrijednosti transaminaza (AST 3./4. stupnja: 1,7 %, ALT 3./4. stupnja: 12,1 %) koje su bile zabilježene s većom učestalošću nego kod odraslih bolesnika. Potrebno je pratiti razine bilirubina i jetrene transaminaze tijekom liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

*Zastoj u rastu u pedijatrijskoj populaciji*
U ispitivanju provedenom u pedijatrijskoj populaciji s KML-om, s medijanom izloženosti od 51,9 mjeseci u novodijagnosticiranih bolesnika i 59,9 mjeseci u bolesnika rezistentnih na imatinib/dasatinib ili bolesnika intolerantnih na imatinib s $Ph^+$ KML-om u kroničnoj fazi, usporavanje rasta (veće od barem dvije glavne percentilne linije od početne vrijednosti) uočeno je u osam bolesnika: u pet (8,6 %) bilo je veće od dvije glavne percentilne linije od početne vrijednosti i u tri (5,2 %) bilo je veće od tri glavne percentilne linije od početne vrijednosti. Događaji povezani sa zastojem u rastu prijavljeni su u 3 bolesnika (5,2 %). Preporučuje se pažljivo praćenje rasta u pedijatrijskih bolesnika koji se liječe nilotinibom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

## 4.9 Predoziranje

Prijavljeni su izolirani slučajevi namjernog predoziranja nilotinibom u kojima je bio progutan nepoznati broj tvrdih kapsula lijeka Nilotinib Olpha u kombinaciji s alkoholom i drugim lijekovima. Događaji su uključivali neutropeniju, povraćanje i pospanost. Nisu bile prijavljene promjene EKG-a ili hepatotoksičnost. Ishod navedenih slučajeva bio je oporavak.

U slučaju predoziranja, bolesnika treba pratiti i pružiti mu odgovarajuće suportivno liječenje.

# 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze, ATK oznaka: L01EA03.



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

Mehanizam djelovanja

Nilotinib je snažan inhibitor aktivnosti ABL tirozin kinaze BCR-ABL onkoproteina i u staničnim linijama i u primarnim Philadelphia-kromosom pozitivnim leukemijskim stanicama. Nilotinib se s visokim afinitetom veže na ATP-vezno mjesto i snažno inhibira BCR-ABL divljeg tipa te zadržava djelovanje protiv 32/33 imatinib-rezistentnih mutiranih oblika BCR-ABL. Posljedično ovoj biokemijskoj aktivnosti, nilotinib selektivno inhibira proliferaciju i inducira apoptozu u staničnim linijama i u primarnim Philadelphia-kromosom pozitivnim leukemijskim stanicama bolesnika s KML-om. U mišjim modelima KML-a, nilotinib primijenjen peroralno kao samostalni agens smanjuje tumorsku masu i produžuje vrijeme preživljavanja.

Farmakodinamički učinci

Nilotinib ima mali ili nikakav učinak na većinu ispitivanih protein kinaza, uključujući Src, osim na PDGF, Kit i Ephrin receptor kinaze, koje inhibira u koncentracijama unutar raspona koji se postiže nakon peroralne primjene terapijskih doza preporučenih za liječenje KML-a (vidjeti Tablicu 4).

**Tablica 4 Profil učinka nilotiniba na kinaze (IC50 nM za fosforilaciju)**

| BCR-ABL | PDGFR | KIT |
|---|---|---|
| 20 | 69 | 210 |

Klinička djelotvornost

*Klinička ispitivanja u bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi*
Otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje faze III je provedeno kako bi se odredila djelotvornost nilotiniba u odnosu na imatinib u 846 odraslih bolesnika s citogenetski potvrđenim novodijagnosticiranim KML-om u kroničnoj fazi s pozitivnim Philadelphia kromosomom. Bolesnicima je dijagnoza bila postavljena unutar šest mjeseci i nisu prethodno bili liječeni, uz izuzetak hidroksiureje i/ili anagrelida. Bolesnici su bili randomizirani u odnosu 1:1:1 za primjenu ili nilotiniba u dozi od 300 mg dva puta na dan (n=282), nilotiniba u dozi od 400 mg dva puta na dan (n=281) ili imatiniba u dozi od 400 mg jedanput na dan (n=283). Randomizacija je bila stratificirana po pokazatelju rizika prema Sokalu u vrijeme postavljanja dijagnoze.

Karakteristike na početku su bile dobro uravnotežene između tri skupine liječenja. Medijan dobi bio je 47 godina u obje skupine koje su primale nilotinib i 46 godina u skupini koja je primala imatinib, uz 12,8 %, 10,0 % i 12,4 % bolesnika koji su imali ≥ 65 godina u skupini koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta na dan, 400 mg nilotiniba dva puta na dan, odnosno 400 mg imatiniba jedanput na dan. Bilo je nešto više muškaraca nego žena (56,0 % u skupini koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta na dan, 62,3 % u skupini koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta na dan i 55,8 % u skupini koja je primala 400 mg imatiniba jedanput na dan). Više od 60 % bolesnika su bili bijele rase, 25 % svih bolesnika su bili azijatskog porijekla.

Vrijeme analize primarnih podataka bilo je kada je svih 846 bolesnika završilo 12 mjeseci liječenja (ili su ga ranije prekinuli). Naknadne analize uključuju podatke kada su bolesnici završili 24, 36, 48, 60 i 72 mjeseca liječenja (ili su ga ranije prekinuli). Medijan vremena liječenja bio je otprilike 70 mjeseci u terapijskoj skupini s nilotinibom i 64 mjeseca u skupini s imatinibom. Medijan jačine stvarne doze bio je 593 mg/dan za 300 mg nilotiniba dva puta na dan, 772 mg/dan za 400 mg nilotiniba dva puta na dan i 400 mg/dan za 400 mg imatiniba jedanput na dan. Ovo ispitivanje je u tijeku.

Primarni ishod djelotvornosti bio je veliki molekularni odgovor (MMR – *engl. major molecular response*) u 12. mjesecu. MMR je bio određen kao ≤ 0,1 % Bcr-Abl/Abl % po međunarodnoj ljestvici izmjeren pomoću RQ-PCR, što odgovara ≥ 3 log sniženju Bcr-Abl transkripcije od standardizirane početne vrijednosti. Stopa MMR-a u 12. mjesecu je bila statistički značajno viša za 300 mg nilotiniba dva puta na dan u usporedbi s 400 mg imatiniba jedanput na dan (44,3 % u odnosu na 22,3 %, $p < 0,0001$). Stopa MMR-a u 12. mjesecu je također bila statistički značajno viša za 400 mg nilotiniba



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

dva puta na dan u usporedbi s 400 mg imatiniba jedanput na dan (42,7 % u odnosu na 22,3 %, p < 0,0001).

Stope MMR-a u 3., 6., 9. i 12. mjesecu su bile 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % i 44,3 % za 300 mg nilotiniba dva puta na dan, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % i 42,7 % za 400 mg nilotiniba dva puta na dan i 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % i 22,3 % za 400 mg imatiniba jedanput na dan.

Stopa MMR-a u 12., 24., 36., 48., 60. i 72. mjesecu prikazana je u Tablici 5.

**Tablica 5 Stopa velikog molekularnog odgovora (MMR)**

| | Nilotinib 300 mg dva puta na dan n=282 (%) | Nilotinib 400 mg dva puta na dan n=281 (%) | Imatinib 400 mg jedanput na dan n=283 (%) |
|---|---|---|---|
| **MMR u 12. mjesecu** | | | |
| Odgovor (95 % CI) | 44,3[1] (38,4; 50,3) | 42,7[1] (36,8; 48,7) | 22,3 (17,6; 27,6) |
| **MMR u 24. mjesecu** | | | |
| Odgovor (95 % CI) | 61,7[1] (55,8; 67,4) | 59,1[1] (53,1; 64,9) | 37,5 (31,8; 43,4) |
| **MMR u 36. mjesecu[2]** | | | |
| Odgovor (95 % CI) | 58,5[1] (52,5; 64,3) | 57,3[1] (51,3; 63,2) | 38,5 (32,8; 44,5) |
| **MMR u 48 mjesecu[3]** | | | |
| Odgovor (95 % CI) | 59,9[1] (54,0; 65,7) | 55,2 (49,1; 61,1) | 43,8 (38,0; 49,8) |
| **MMR u 60. mjesecu[4]** | | | |
| Odgovor (95 % CI) | 62,8 (56,8; 68,4) | 61,2 (55,2; 66,9) | 49,1 (43,2; 55,1) |
| **MMR u 72. mjesecu[5]** | | | |
| Odgovor (95 % CI) | 52,5 (46,5; 58,4) | 57,7 (51,6; 63,5) | 41,7 (35,9; 47,7) |

[1] P-vrijednost na temelju Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testa za stopu odgovora (u odnosu na imatinib 400 mg) < 0,0001

[2] Samo oni bolesnici koji su imali MMR u određenoj vremenskoj točki su uključeni kao osobe s odgovorom za tu vremensku točku. Kod ukupno 199 (35,2 %) bolesnika nije bilo moguće ocijeniti MMR u 36. mjesecu (87 u skupini koja je primala nilotinib 300 mg dva puta na dan i 112 u skupini koja je primala imatinib) zbog nedostajućih/neocjenjivih PCR nalaza (n=17), atipičnih transkripcija na početku (n=7) ili prekida sudjelovanja prije isteka 36-mjesečne vremenske točke (n=175).

[3] Samo oni bolesnici koji su imali MMR u određenoj vremenskoj točki uključeni su kao osobe s odgovorom za tu vremensku točku. Kod ukupno 305 (36,1 %) bolesnika nije bilo moguće ocijeniti MMR u 48. mjesecu (98 u skupini koja je primala 300 mg dva puta na dan, 88 u skupini koja je primala 400 mg dva puta na dan i 119 u skupini koja je primala imatinib) zbog nedostajućih/neocjenjivih PCR nalaza (n=18), atipičnih transkripcija na početku (n=8) ili prekida sudjelovanja prije vremenske točke u 48. mjesecu (n=279).

[4] Samo oni bolesnici koji su imali MMR u određenoj vremenskoj točki uključeni su kao osobe s odgovorom za tu vremensku točku. Kod ukupno 322 (38,1 %) bolesnika nije bilo moguće ocijeniti MMR u 60. mjesecu (99 u skupini koja je primala nilotinib 300 mg dva puta na dan, 93 u skupini koja je primala nilotinib 400 mg dva puta na dan i 130 u skupini koja je primala imatinib) zbog nedostajućih/neocjenjivih PCR nalaza (n=9), atipičnih transkripcija na početku (n=8) ili prekida sudjelovanja prije vremenske točke u 60. mjesecu (n=305).

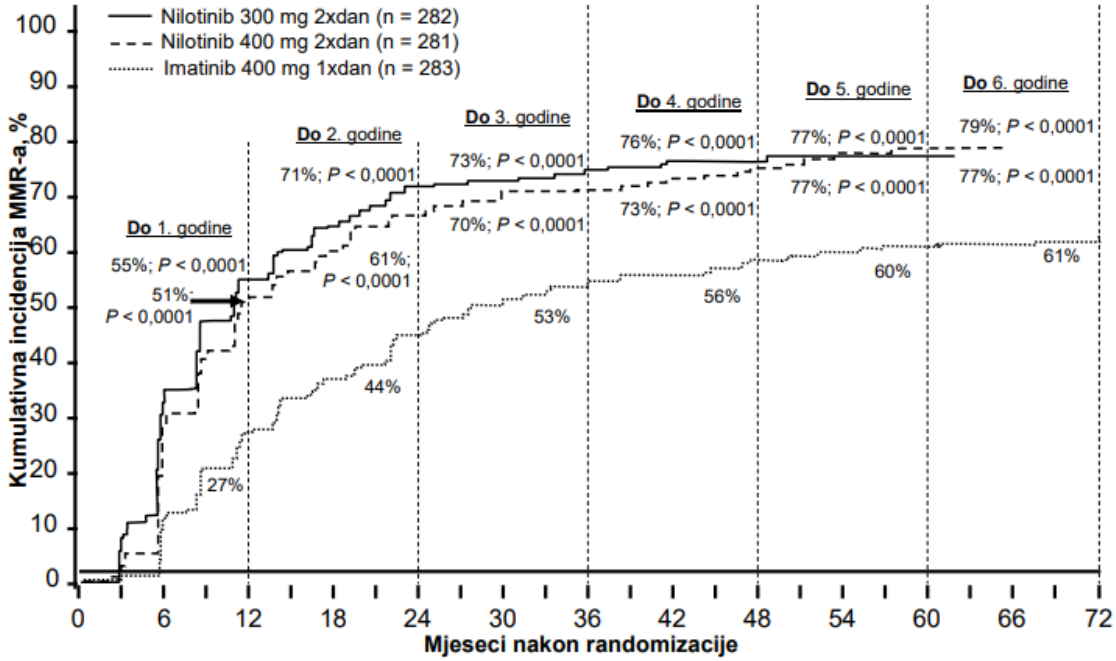
[5] Samo oni bolesnici koji su imali MMR u određenoj vremenskoj točki uključeni su kao osobe s odgovorom za tu vremensku točku. Kod ukupno 395 (46,7 %) bolesnika nije bilo moguće ocijeniti MMR u 72. mjesecu (130 u skupini koja je primala nilotinib 300 mg dva puta na dan, 110 u skupini koja je primala nilotinib 400 mg dva puta na dan i 155 u skupini koja je primala imatinib) zbog nedostajućih/neocjenjivih PCR nalaza (n=25), atipičnih transkripcija na početku (n=8) ili prekida sudjelovanja prije vremenske točke u 72. mjesecu (n=362).

Stope MMR-a prema različitim vremenskim točkama (uključujući bolesnike koji su postigli MMR u vrijeme ili prije spomenutih vremenskih točaka kao osobe s odgovorom) prikazane su u kumulativnoj incidenciji MMR-a (vidjeti Sliku 1).



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

**Slika 1 Kumulativna incidencija MMR-a**




Za sve rizične skupine prema Sokalu, stope MMR-a u svim su vremenskim točkama ostale dosljedno više u dvjema skupinama koje su primale nilotinib nego u skupini koja je primala imatinib.

U retrospektivnoj analizi 91 % (234/258) bolesnika koji su primali nilotinib 300 mg dva puta na dan postiglo je razine BCR-ABL ≤ 10 % nakon 3 mjeseca liječenja, u usporedbi sa 67 % (176/264) bolesnika koji su primali imatinib 400 mg jedanput na dan. Bolesnici s razinama BCR-ABL ≤ 10 % nakon 3 mjeseca liječenja imaju veće ukupno preživljavanje u 72. mjesecu u usporedbi s onima koji nisu postigli tu razinu molekularnog odgovora (94,5 % u odnosu na 77,1 % [p=0,0005]).

Na temelju Kaplan-Meierove analize vremena do prvog MMR-a vjerojatnost postizanja MMR-a u različitim vremenskim točkama bila je viša za nilotinib kako u dozi od 300 mg tako i u dozi od 400 mg dva puta na dan u usporedbi s imatinibom u dozi od 400 mg jedanput na dan (HR=2,17 i stratificirani log-rang p < 0,0001 između 300 mg nilotiniba dva puta na dan i 400 mg imatiniba jedanput na dan, HR=1,88 i stratificirani log-rang p < 0,0001 između 400 mg nilotiniba dva puta na dan i 400 mg imatiniba jedanput na dan).

Udio bolesnika čiji je molekularni odgovor bio ≤ 0,01 % i ≤ 0,0032 % prema međunarodnoj ljestvici u različitim vremenskim točkama prikazan je u Tablici 6, dok je udio bolesnika čiji je molekularni odgovor bio ≤ 0,01 % i ≤ 0,0032 % prema međunarodnoj ljestvici u različitim vremenskim točkama prikazan na Slikama 2 i 3. Molekularni odgovori od ≤ 0,01 % i ≤ 0,0032 % prema međunarodnoj ljestvici odgovaraju ≥ 4 log sniženju odnosno ≥ 4,5 log sniženju BCR-ABL transkripcija u odnosu na standardiziranu početnu vrijednost.

**Tablica 6 Udjeli bolesnika s molekularnim odgovorom ≤ 0,01 % (4 log sniženje) i ≤ 0,0032 % (4,5 log sniženje)**

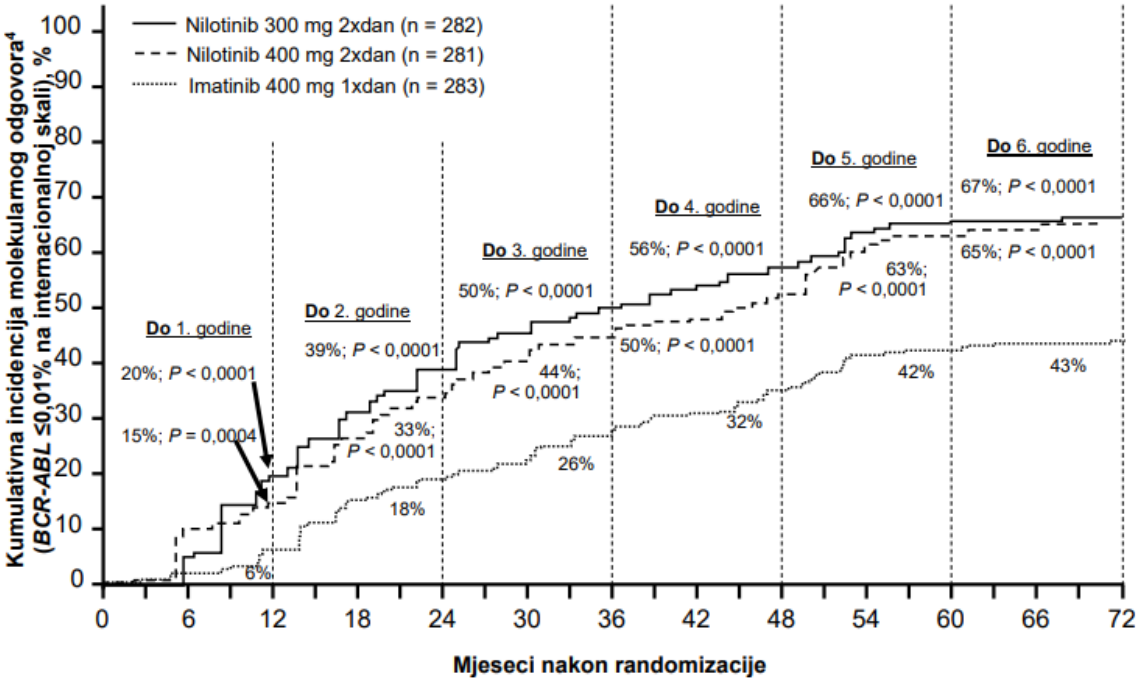
| | Nilotinib 300 mg dva puta na dan n=282 (%) | | Nilotinib 400 mg dva puta na dan n=281 (%) | | Imatinib 400 mg jedanput na dan n=283 (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **≤ 0,01 %** | **≤ 0,0032 %** | **≤ 0,01 %** | **≤ 0,0032 %** | **≤ 0,01 %** | **≤ 0,0032 %** |
| U 12. mjesecu | 11,7 | 4,3 | 8,5 | 4,6 | 3,9 | 0,4 |



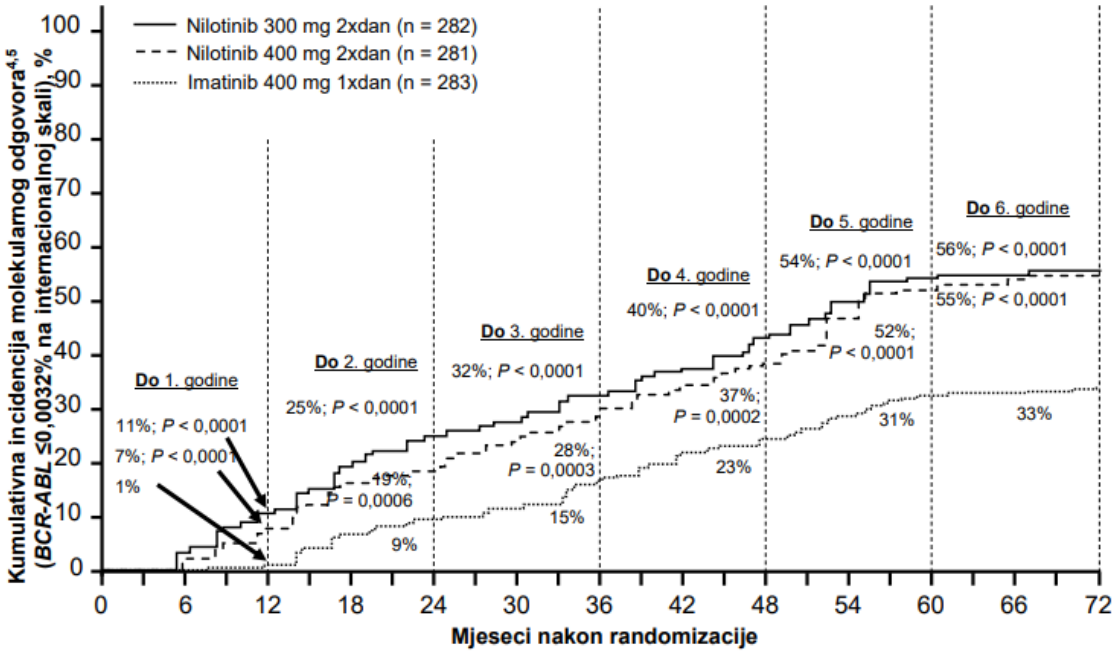
HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| U 24. mjesecu | 24,5 | 12,4 | 22,1 | 7,8 | 10,2 | 2,8 |
| U 36. mjesecu | 29,4 | 13,8 | 23,8 | 12,1 | 14,1 | 8,1 |
| U 48. mjesecu | 33,3 | 16,3 | 29,9 | 17,1 | 19,8 | 10,2 |
| U 60. mjesecu | 47,9 | 32,3 | 43,4 | 29,5 | 31,1 | 19,8 |
| U 72. mjesecu | 44,3 | 31,2 | 45,2 | 28,8 | 27,2 | 18,0 |

**Slika 2 Kumulativna incidencija molekularnog odgovora ≤ 0,01 % (4 log sniženje)**




**Slika 3 Kumulativna incidencija molekularnog odgovora ≤ 0,0032 % (4,5 log sniženje)**




Na temelju Kaplan-Meierovih procjena trajanja prvog MMR-a, udjeli bolesnika koji su održavali



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

odgovor tijekom 72 mjeseca među bolesnicima koji su postigli MMR bili su 92,5 % (95 % CI: 88,6-96,4 %) u skupini koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta na dan, 92,2 % (95 % CI: 88,5-95,9 %) u skupini koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta na dan te 88,0 % (95 % CI: 83,0-93,1 %) u skupini koja je primala 400 mg imatiniba jedanput na dan.

Potpuni citogenetski odgovor (CCyR – *engl. complete cytogenetic response*) je određen kao 0 % $Ph^+$ metafaza u koštanoj srži na temelju najmanje 20 procijenjenih metafaza. Najbolja stopa CCyR-a za 12 mjeseci (uključujući bolesnike koji su postigli CCyR u ili prije vremenske točke od 12 mjeseci kao oni s odgovorom) je bila statistički viša i za 300 mg i 400 mg nilotiniba dva puta na dan u usporedbi s 400 mg imatiniba jedanput na dan, vidjeti Tablicu 7.

Stopa CCyR-a za 24 mjeseca (uključujući bolesnike koji su postigli CCyR u ili prije vremenske točke od 24 mjeseca kao oni s odgovorom) bila je statistički viša za skupine koje su primale 300 mg i 400 mg nilotiniba dva puta na dan u usporedbi sa skupinom koja je primala 400 mg imatinib jedanput na dan.

**Tablica 7 Najbolja stopa CCyR-a**

| | Nilotinib 300 mg dva puta na dan n=282 (%) | Nilotinib 400 mg dva puta na dan n=281 (%) | Imatinib 400 mg jedanput na dan n=283 (%) |
|---|---|---|---|
| **Do 12. mjeseca** | | | |
| Odgovor (95 % CI) | 80,1 (75,0; 84,6) | 77,9 (72,6; 82,6) | 65,0 (59,2; 70,6) |
| Bez odgovora | 19,9 | 22,1 | 35,0 |
| p-vrijednost CMH* testa za stopu odgovora (u odnosu na 400 mg imatiniba jedanput na dan) | < 0,0001 | 0,0005 | |
| **Do 24. mjeseca** | | | |
| Odgovor (95 % CI) | 86,9 (82,4; 90,6) | 84,7 (79,9; 88,7) | 77,0 (71,7; 81,8) |
| Bez odgovora | 13,1 | 15,3 | 23,0 |
| p-vrijednost CMH* testa za stopu odgovora (u odnosu na 400 mg imatiniba jedanput na dan) | 0,0018 | 0,0160 | |

Na temelju Kaplan-Meierovih procjena, udjeli bolesnika koji su održavali odgovor tijekom 72 mjeseca među bolesnicima koji su postigli CCyR bili su 99,1 % (95 % CI: 97,9-100 %) u skupini koja je primala 300 mg nilotiniba dva puta na dan, 98,7 % (95 % CI: 97,1-100 %) u skupini koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta na dan te 97,0 % (95 % CI: 94,7-99,4 %) u skupini koja je primala 400 mg imatiniba jedanput na dan.

Progresija do ubrzane faze ili blastične krize pri terapiji definira se kao vrijeme od datuma randomizacije do prve dokumentirane progresije bolesti do ubrzane faze ili blastične krize ili smrti povezane s KML-om. Progresija u ubrzanu fazu ili blastičnu krizu pri liječenju je zapažena u ukupno 17 bolesnika: u 2 bolesnika koja su primala 300 mg nilotiniba dva puta na dan, u 3 bolesnika koji su primali 400 mg nilotiniba dva puta na dan i u 12 bolesnika koji su primali 400 mg imatiniba jedanput na dan. Procijenjene stope bolesnika bez progresije do ubrzane faze ili blastične krize u 72. mjesecu bile su 99,3 %, 98,7 % odnosno 95,2 % (HR=0,1599 i stratificirani log-rang p=0,0059 između 300 mg nilotiniba dva puta na dan i imatiniba jedanput na dan, HR=0,2457 i stratificirani log-rang p=0,0185 između 400 mg nilotiniba dva put na dan i imatiniba jedanput na dan). Nije bilo zabilježenih novih događaja progresije do ubrzane faze/blastične krize tijekom liječenja od vremena analize provedene nakon 2 godine.

Uključujući klonalnu evoluciju kao kriterij progresije, ukupno je 25 bolesnika imalo progresiju do



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

ubrzane faze ili blastične krize pri terapiji do zaključnog dana (3 u skupini koja je primala nilotinib 300 mg dva puta na dan, 5 u skupini koja je primala 400 mg nilotiniba dva puta na dan te 17 u skupini koja je primala 400 mg imatiniba jedanput na dan). Procijenjene stope bolesnika bez progresije do ubrzane faze ili blastične krize uključujući klonalnu evoluciju u 72. mjesecu bile su 98,7 %, 97,9 % odnosno 93,2 % (HR=0,1626 i stratificirani log-rang p=0,0009 između 300 mg nilotiniba dva puta na dan i imatiniba jedanput na dan, HR=0,2848 i stratificirani log-rang p=0,0085 između 400 mg nilotiniba dva put na dan i imatiniba jedanput na dan).

Ukupno je 55 bolesnika umrlo tijekom liječenja ili tijekom praćenja nakon prekida liječenja (21 u skupini na nilotinibu 300 mg dva puta na dan, 11 u skupini na nilotinibu 400 mg dva puta na dan i 23 u skupini na imatinibu 400 mg jedanput na dan). Dvadeset i šest (26) od ovih 55 smrtnih slučajeva bilo je povezano s KML-om (6 u skupini na nilotinibu 300 mg dva puta na dan, 4 u skupini na nilotinibu 400 mg dva puta na dan i 16 u skupini na imatinibu 400 mg jedanput na dan). Procijenjene stope bolesnika koji su bili živi u 72. mjesecu bile su 91,6 %, 95,8 % odnosno 91,4 % (HR=0,8934 i stratificirani log-rang p=0,7085 između 300 mg nilotiniba dva put na dan i imatiniba, HR=0,4632 i stratificirani log-rang p=0,0314 između 400 mg nilotiniba dva put na dan i imatiniba). Ako se kao događaji razmatraju samo smrtni slučajevi povezani s KML-om, procijenjene stope ukupnog preživljavanja u 72. mjesecu bile su 97,7 %, 98,5 % odnosno 93,9 % (HR=0,3694 i stratificirani log-rang p=0,0302 između 300 mg nilotiniba dva put na dan i imatiniba, HR=0,2433 i stratificirani log-rang p=0,0061 između 400 mg nilotiniba dva put na dan i imatiniba).

*Klinička ispitivanja u bolesnika s KML-om u kroničnoj i ubrzanoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib*

Otvoreno, nekontrolirano multicentrično ispitivanje faze II provedeno je s ciljem utvrđivanja djelotvornosti nilotiniba u odraslih bolesnika s KML-om s rezistencijom ili intolerancijom na imatinib, uz odvojene terapijske krakove za kroničnu i ubrzanu fazu. Djelotvornost će se određivati na 321 uključenom bolesniku u kroničnoj fazi i 137 uključenih bolesnika u ubrzanoj fazi. Medijan trajanja liječenja bio je 561 dan za bolesnike u kroničnoj fazi i 264 dana za bolesnike u ubrzanoj fazi (vidjeti Tablicu 8). Nilotinib Olpha se primjenjivala kontinuirano (dva puta na dan, 2 sata nakon obroka i bez uzimanja hrane najmanje jedan sat nakon primjene), osim ako nije utvrđen neodgovarajući odgovor na liječenje ili ako je došlo do progresije bolesti. Doza je iznosila 400 mg dva puta na dan i povećanje doze do 600 mg dva puta na dan je bilo dozvoljeno.

**Tablica 8 Trajanje izloženosti nilotinibu**

| | Kronična faza n=321 | Ubrzana faza n=137 |
|---|---|---|
| Medijan trajanja liječenja u danima (25.-75. percentila) | 561 (192-852) | 264 (115-595) |

Rezistencija na imatinib uključivala je neuspjeh u postizanju kompletnog hematološkog odgovora (do 3. mjeseca), citogenetskog odgovora (do 6. mjeseca) ili velikog citogenetskog odgovora (do 12. mjeseca), ili progresiju bolesti nakon prethodnog citogenetskog ili hematološkog odgovora. Intolerancija na imatinib obuhvaćala je bolesnike koji su prestali uzimati imatinib zbog toksičnosti te koji nisu postigli veliki citogenetski odgovor u vrijeme ulaska u ispitivanje.

Ukupno gledajući, u 73 % bolesnika bila je prisutna rezistencija na imatinib, a u 27 % bolesnika intolerancija na imatinib. Većina bolesnika dulje je bolovala od KML-a, uz opsežno prethodno liječenje antineoplasticima, uključujući imatinib, hidroksiureju, interferon, dok je u nekih bolesnika učinjena transplantacija koštane srži ali neuspješno (Tablica 9). Medijan najveće prethodne doze imatiniba bio je 600 mg/dan. Najveća prethodna doza imatiniba bila je ≥ 600 mg/dan u 74 % svih bolesnika, a 40 % bolesnika primao je doze imatiniba ≥ 800 mg/dan.



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

**Tablica 9 Karakteristike KML-a u anamnezi**

| | Kronična faza (n=321) | Ubrzana faza (n=137)* |
|---|---|---|
| Medijan vremena od dijagnoze u mjesecima (raspon) | 58 (5-275) | 71 (2-298) |
| Imatinib<br>Rezistencija<br>Nepodnošljivost bez MCyR-a | <br>226 (70 %)<br>95 (30 %) | <br>109 (80 %)<br>27 (20 %) |
| Medijan vremena od liječenja imatinibom u danima (25.-75. percentila) | 975 (519-1488) | 857 (424-1497) |
| Prethodno hidroksiureja | 83 % | 91 % |
| Prethodno interferon | 58 % | 50 % |
| Prethodna transplantacija koštane srži | 7 % | 8 % |
| * Nedostaje podatak o statusu jednog bolesnika s rezistencijom/intolerancijom na imatinib. | | |

Primarni ishod u bolesnika u kroničnoj fazi bio je veliki citogenetski odgovor (MCyR), definiran kao eliminacija (CCyR, kompletni citogenetski odgovor) ili značajno smanjenje na < 35 % $Ph^+$ metafaza (djelomični citogenetski odgovor) $Ph^+$ hematopoetskih stanica. Kompletni hematološki odgovor (CHR – *engl. complete hematological response*) u bolesnika u kroničnoj fazi procjenjivao se kao sekundarni ishod. Primarni ishod u bolesnika u ubrzanoj fazi bio je cjelokupni potvrđeni hematološki odgovor (HR – *engl. hematological response*), definiran bilo kao kompletan hematološki odgovor, nemogućnost dokazivanja leukemije ili kao povratak u kroničnu fazu.

*Kronična faza*
Stopa MCyR-a u 321 bolesnika u kroničnoj fazi bila je 51 %. Većina bolesnika u kojih je postignut odgovor dosegli su svoj MCyR brzo unutar 3 mjeseca (medijan 2,8 mjeseca) nakon početka liječenja nilotinibom i to se zadržalo. Medijan vremena za postizanje CCyR-a je nešto više od 3 mjeseca (medijan 3,4 mjeseca). Od bolesnika koji su postigli MCyR, njih 77 % (95 % CI: 70 % - 84 %) su zadržali odgovor u 24. mjesecu. Medijan trajanja MCyR-a nije dostignut. Od bolesnika koji su postigli CCyR, njih 85 % (95 % CI: 78 % - 93 %) su zadržali odgovor u 24. mjesecu. Medijan trajanja MCyR-a nije dostignut. Bolesnici s CHR-om na početku su brže postigli MCyR (1,9 u odnosu na 2,8 mjeseci). Od bolesnika u kroničnoj fazi bez CHR-a na početku, njih 70 % je postiglo CHR, medijan vremena do CHR-a je bilo mjesec dana, a medijan trajanja CHR-a 32,8 mjeseci. Procijenjena stopa 24-mjesečnog sveukupnog preživljavanja bila je 87 % u bolesnika s KML-a u kroničnoj fazi.

*Ubrzana faza*
Ukupna potvrđena stopa HR-a u 137 bolesnika u ubrzanoj fazi bila je 50 %. Većina bolesnika postigla je HR brzo nakon liječenja nilotinibom (medijan 1,0 mjesec) i to se zadržalo (medijan trajanja potvrđenog HR-a je bio 24,2 mjeseci). Od bolesnika koji su postigli HR, njih 53 % (95 % CI: 39 %-67 %) su zadržali odgovor u 24. mjesecu. Stopa MCyR-a je bila 30 % uz medijan vremena do odgovora od 2,8 mjeseci. Od bolesnika koji su postigli MCyR, njih 63 % (95 % CI: 45 % - 80 %) su zadržali odgovor u 24. mjesecu. Medijan trajanja MCyR-a je bio 32,7 mjeseci. Procijenjena stopa 24-mjesečnog sveukupnog preživljavanja bila je 70 % u bolesnika s KML-om u ubrzanoj fazi.

Stope odgovora u oba kraka liječenja prikazane su u Tablici 10.

**Tablica 10 Odgovor kod KML-a**

| (Stopa najboljeg odgovora) | **Kronična faza** | | | **Ubrzana faza** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Nepodnoš-ljivost (n=95)** | **Rezistencija (n=226)** | **Ukupno (n=321)** | **Nepodnoš-ljivost (n=27)** | **Rezistencija (n=109)** | **Ukupno* (n=137)** |
| Hematološki odgovor (%) | | | | | | |



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ukupno (95 % CI)<br>Kompletan<br>NEL<br>Povratak u kroničnu<br>Fazu | -<br>87<br>(74-94)<br>-<br>- | -<br>65 (56-72)<br>-<br>-<br> | -<br>70[1]<br>(63-76)<br>-<br> | 48<br>(29-68)<br>37<br>7<br>4 | 51 (42-61)<br>28<br>10<br>13<br> | 50<br>(42-59)<br>30<br>9<br>11 |
| Citogenetski odgovor (%) | | | | | | |
| Veliki (95 % CI)<br>Kompletan<br>Djelomičan | 57<br>(46-67)<br>41<br>16 | 49 (42-56)<br>35<br>14 | 51 (46-57)<br>37<br>15 | 33<br>(17-54)<br>22<br>11 | 29 (21-39)<br>19<br>10 | 30<br>(22-38)<br>20<br>10 |

NEL = nema dokaza za leukemiju/odgovor koštane srži
[1] 114 bolesnika u kroničnoj fazi je imalo CHR na početku, pa nisu mogli ući u procjenu kompletnog hematološkog odgovora
* Nedostaje podatak o statusu jednog bolesnika s rezistencijom/intolerancijom na imatinib.

Podaci o djelotvornosti u bolesnika s KML-om u blastičnoj krizi još nisu dostupni. Odvojeni kraci liječenja također su bili uključeni u fazu II ispitivanja kako bi se ispitala Nilotinib Olpha u skupini bolesnika u kroničnoj i ubrzanoj fazi koji su ranije bili liječeni mnogobrojnim lijekovima, uključujući inhibitore tirozin kinaze uz dodatak imatinibu. Od ovih bolesnika, u njih 30/36 (83 %) razvila se rezistencija na liječenje, ali ga podnose. U 22 bolesnika u kroničnoj fazi u kojih je procijenjena djelotvornost, nilotinib je rezultirao stopom MCyR-a od 32 %, te stopom CHR-a od 50 %. U 11 bolesnika u ubrzanoj fazi u kojih je procijenjena djelotvornost, ukupna HR stopa dobivena liječenjem iznosi 36 %.

Nakon neuspjeha liječenja imatinibom, zabilježene su 24 različite Bcr-Abl mutacije u 42 % bolesnika s KML-om u kroničnoj i u 54 % bolesnika s KML-om u ubrzanoj fazi u kojih se ispitivala mutacija. Nilotinib Olpha je pokazala djelotvornost u bolesnika koji su razvili različite Bcr-Abl mutacije povezane s rezistencijom na imatinib, osim T315I.

*Prekid liječenja kod odraslih bolesnika s $Ph^+$ KML-om u kroničnoj fazi koji su bili liječeni nilotinibom kao prvom linijom terapije i koji su postigli održani duboki molekularni odgovor*
U otvorenom ispitivanju s jednom skupinom, 215 odraslih bolesnika s $Ph^+$ KML-om u kroničnoj fazi liječenih nilotinibom u prvoj liniji tijekom ≥ 2 godine koji su postigli MR4,5 izmjeren pomoću MolecularMD MRDx BCR-ABL testa bilo je uključeno u nastavak liječenja nilotinibom tijekom dodatnih 52 tjedna (faza konsolidacije nilotiniba). 190 od 215 bolesnika (88,4 %) ušlo je u fazu remisije bez liječenja (TFR) nakon što su postigli održani duboki molekularni odgovor tijekom faze konsolidacije, definiran prema sljedećim kriterijima:
- 4 zadnje tromjesečne ocjene (napravljene svakih 12 tjedana) bile su najmanje MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS), i održale su se tijekom jedne godine
- zadnja je ocjena bila MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS)
- najviše dvije ocjene bile su između MR4.0 i MR4,5 (0,0032 % IS < BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS).

Mjera primarnog ishoda bila je postotak bolesnika s MMR-om u 48. tjednu nakon početka TFR faze (pri čemu se svaki bolesnik kojem je bilo potrebno ponovno započinjanje liječenja smatrao bolesnikom bez odgovora).

**Tablica 11 Remisija bez liječenja nakon liječenja nilotinibom u prvoj liniji**

| Bolesnici koji su ušli u TFR fazu | 190 | |
|---|---|---|
| tjedni nakon početka TFR faze | 48 tjedana | 264 tjedna |
| bolesnici koji su zadržali MMR ili bolji odgovor | 98 (51,6 %, [95 % CI: 44,2; 58,9]) | 79[2] (41,6 %, 95 % CI: 34,5; 48,9) |
| Bolesnici koji su prekinuli TFR fazu | 93 [1] | 109 |
| zbog gubitka MMR-a | 88 (46,3 %) | 94 (49,5 %) |



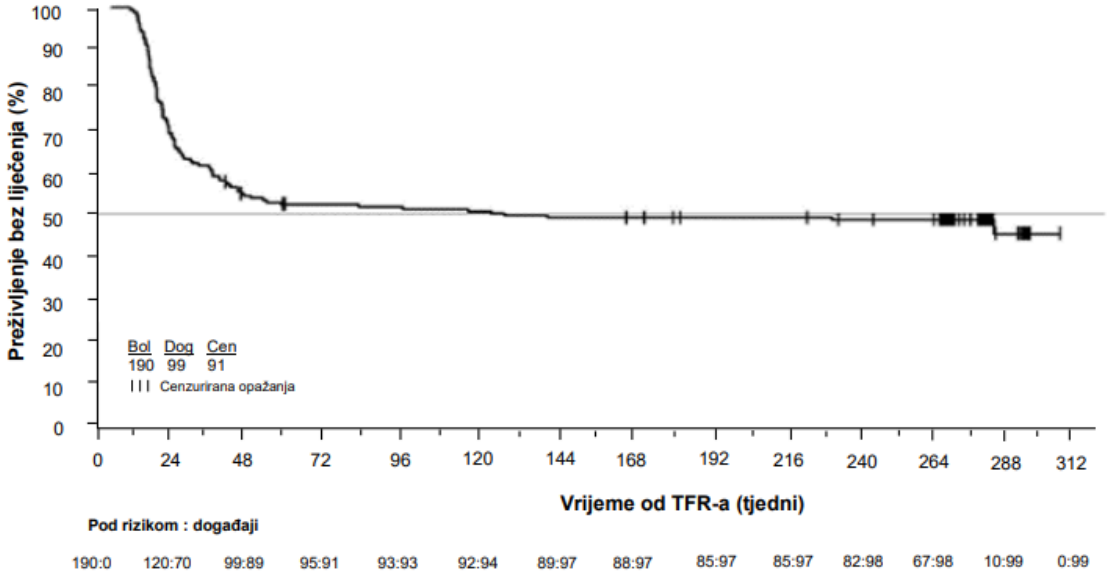
HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

| | | |
|---|---|---|
| zbog drugih razloga | 5 | 15 |
| Bolesnici koji su ponovno započeli liječenje nakon gubitka MMR-a | 86 | 91 |
| te koji su ponovno postigli MMR | 85 (98,8 %) | 90 (98,9 %) |
| te koji su ponovno postigli MR4,5 | 76 (88,4 %) | 84 (92,3 %) |

[1] Jedan bolesnik nije izgubio MMR do 48. tjedna, ali je prekinuo TFR fazu.
[2] Za 2 bolesnika, PCR analiza nije bila dostupna do 264. tjedna, pa njihov odgovor nije bio obuhvaćen u analizi s isključnim datumom do 264. tjedna.
[3]
Vrijeme do kojeg je 50 % svih ponovno liječenih bolesnika ponovno postiglo MMR, odnosno MR4,5 bilo je 7, odnosno 12,9 tjedana. Kumulativna stopa MMR-a koji je ponovno postignut u 24. tjednu nakon ponovnog uvođenja liječenja bila je 97,8 % (89/91 bolesnika), a stopa MR4,5 koji je ponovno postignut u 48. tjednu bila je 91,2 % (83/91 bolesnika).

Kaplan-Meierova procjena medijana preživljenja bez liječenja (engl. *treatment-free survival*, TFS) bila je 120,1 tjedan (95 % CI: 36,9; nije procjenjivo [NP]) (Slika 4); 91 od 190 bolesnika (47,9 %) nije imalo TFS događaj.

**Slika 4 Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez liječenja nakon početka TFR-a (potpuni skup podataka za analizu)**




*Prekid liječenja kod odraslih bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi koji su postigli održani duboki molekularni odgovor na terapiji nilotinibom nakon prethodne terapije imatinibom*
U otvorenom ispitivanju s jednom skupinom, 163 odraslih bolesnika s $Ph^+$ KML-om u kroničnoj fazi koji su uzimali inhibitore tirozin kinaze (TKI) ≥ 3 godine (imatinib kao početna terapija TKI-jem tijekom više od 4 tjedna bez dokumetniranog MR4,5 na imatinibu u vrijeme prijelaza na nilotinib, zatim prijelaz na nilotinib na najmanje dvije godine), i koji su postigli MR4,5 na terapiji nilotinibom izmjeren pomoću MolecularMD MRDx BCR-ABL testa bilo je uključeno da nastavi liječenje nilotinibom tijekom dodatnih 52 tjedna (faza konsolidacije nilotiniba). 126 od 163 bolesnika (77,3 %) ušlo je u TFR fazu nakon što su postigli održani duboki molekularni odgovor tijekom faze konsolidacije, definiran prema sljedećem kriteriju:

- 4 zadnje tromjesečne procjene (napravljene svakih 12 tjedana) pokazale su da nema potvrđenog gubitka MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS) tijekom jedne godine.

Mjera primarnog ishoda bila je udio bolesnika bez potvrđenog gubitka MR4,0 ili gubitka MMR-a unutar 48 tjedana nakon prekida liječenja.



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

**Tablica 12 Remisija bez liječenja nakon liječenja nilotinibom nakon prethodne terapije imatinibom**

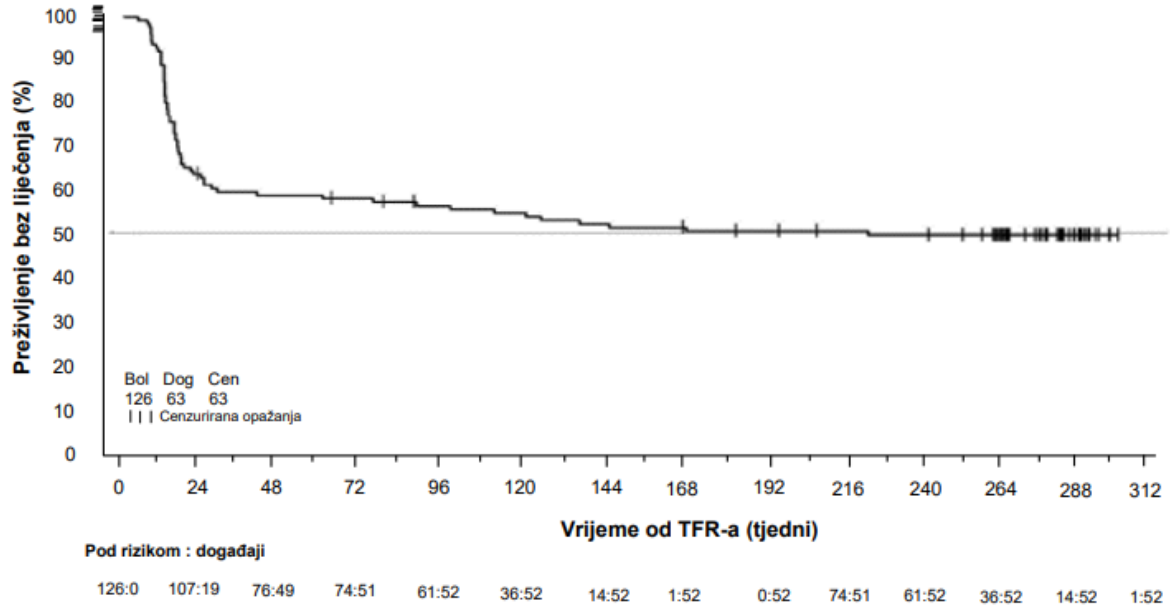
| Bolesnici koji su ušli u TFR fazu | 126 | |
|---|---|---|
| tjedni nakon početka TFR faze | 48 tjedana | 264 tjedna |
| bolesnici koji su zadržali MMR, bez potvrđenog gubitka MR4,0, te bez ponovnog uvođenja nilotiniba | 73 (57,9 %, [95 % CI: 48,8; 66,7]) | 54 (42,9 % [54/126, 95 % CI: 34,1; 52,0]) |
| Bolesnici koji su prekinuli TFR fazu | 53 | 74 [1] |
| zbog potvrđenog gubitka MR4,0 ili gubitka MMR-a | 53 (42,1 %) | 61 (82,4 %) |
| zbog drugih razloga | 0 | 13 |
| Bolesnici koji su ponovno započeli liječenje nakon gubitka MMR-a ili potvrđenog gubitka MR4,0 | 51 | 59 |
| te koji su ponovno postigli MR4,0 | 48 (94,1 %) | 56 (94,9 %) |
| te koji su ponovno postigli MR4,5 | 47 (92,2 %) | 54 (91,5 %) |

[1] dva bolesnika su imala MMR (PCR analiza) u 264. tjednu, ali su kasnije prekinuli te nisu imali dodatne PCR analize.

Kaplan-Meierova procjena medijana vremena na nilotinibu do ponovnog postizanja MR4,0, odnosno MR4,5, bila je 11,1 tjedan (95 % CI: 8,1; 12,1), odnosno 13,1 tjedan (95 % CI: 12,0; 15,9). Kumulativna stopa MR4, odnosno MR4,5, koji su ponovno postignuti do 48. tjedna nakon ponovnog uvođenja liječenja bila je 94,9 % (56/59 bolesnika), odnosno 91,5 % (54/59 bolesnika).

Kaplan-Meierova procjena medijana TFS-a je 224 tjedna (95 % CI: 39,9, NP) (Slika 5); 63 od 126 bolesnika (50,0 %) nije imalo TFS događaj.

**Slika 5 Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez liječenja nakon početka TFR-a (potpuni skup podataka za analizu)**




Pedijatrijska populacija

U glavnom pedijatrijskom ispitivanju provedenom s nilotinibom, ukupno je 58 bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina (25 bolesnika s novodijagnosticiranim $Ph^+$ KML-om u kroničnoj fazi i 33 bolesnika s $Ph^+$ KML-om u kroničnoj fazi s rezistencijom na imatinib/dasatinib ili intolerancijom na imatinib) primalo terapiju nilotinibom u dozi od 230 mg/$m^2$ dva puta na dan, zaokruženo na najbliži višekratnik



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

doze od 50 mg (do najveće pojedinačne doze od 400 mg). Ključni podaci iz ispitivanja sažeti su u Tablici 13.

**Tablica 13 Sažetak podataka za glavno pedijatrijsko ispitivanje provedeno s nilotinibom**

| | Novodijagnosticirani $Ph^+$ KML u kroničnoj fazi (n=25) | $Ph^+$ KML u kroničnoj fazi s rezistencijom ili intolerancijom (n=33) |
|---|---|---|
| Medijan vremena liječenja u mjesecima, (raspon) | 51,9 (1,4 - 61,2) | 60,5 (0,7 - 63,5) |
| Medijan (raspon) intenziteta primijenjenih doza (mg/m$^2$/dan) | 377,0 (149 - 468) | 436,9 (196 - 493) |
| Relativni intenzitet doze (%) u usporedbi s planiranom dozom od 230 mg/m$^2$ dva puta na dan<br>Medijan (raspon)<br>Broj bolesnika s > 90 % | <br><br><br>82,0 (32-102)<br>12 (48,0 %) | <br><br><br>95,0 (43-107)<br>19 (57,6 %) |
| MMR (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) nakon 12 ciklusa, (95 % CI) | 60 %, (38,7; 78,9) | 48,5 %, (30,8; 66,5) |
| MMR do 12. ciklusa, (95 % CI) | 64,0 %, (42,5; 82,0) | 57,6 %, (39,2; 74,5) |
| MMR do 66. ciklusa, (95 % CI) | 76,0 %, (54,9; 90,6) | 60,6 %, (42,1; 77,1) |
| Medijan vremena do MMR-a u mjesecima (95 % CI) | 5,56 (5,52; 10,84) | 2,79 (0,03; 5,75) |
| Broj bolesnika (%) koji su postigli MR4,0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) do 66. ciklusa | 14 (56,0 %) | 9 (27,3 %) |
| Broj bolesnika (%) koji su postigli MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS) do 66. ciklusa | 11 (44,0 %) | 4 (12,1 %) |
| Potvrđeni gubitak MMR-a među bolesnicima koji su postigli MMR | 3 od 19 | Nijedan od 20 |
| Pojava mutacije za vrijeme liječenja | Nijedan | Nijedan |
| Progresija bolesti za vrijeme liječenja | 1 bolesnik privremeno je odgovarao tehničkoj definiciji napredovanja do ubrzane faze/blastične krize * | U 1 bolesnika je došlo do napredovanja do ubrzane faze/blastične krize nakon 10,1 mjeseci liječenja |
| Ukupno preživljenje<br>Broj događaja<br>Smrtni slučaj za vrijeme liječenja<br>Smrtni slučaj za vrijeme praćenja preživljenja | <br>0<br>3 (12 %)<br><br>Nije procjenjivo | <br>0<br>1 (3 %)<br><br>Nije procjenjivo |

* jedan bolesnik privremeno je odgovarao tehničkoj definiciji napredovanja do ubrzane faze/blastične krize (zbog povećanja broja bazofila), jedan mjesec nakon početka liječenja nilotinibom (s privremenim prekidom liječenja od 13 dana tijekom prvog ciklusa). Bolesnik je ostao u ispitivanju, vratio se u kroničnu fazu te bio u CHR i CcyR do 6. ciklusa liječenja nilotinibom.



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nilotinib postiže vršnu koncentraciju 3 sata nakon peroralne primjene. Apsorpcija nilotiniba nakon peroralne primjene je približno 30 %. Apsolutna bioraspoloživost nilotiniba nije utvrđena. U usporedbi s oralnom otopinom za piće (pH od 1,2 do 1,3) relativna bioraspoloživost kapsule nilotiniba otprilike je 50 %. U zdravih dobrovoljaca, Cmax povećan je za 112 %, a površina ispod krivulje serumske koncentracije u ovisnosti o vremenu (AUC) za 82 %, uspoređujući uzimanje lijeka Nilotinib Olpha natašte i sa hranom. Primjena lijeka Nilotinib Olpha 30 minuta nakon hrane povećava bioraspoloživost nilotiniba za 29 %, a 2 sata nakon hrane za 15 % (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Apsorpcija nilotiniba (relativna bioraspoloživost) mogla je biti snižena za otprilike 48 % u bolesnika s potpunom gastrektomijom i 22 % u bolesnika s djelomičnom gastrektomijom.

Distribucija

Omjer nilotiniba u krvi i plazmi je 0,71. Vezanje za proteine plazme je približno 98 % temeljeno na podacima iz *in vitro* istraživanja.

Biotransformacija
Glavni metabolički putevi u zdravih ispitanika su oksidacija i hidroksilacija. Nilotinib je glavna komponenta koja cirkulira u serumu. Niti jedan od metabolita ne utječe značajno na farmakološku aktivnost nilotiniba. Nilotinib se prvenstveno metabolizira putem CYP3A4, uz mogući manji utjecaj CYP2C8.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze radiooznačenog nilotiniba u zdravih ispitanika, više od 90 % doze eliminiralo se unutar 7 dana, prvenstveno stolicom (94 % doze). Na nepromijenjeni dio lijeka otpada 69 % doze.

Prividno poluvrijeme eliminacije procijenjeno je na približno 17 sati prema farmakokinetici višestrukih doza pri doziranju jednom dnevno. Razlike u farmakokinetici nilotiniba među bolesnicima bile su umjereno do visoko izražene.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost nilotinibu u stanju dinamičke ravnoteže ovisna je o dozi, dok su povećanja sistemske izloženosti u dozama višim od 400 mg primijenjenim jedanput na dan manje proporcionalna dozi. Dnevna sistemska izloženost nilotinibu uz dozu od 400 mg dva puta na dan u stanju dinamičke ravnoteže bila je 35 % viša nego uz dozu od 800 mg jedanput na dan. Sistemska izloženost (AUC) nilotinibu u stanju dinamičke ravnoteže pri razini doze od 400 mg dva puta na dan bila je približno 13,4 % viša nego pri razini doze od 300 mg dva puta na dan. Prosječne najniže i vršne koncentracije nilotiniba nakon 12 mjeseci bile su približno 15,7 % više nakon 400 mg dva puta na dan u usporedbi s 14,8 % nakon 300 mg dva puta na dan. Nije bilo značajnog povećanja izloženosti nilotinibu kod povećanja doze od 400 mg dva puta na dan na 600 mg dva puta na dan.

Stanje dinamičke ravnoteže je u biti postignuto do 8. dana. Povećanje serumske izloženosti nilotinibu između prve doze i stanja dinamičke ravnoteže bilo je otprilike 2 puta za doziranje jedanput na dan i 3,8 puta za doziranje dva puta na dan.

Pedijatrijska populacija

Nakon primjene nilotiniba u pedijatrijskih bolesnika u dozi od 230 mg/m$^2$ dva puta na dan, zaokruženo na najbliži višekratnik doze od 50 mg (do najveće pojedinačne doze od 400 mg), otkriveno je da su izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i klirens nilotiniba slični (unutar dvostruke vrijednosti) onima u odraslih bolesnika liječenih s 400 mg dva puta na dan. Farmakokinetička izloženost nilotinibu nakon



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

jednokratne ili višestrukih doza činila se usporedivom između pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine do < 10 godina i od ≥ 10 godina do < 18 godina.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod nilotiniba su provedena ispitivanja farmakološke sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti, fototoksičnosti i karcinogenosti (na štakorima i miševima).

Ispitivanja farmakološke sigurnosti primjene

Nilotinib nema učinaka na CNS ni na respiratorne funkcije. *In vitro* ispitivanja sigurnosti srčanih parametara pokazala su pretklinički signal za produženje QT intervala, temeljeno na blokiranju hERG protoka i produženju trajanja akcijskog potencijala u izoliranim zečjim srcima pod djelovanjem nilotiniba. Nisu zabilježeni učinci na mjerenja EKG-a u pasa ili majmuna liječenih do 39 tjedana ili u posebnom telemetrijskom ispitivanju u pasa.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u pasa u trajanju do 4 tjedna i u cinomolgus majmuna do 9 mjeseci pokazala su da je jetra primarni ciljni organ toksičnosti nilotiniba. Promjene su uključivale povećanje aktivnosti alanin aminotransferaze i alkalne fosfataze i patohistološke nalaze (uglavnom hiperplazija/hipertrofija sinusoidalnih stanica ili Kupfferovih stanica, hiperplazija žučnog voda i periportalna fibroza). Općenito su promjene biokemijskih parametara bile potpuno reverzibilne nakon razdoblja oporavka od 4 tjedna, dok su histološke promjene bile djelomično reverzibilne. Izloženosti uz najniže razine doza pri kojima su zamijećeni učinci na jetru bile su niže nego izloženost u ljudi u dozi od 800 mg/dan. Zapažene su samo manje jetrene promjene u miševa i štakora liječenih do 26 tjedana. Uglavnom reverzibilno povećanje razine kolesterola zapaženo je u štakora, pasa i majmuna.

Ispitivanja genotoksičnosti

Ispitivanja genotoksičnosti u bakterijskim *in vitro* sistemima te u sisavaca u *in vitro* i *in vivo* sistemima sa ili bez metaboličke aktivacije nisu pokazala mutageni potencijal nilotiniba.

Ispitivanja kancerogenosti

U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti kod štakora glavni ciljni organ za ne-neoplasične lezije bila je maternica (dilatacija, vaskularna ektazija, hiperplazija endotelnih stanica, upala i/ili epitelna hiperplazija). Nije bilo dokaza karcinogenosti uslijed primjene nilotiniba u dozi od 5, 15 i 40 mg/kg/dan. Izloženost (u smislu AUC-a) pri najvišoj dozi predstavljala je otprilike 2x do 3x dnevnu izloženost kod ljudi u stanju dinamičke ravnoteže (na temelju AUC-a) nilotinibu pri dozi od 800 mg/dan.

U 26-tjednom ispitivanju karcinogenosti na Tg.rasH2 miševima, u kojem je nilotinib primjenjivan u dozi od 30, 100 i 300 mg/kg/dan, otkriveni su kožni papilomi/karcinomi pri 300 mg/kg, što predstavlja otprilike 30 do 40 puta (temeljeno na AUC-u) veću izloženost od one u ljudi pri najvišoj odobrenoj dozi od 800 mg/dan (primijenjenoj kao 400 mg dvaput dnevno). Razina bez uočenih učinaka za neoplastične lezije na koži bila je 100 mg/kg/dan, što predstavlja otprilike 10 do 20 puta veću izloženost od one u ljudi pri najvišoj odobrenoj dozi od 800 mg/dan (primijenjenoj kao 400 mg dvaput dnevno). Glavni ciljni organi za ne-neoplastične lezije bili su koža (epidermalna hiperplazija), rastući zubi (degeneracija/atrofija cakline gornjih sjekutića i upala zubnog mesa/odontogenog epitela sjekutića) i timus (povećana incidencija i/ili težina smanjenja broja limfocita).

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti i plodnosti

Nilotinib ne inducira teratogenezu, ali je embrio- i fetotoksičan u dozama koje su također izazvale



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

toksičnost u majke. Povećani postimplantacijski gubici opaženi su u ispitivanjima plodnosti u oba spola, kao i u embriotoksičnom ispitivanjima, u kojima su bile liječene ženke. Smrt embrija i učinci na fetus u štakora (uglavnom smanjenje težine fetusa, preuranjeno spajanje kostiju lica (sraštena maksila i zigomatična kost), promjene organa i kostura) te povećana resorpcija fetusa i promjene kostura u zečeva prikazane su u embriotoksičnim ispitivanjima. U pre- i postnatalnim ispitivanjima u štakora, izloženost majke nilotinibu uzrokovala je sniženje tjelesne težine mladunčadi povezane s promjenama u parametrima fizičkog razvoja, kao i smanjeno parenje i plodnost potomaka. Izloženost nilotinibu u ženki uz doze pri kojima se ne zamjećuje štetno djelovanje (No-Observed-Adverse-Effect-Level) u pravilu je niže ili jednako izloženosti u ljudi uz dozu od 800 mg/dan.

Nije zamijećeno djelovanje na broj/pokretljivost sperme ili na plodnost u muških i ženskih štakora čak s najvišim ispitivanim dozama, koje su približno 5 puta veće od preporučene doze za primjenu u ljudi.

Ispitivanja u mladih životinja

U razvojnom ispitivanju u mladih štakora, nilotinib se mladim štakorima davao putem prisilne peroralne primjene od prvog tjedna nakon okota do mlađe odrasle dobi (70 dana nakon okota) u dozama od 2, 6 i 20 mg/kg/dan. Uz standardne parametre ispitivanja, napravljene su procjene razvojnih oznaka, učinaka na središnji živčani sustav, parenje i plodnost. Na temelju sniženja tjelesne težine u oba spola i odgođenog odvajanja prepucija u mužjaka (što može biti povezano sa sniženjem tjelesne težine), doza od 6 mg/kg/dan se smatrala dozom bez opaženog učinka (No-Observed-Effect-Level) u mladih štakora. Mladi štakori nisu imali pojačanu osjetljivost na nilotinib u odnosu na odrasle. Osim toga, profil toksičnosti je bio usporediv s onim opaženim u odraslih štakora.

Ispitivanja fototoksičnosti

Nilotinib apsorbira svjetlo u UV-B i UV-A rasponu, distribuira se u kožu te pokazuje fototoksični potencijal *in vitro*, bez zabilježenog učinka *in vivo*. Radi toga je rizik od fotosenzibilnosti uzrokovane nilotinibom vrlo nizak.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Nilotinib Olpha 150 mg tvrde kapsule

*Sadržaj kapsule*
laktoza hidrat
krospovidon
poloksamer
koloidni bezvodni, silicijev dioksid
magnezijev stearat

*Ovojnica kapsule*
želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
allura red AC – FD&C Red 40 (E129)

*Tinta za označavanje*
šelak
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol
kalijev hidroksid



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

Nilotinib Olpha 200 mg tvrde kapsule

*Sadržaj kapsule*
laktoza hidrat
krospovidon
poloksamer
koloidni bezvodni, silicijev dioksid
magnezijev stearat

*Ovojnica kapsule*
želatina
titanijev dioksid (E171)
tartrazin – FD&C Yellow (E102)

*Tinta za označavanje*
šelak
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol
kalijev hidroksid

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Nilotinib Olpha je dostupna u sljedećim pakiranjima:

Nilotinib Olpha 150 mg tvrde kapsule

*PVC/PVDC/Al blisteri*
- jedinična pakiranja koja sadrže 28 tvrdih kapsula.
- višestruka pakiranja koja sadrže 112 (4 pakiranja po 28) tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nilotinib Olpha 200 mg tvrde kapsule

*PVC/PVDC/Al blisteri*
- jedinična pakiranja koja sadrže 28 tvrdih kapsula.
- višestruka pakiranja koja sadrže 112 (4 pakiranja po 28) tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Olpha AS,
Rupnicu iela 5,
Olaine, Olaines novads, LV-2114,
Latvija

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nilotinib Olpha 150 mg tvrde kapsule: HR-H-499803907
Nilotinib Olpha 200 mg tvrde kapsule: HR-H-630938483

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03.07.2026.
Datum obnove odobrenja: /

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-



HALMED
03 - 07 - 2026
ODOBRENO