

 19. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nilotinib "Stada", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

33474

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilotinib "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Nilotinib "Stada" 50 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder nilotinibhydrochlorid-dihydrat svarende til 50 mg nilotinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 35 mg lactose.

Nilotinib "Stada" 150 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder nilotinibhydrochlorid-dihydrat svarende til 150 mg nilotinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 104 mg lactose.

Nilotinib "Stada" 200 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder nilotinibhydrochlorid-dihydrat svarende til 200 mg nilotinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 139 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler (kapsler)

Nilotinib "Stada" 50 mg hårde kapsler

Hvidt til gulligt pulver i hård HPMC-kapsel med rød-orange, uigennemsigtig øverste del og lysegul, uigennemsigtig nederste del, størrelse 4 (længde: omkring 14,4 mm), præget med sort (horisontalt) ”50 mg” på den øverste del.

Nilotinib "Stada" 150 mg hårde kapsler

Hvidt til gulligt pulver i rød uigennemsigtig hård HPMC-kapsler, størrelse 1 (længde: omkring 19,3 mm), præget med sort (horisontalt) ”150 mg” på den øverste del.

Nilotinib "Stada" 200 mg hårde kapsler

Hvidt til gulligt pulver i lysegul uigennemsigtig hård HPMC-kapsler, størrelse 0 (længde: omkring 21,4 mm), præget med sort (horisontalt) ”200 mg” på den øverste del.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nilotinib "Stada" er indiceret til behandling af:

* voksne og pædiatriske patienter med nydiagnosticeret kronisk Philadelphiakromosom-positiv kronisk myeloid leukæmi (CML).
* voksne patienter med kronisk og accelereret Philadelphiakromosom-positiv CML, som er resistente eller intolerante over for tidligere behandling, inkl. imatinib. Effektdata fra patienter med CML i blastkrise er ikke tilgængelige.
* pædiatriske patienter med kronisk Philadelphiakromosom-positiv CML, som er resistente eller intolerante over for tidligere behandling, herunder imatinib.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af patienter med CML.

Dosering

Behandlingen bør fortsættes, så længe klinisk fordel heraf ses, eller indtil der opstår uacceptable toksiske reaktioner.

Hvis en dosis glemmes, skal patienten udelade denne dosis og tage næste dosis som ordineret.

*Dosering til voksne Philadelphiakromosom-positive CML-patienter*

Den anbefalede dosis er:

* 300 mg 2 gange dagligt til patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase.
* 400 mg 2 gange dagligt til patienter med kronisk eller accelereret CML med resistens eller intolerance over for tidligere behandling.

*Dosering til pædiatriske Philadelphiakromosom-positive CML-patienter*

Dosering til pædiatriske patienter er individuelt tilpasset og er baseret på kropsoverfladeareal (mg/m2). Den anbefalede dosis af nilotinib er 230 mg/m2 2 gange dagligt, afrundet til nærmeste 50 mg dosis (til en maksimal enkeltdosis på 400 mg) (se tabel 1). Forskellige styrker af Nilotinib "Stada" hårde kapsler kan kombineres for at opnå den ønskede dosis.

Der er ingen erfaring med behandling af pædiatriske patienter under 2 år. Der foreligger ingen data fra nydiagnosticerede pædiatriske patienter under 10 år, og begrænsede data fra imatinib-resistente eller intolerante pædiatriske patienter under 6 år.

**Tabel 1 Pædiatrisk doseringsoversigt for nilotinib 230 mg/m2 2 gange dagligt**

|  |  |
| --- | --- |
| Kropsoverfladeareal (BSA) | Dosis i mg(2 gange dagligt) |
| Op til 0,32 m2 | 50 mg |
| 0,33 – 0,54 m2 | 100 mg |
| 0,55 – 0,76 m2 | 150 mg |
| 0,77 – 0,97 m2 | 200 mg |
| 0,98 – 1,19 m2 | 250 mg |
| 1,20 – 1,41 m2 | 300 mg |
| 1,42 – 1,63 m2 | 350 mg |
| ≥1,64 m2 | 400 mg |

*Voksne Philadelphiakromosom-positive CML-patienter i kronisk fase, som har været i behandling med nilotinib som førstelinjebehandling og som har opnået et vedvarende dybt molekylært respons (MR4.5)*

Det kan overvejes at seponere behandling af egnede voksne Philadelphiakromosom-positive (Ph+) CML-patienter i kronisk fase, som er blevet behandlet med 300 mg nilotinib to gange dagligt i mindst 3 år, hvis et dybt molekylært respons har været opretholdt i mindst et år umiddelbart før seponering af behandlingen. Seponering af behandling med nilotinib skal iværksættes af en læge, som har erfaring med behandling af patienter med CML (se pkt. 4.4 og 5.1).

For egnede patienter, som seponerer behandling med nilotinib, skal BCR-ABL-transkriptniveauer og det fuldstændige blodbillede med differentialtælling monitoreres månedligt i ét år, derefter hver 6. uge i det efterfølgende år, og herefter hver 12. uge. Monitorering af BCR-ABL-transkriptniveauer skal udføres med en kvantitativ diagnostisk test, som er valideret til at måle molekylære responsniveauer på den internationale skala (IS) med en sensitivitet på mindst MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS).

For patienter, der ikke kan opretholde MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS), men kan opretholde MMR (MMR=BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) i løbet af den behandlingsfri fase, skal BCR-ABL-transkriptniveauer monitoreres hver anden uge indtil BCR-ABL-niveauerne vender tilbage mellem MR4 og MR4.5. Patienter, som opretholder BCR-ABL-niveauerne mellem MMR og MR4 i minimum 4 fortløbende målinger, kan vende tilbage den til originale monitoreringsplan. Patienter, der ikke kan opretholde MMR, skal genoptage behandlingen indenfor 4 uger, når tab af remission er blevet konstateret.

Behandlingen med nilotinib skal genoptages med 300 mg to gange dagligt eller med en reduceret dosis på 400 mg en gang dagligt, hvis patientens dosis var blevet reduceret før seponering af behandlingen. For patienter, som genoptager behandling med nilotinib, skal BCR-ABL-transkriptniveauerne monitoreres månedligt, indtil MMR retableres, og herefter hver 12. uge (se pkt. 4.4).

*Voksne Philadelphiakromosom-positive CML-patienter i kronisk fase, som har opnået et vedvarende dybt molekylært respons (MR4.5) ved behandling med nilotinib, efter tidligere behandling med imatinib*

Det kan overvejes at seponere behandling af egnede voksne Philadelphiakromosom-positive (Ph+) CML-patienter i kronisk fase, som er blevet behandlet med nilotinib i mindst 3 år, hvis et dybt molekylært respons har været opretholdt i mindst et år umiddelbart før seponering af behandlingen. Seponering af behandling med nilotinib skal iværksættes af en læge, som har erfaring med behandling af patienter med CML (se pkt. 4.4 og 5.1).

For egnede patienter, som seponerer behandling med nilotinib, skal BCR-ABL-transkriptniveauer og det fuldstændige blodbillede med differentialtælling monitoreres månedligt i ét år, derefter hver 6. uge i det efterfølgende år, og herefter hver 12. uge. Monitorering af BCR-ABL-transkriptniveauer skal udføres med en kvantitativ diagnostisk test, som er valideret til at måle molekylære responsniveauer på den internationale skala (IS) med en sensitivitet på mindst MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS).

Patienter med bekræftet tab af MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) i den behandlingsfri fase (to konsekutive målinger med mindst 4 ugers mellemrum, der viser tab af MR4) eller tab af major molekylært respons (MMR=BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) skal genoptage behandlingen senest 4 uger efter tab af remission er blevet konstateret. Behandlingen med nilotinib skal genoptages med enten 300 mg eller 400 mg to gange dagligt. For patienter, som genoptager behandling med nilotinib, skal BCR-ABL-transkriptniveauerne monitoreres månedligt, indtil det tidligere molekylære respons eller MR4 reetableres, og herefter hver 12. uge (se pkt. 4.4).

*Dosisjusteringer eller -ændringer*

Det kan være nødvendigt midlertidigt at ophøre med nilotinib og/eller reducere dosis på grund af hæmatologiske toksiciteter (neutropeni, trombocytopeni), som ikke er relateret til den underliggende leukæmi (se tabel 2).

**Tabel 2 Dosisjusteringer ved neutropeni og trombocytopeni**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Voksne patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase ved 300 mg 2 gange dagligt og imatinib-resistente eller intolerante patienter med CML i kronisk fase ved 400 mg 2 gange dagligt | ANC\* < 1,0 × 109/l og/eller trombocytter < 50 × 109/l | 1. Behandling med nilotinib skal afbrydes, og blodbilledet monitoreres.
2. Behandlingen skal genoptages inden 2 uger ved tidligere dosis, hvis ANC >1,0×109/l og/eller trombocytter >50×109/l.
3. Hvis tallene fortsat er lave, kan en dosisreduktion til 400 mg 1 gang dagligt være nødvendig.
 |
| Voksne patienter med accelereret CML, der er imatinib-resistente eller intolerante ved 400 mg 2 gange dagligt | ANC\* < 0,5 × 109/l og/eller trombocytter < 10 × 109/l | 1. Behandling med nilotinib skal afbrydes, og blodbilledet monitoreres.
2. Behandlingen skal genoptages inden 2 uger ved tidligere dosis, hvis ANC > 1,0 × 109/l og/eller trombocytter > 20 × 109/l.
3. Hvis tallene fortsat er lave, kan en dosisreduktion til 400 mg 1 gang dagligt være nødvendig.
 |
| Pædiatriske patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase ved 230 mg/m2 2 gange dagligt og imatinib-resistente eller intolerante pædiatriske patienter med CML i kronisk fase ved 230 mg/m2 2 gange dagligt | ANC\* <1,0×109/l og/eller trombocytter < 50 × 109/l | 1. Behandling med nilotinib skal afbrydes, og blodbilledet monitoreres.
2. Behandlingen skal genoptages inden 2 uger ved tidligere dosis, hvis ANC > 1,5 × 109/l og/eller trombocytter > 75 × 109/l.
3. Hvis tallene fortsat er lave, kan en dosisreduktion til 230 mg/m2 1 gang dagligt være nødvendig.
4. Hvis en hændelse opstår efter dosisreduktion, overvej da at afbryde behandlingen.
 |

\*ANC = absolut neutrofiltal

Hvis der udvikles klinisk signifikant moderat eller svær ikke-hæmatologisk toksicitet, afbrydes behandlingen, og patienter skal overvåges og behandles derefter. Hvis den tidligere dosis var 300 mg 2 gange dagligt hos voksne patienter med nydiagnosticeret CML i den kroniske fase, eller 400 mg 2 gange dagligt hos voksne patienter med CML i kronisk eller accelereret fase, der er imatinib-resistente eller intolerante, eller 230 mg/m2 2 gange dagligt i pædiatriske patienter, kan behandlingen genoptages ved 400 mg 1 gang dagligt hos voksne patienter, og 230 mg/m2 2 gang dagligt hos pædiatriske patienter, når toksiciteten er svundet. Hvis den tidligere dosis var 400 mg 1 gang dagligt hos voksne patienter, eller 230 mg/m2 1 gang dagligt hos pædiatriske patienter, skal behandlingen afbrydes. Hvis det er klinisk passende, bør det overvejes at re-eskalere doseringen for startdosis til 300 mg 2 gange dagligt til nydiagnosticerede voksne patienter med CML i kronisk fase eller til 400 mg 2 gange dagligt til imatinib-resistente eller intolerante voksne patienter med kronisk eller accelereret CML, eller 230 mg/m2 2 gange dagligt hos pædiatriske patienter.

Forhøjede serumlipaseværdier: For grad 3-4 serumlipasestigninger, skal dosis hos voksne patienter reduceres til 400 mg 1 gang dagligt eller afbrydes. Hos pædiatriske patienter skal behandlingen afbrydes, indtil hændelsen vender tilbage til grad ≤ 1. Såfremt den tidligere dosis var 230 mg/m2 2 gange dagligt, kan behandlingen genoptages med 230 mg/m2 1 gang dagligt. Hvis den tidligere dosis var 230 mg/m2 1 gang dagligt, skal behandlingen seponeres. Serumlipaseniveauerne skal testes hver måned eller hvor det er klinisk relevant (se pkt. 4.4).

Forhøjede billirubin- og levertransaminaseværdier: For grad 3-4 bilirubin- og levertransaminasestigninger hos voksne patienter, skal dosis reduceres til 400 mg 1 gang dagligt eller afbrydes. Hvis der ses forhøjede værdier på grad ≥ 2 bilirubin eller grad ≥ 3 levertransaminase hos pædiatriske patienter, skal behandlingen afbrydes, indtil niveauerne vender tilbage til grad ≤ 1. Såfremt den tidligere dosis var 230 mg/m2 2 gange dagligt kan behandlingen genoptages med 230 mg/m2 1 gang dagligt. Hvis den tidligere dosis var 230 mg/m2 1 gang daglig, og tilbagevenden til grad ≤ 1 tager længere tid end 28 dage, bør behandlingen seponeres. Bilirubin og levertransaminaseniveauer skal testes hver måned eller hvor det er klinisk relevant.

*Særlige populationer*

*Ældre*

Cirka 12 % af deltagerne i et fase III studie med patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase og ca. 30 % af deltagerne i et fase II studie med imatinib-resistente eller intolerante patienter med kronisk og accelereret CML var 65 år eller derover. Der blev ikke observeret nogen større forskelle med hensyn til sikkerhed og virkning hos patienter ≥ 65 år sammenlignet med voksne i alderen 18-65 år.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke gennemført kliniske studier med patienter med nedsat nyrefunktion.

Da nilotinib og dets metabolitter ikke udskilles via nyrerne, forventes et fald i total-clearance ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Nedsat leverfunktion har en beskeden effekt på farmakokinetikken af nilotinib. Det vurderes, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion skal dog behandles med forsigtighed (se pkt. 4.4).

*Hjertesygdomme*

I kliniske studier blev patienter med ukontrolleret eller væsentlig hjertesygdom (f.eks. nyligt myokardieinfarkt, kronisk venstresidig hjerteinsufficiens, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi) ekskluderet. Forsigtighed bør udvises hos patienter med relevante hjertelidelser (se pkt. 4.4).

Der er blevet rapporteret stigning i serumkoncentrationen af total-kolesterol i forbindelse med behandling med nilotinib (se pkt. 4.4). Lipidprofilen skal bestemmes før behandlingsstart med nilotinib, vurderes ved måned 3 og 6 efter behandlingsstart og mindst 1 gang årligt ved kronisk behandling.

Der er rapporteret stigning i blodglucose i forbindelse med behandling med nilotinib (se pkt. 4.4). Blodglucosenivauet skal vurderes før behandlingsstart med nilotinib og monitoreres under behandlingen.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og effekten af nilotinib hos pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med Philadelphiakromosom-positiv CML i kronisk fase er klarlagt (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Der er ingen erfaring med pædiatriske patienter på under 2 år, eller pædiatriske patienter med Philadelphiakromosom-positiv CML i accelereret fase eller blastkrise. Der er ingen data fra nydiagnosticerede pædiatriske patienter på under 10 år, og begrænsede data fra imatinib-resistente eller intolerante pædiatriske patienter på under 6 år.

Administration

Nilotinib "Stada" tages 2 gange dagligt med ca. 12 timers interval og må ikke indtages sammen med mad. De hårde kapsler skal sluges hele med vand. Der må ikke indtages mad i 2 timer før, dosen tages, og der må ikke indtages mad i mindst 1 time efter, at dosen er taget.

Til patienter med synkebesvær, herunder pædiatriske patienter, som ikke er i stand til at synke de hårde kapsler, **skal der anvendes andre lægemidler med nilotinib** i stedet for Nilotinib "Stada".

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Myelosuppression

Behandling med nilotinib er associeret med (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria grad 3 og 4) trombocytopeni, neutropeni og anæmi. Forekomsten er hyppigere hos imatinib-resistente eller intolerante patienter med kronisk og accelereret CML, specielt hos patienter med accelereret CML. Der bør tages fuldstændigt blodbillede hver anden uge i de første 2 måneder og derefter en gang om måneden eller som klinisk indiceret. Myelosuppression var generelt reversibel og blev normalt håndteret ved midlertidigt at seponere behandlingen med nilotinib eller ved en dosisreduktion (se pkt. 4.2).

QT-forlængelse

Afhængigt af koncentrationen kan nilotinib forlænge kardiel ventrikulær repolarisering som målt med QT-intervallet på overflade-EKG hos voksne og pædiatriske patienter.

I fase III-studiet med patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase, som behandledes med 300 mg imatinib 2 gange dagligt, var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i QTcF-intervallet ved *steady state* 6 msek. Ingen patienter havde QTcF >480 msek. Ingen episoder med torsade de pointes blev observeret.

I fase II-studiet med imatinib-resistente og intolerante patienter med kronisk og accelereret CML, som behandledes med 400 mg imatinib 2 gange dagligt, var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i QTcF-intervallet ved *steady state* hhv. 5 og 8 msek. Der blev observeret QTcF > 500 msek. hos < 1 % af disse patienter. Ingen episoder med Torsade de Pointes blev observeret i kliniske studier.

I et studie med raske frivillige forsøgspersoner med eksponeringer, som var sammenlignelige med de eksponeringer, der ses hos patienter, var den gennemsnitlige placebokorrigerede QTcF-ændring fra *baseline* 7 msek. (CI ± 4 msek.). Ingen forsøgspersoner havde et QTcF > 450 msek. Desuden blev der ikke observeret nogen klinisk relevante arytmier under forsøget. Der blev især ikke observeret nogen episoder med torsade de pointes (forbigående eller vedvarende).

Signifikant forlængelse af QT-intervallet kan forekomme, når nilotinib uhensigtsmæssigt tages sammen med potente CYP3A4-inhibitorer og/eller lægemidler med kendt potentiale for at forlænge QT-intervallet, og/eller fødeindtag (se pkt. 4.5). Tilstedeværelsen af hypokaliæmi og hypomagnesiæmi kan yderligere forstærke denne effekt. Forlængelse af QT-intervallet kan udsætte patienten for risikoen for fatalt udfald.

Nilotinib bør anvendes med forsigtighed til patienter, som har QT-forlængelse eller har signifikant risiko for at udvikle det. Det gælder patienter:

* med medfødt lang QT-forlængelse
* med ukontrollerede eller væsentlige kardielle lidelser inklusive nylig myokardieinfarkt, kronisk venstresidig hjerteinsufficiens, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi.
* som tager antiarytmika eller andre substanser, der kan føre til QT-forlængelse.

Det er tilrådeligt at monitorere tæt om der er effekt på QT-intervallet, og et baseline-EKG er anbefalet før behandlingsstart med nilotinib og som indikeret klinisk. Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi skal korrigeres, før nilotinib administreres og skal monitoreres periodisk under behandling.

Pludselige dødsfald

Usædvanlige tilfælde (0,1 til 1 %) af pludselige dødsfald er blevet rapporteret hos imatinib-resistente og intolerante patienter med kronisk og accelereret CML, der modtog nilotinib og havde anamnese med tidligere hjertesygdom eller signifikante kardielle risikofaktorer. Komorbiditet i tillæg til den underliggende malignitet samt anden samtidig medicinering forekom også hyppigt. Abnormaliteter i ventrikulær repolarisering kan have været medvirkende faktorer. Der er ikke rapporteret nogle pludselige dødstilfælde i fase III-studiet med nydiagnosticerede patienter med kronisk fase CML.

Væskeretention og ødem

Alvorlige lægemiddelrelaterede former for væskeretention såsom pleuraeffusion, lungeødem og perikardieeffusion blev observeret med en hyppighed svarende til ikke almindelig (0,1 til 1 %) i et fase III-studie hos nydiagnosticerede CML-patienter. Lignende hændelser er blevet rapporteret post-marketing. Uventet, hurtig vægtøgning bør undersøges nøje. Hvis der forekommer tegn på svær væskeretention under behandling med nilotinib, bør ætiologien evalueres og patienten behandles i overensstemmelse hermed (se pkt. 4.2 for vejledning om håndtering af ikke-hæmatologisk toksicitet).

Kardiovaskulære hændelser

Kardiovaskulære hændelser blev rapporteret i et randomiseret fase III-studie hos nydiagnosticerede CML-patienter og er blevet rapporteret post- marketing. I dette kliniske studie med en median behandlingsvarighed på 60,5 måneder omfattede Grad 3-4 kardiovaskulære hændelser: Perifer arteriel okklusiv sygdom (henholdsvis 1,4 % og 1,1 % ved 300 mg og 400 mg nilotinib 2 gange dagligt), iskæmisk hjertesygdom (henholdsvis 2,2 % og 6,1 % ved 300 mg og 400 mg nilotinib 2 gange dagligt) og cerebrovaskulære iskæmiske hændelser (henholdsvis 1,1 % og 2,2 % ved 300 mg og 400 mg nilotinib 2 gange dagligt). Patienter skal informeres om at søge læge omgående, hvis de oplever akutte tegn eller symptomer på kardiovaskulære hændelser. Patientens kardiovaskulære status skal evalueres og kardiovaskulære risikofaktorer monitoreres og håndteres aktivt under nilotinib-behandling i henhold til gældende retningslinjer. Passende behandling bør ordineres for at styre kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.2 for vejledning om håndtering af ikke-hæmatologisk toksicitet).

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos kroniske bærere af hepatitis B-virus (HBV), efter at patienten har fået en BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmer. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller død.

Patienten bør testes for HBV-infektion før initiering af behandling med nilotinib. En specialist i leversygdomme og i behandling af hepatitis B skal konsulteres, før behandling initieres hos patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom), og hvis patienten testes HBV-positiv under behandlingen. Bærere af HBV, hvor behandling med nilotinib er nødvendig, skal overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion i hele behandlingsperioden og i flere måneder efter behandlingsophør (se pkt. 4.8).

Særlig monitorering af voksne Ph+ CML-patienter i kronisk fase, som har opnået et vedvarende dybt molekylært respons

*Egnethed til seponering af behandling*

Egnede patienter med bekræftet ekspression af de typiske BCR-ABL-transkripter, e13a2/b2a2 eller e14a2/b3a2, kan komme i betragtning til seponering af behandlingen. Patienten skal have typiske BCR-ABL-transkripter for at give mulighed for kvantificering af BCR-ABL, evaluering af dybden af molekylært respons og bestemmelse af muligt tab af molekylær remission efter seponering af behandling med nilotinib.

*Monitorering af patienter, som har seponeret behandlingen*

Hyppig monitorering af BCR-ABL-transkriptniveauer hos patienter, som er egnede til seponering af behandlingen, skal foretages med en kvantitativ diagnostisk test, der er valideret til at måle molekylært respons med en følsomhed på mindst MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS).

BCR-ABL-transkriptniveauer skal vurderes før og under seponering af behandlingen (se pkt. 4.2 og 5.1).

Tab af major molekylært respons (MMR=BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) hos CML-patienter, som modtog nilotinib som første- eller andenlinje-behandling, eller bekræftet tab af MR4 (to konsekutive målinger med mindst 4 ugers mellemrum, som viser tab af MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS)) hos CML-patienter, som modtog nilotinib som andenlinje-behandling, skal medføre genoptagelse af behandlingen senest 4 uger efter tab af remission er blevet konstateret. Der kan opstå molekylært tilbagefald i løbet af den behandlingsfri fase. Langtidsdata er endnu ikke tilgængelig. Det er derfor vigtigt at udføre hyppig monitorering af BCR-ABL-transkriptniveauer og fuldstændig blodtælling med differentialtælling for at påvise eventuelt tab af remission (se pkt. 4.2). BCR-ABL kinase-domæne-mutationstest skal udføres hos patienter, der ikke kan opretholde MMR 3 måneder efter genoptagelse af behandlingen.

Laboratorietests og monitorering

*Blodlipider*

I et fase III-studie med patienter med nydiagnosticeret CML viste 1,1 % af patienterne, behandlet med 400 mg nilotinib 2 gange dagligt, grad 3-4 stigning i total-kolesterol, hvorimod der ikke blev observeret grad 3-4 stigning i gruppen, der fik 300 mg 2 gange dagligt (se pkt. 4.8). Det anbefales, at lipidprofilen bestemmes før behandlingsstart med nilotinib, vurderes ved måned 3 og 6 efter behandlingsstart og mindst 1 gang årligt ved kronisk behandling (se pkt. 4.2). Hvis en HMG-CoA-reduktasehæmmer (lipid-sænkende lægemiddel) er nødvendigt, henvises til pkt. 4.5 før behandlingsstart, da nogle HMG-CoA-reduktase-hæmmere også metaboliseres af CYP3A4-enzymsystemet.

*Blodglucose*

I et fase III-studie med patienter med nydiagnosticeret CML viste henholdsvis 6,9 % og 7,2 % af patienterne behandlet med 400 mg nilotinib eller med 300 mg nilotinib 2 gange dagligt grad 3-4 stigning i blodglucose. Det anbefales at vurdere glucoseniveauet før behandlingsstart med nilotinib og at monitorere blodglucose under behandlingen i henhold til klinisk praksis (se pkt. 4.2). Hvis prøveresultaterne indicerer behandling, bør lægen følge den lokale standardpraksis og behandlingsvejledning.

Interaktioner med andre lægemidler

Administration af nilotinib sammen med lægemidler, som er potente CYP3A4-hæmmere (herunder, men ikke begrænset til, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, ritonavir) bør undgås. Er behandling med et af disse lægemidler nødvendig, anbefales det, at behandlingen med nilotinib afbrydes, hvis det er muligt (se pkt. 4.5). Hvis forbigående afbrydelse af behandlingen ikke er mulig, er tæt monitorering af patienten for forlængelse af QT-intervallet indiceret (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2).

Samtidig anvendelse af nilotinib med lægemidler, som er potente inducere af CYP3A4 (f.eks. phenytoin, rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og perikon) kan sandsynligvis mindske eksponeringen for nilotinib i klinisk relevant udstrækning. Derfor bør samtidig administration af alternative lægemidler med mindre potentiale for CYP3A4-induktion vælges til patienter, der samtidig modtager nilotinib (se pkt. 4.5).

Effekt af mad

Nilotinibs biotilgængelighed øges af mad. Nilotinib "Stada" må ikke tages sammen med mad (se pkt. 4.2 og 4.5) og skal tages 2 timer efter et måltid. Der må ikke indtages mad i mindst en time efter indtagelse af dosis. Grapejuice og andre madvarer, der vides at hæmme CYP3A4, bør undgås.

Til patienter med synkebesvær, herunder pædiatriske patienter, som ikke er i stand til at synke de hårde kapsler, **skal der anvendes andre lægemidler med nilotinib** i stedet for Nilotinib "Stada".

Nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion har en beskeden effekt på farmakokinetikken af nilotinib. Administration af en enkelt dosis på 200 mg nilotinib resulterede i en stigning i AUC på hhv. 35 %, 35 % og 19 % hos personer med mildt, moderat og svært nedsat leverfunktion, sammenlignet med en kontrolgruppe af personer med normal leverfunktion. Den forventede steady-state Cmax af nilotinib viste en stigning på hhv. 29 %, 18 % og 22 %. Kliniske studier har ekskluderet patienter med alanin transaminase (ALAT) og/eller aspartat transaminase (ASAT) > 2,5 (eller > 5, hvis relateret til sygdom) gange den øvre normalgrænse og/eller total bilirubin > 1,5 gange den øvre normalgrænse. Metaboliseringen af nilotinib sker hovedsageligt i leveren. Patienter med nedsat leverfunktion kan derfor have øget eksponering for nilotinib og bør behandles med forsigtighed (se pkt. 4.2).

Serumlipase

Der er observeret forhøjelser af serumlipase. Der rådes til forsigtighed hos patienter med tidligere kendt pankreatit. I tilfælde af mavesymptomer i forbindelse med forhøjede lipaseværdier bør behandling med nilotinib afbrydes, og nødvendige diagnostiske test bør overvejes for at udelukke pankreatitis.

Total gastrektomi

Biotilgængeligheden af nilotinib kan blive reduceret hos patienter med total gastrektomi (se pkt. 5.2). Det bør overvejes at foretage hyppigere opfølgning af disse patienter.

Tumor lysis-syndrom

På grund af risikoen for tumor lysis syndrom (TLS) anbefales korrektion af klinisk signifikant dehydrering og behandling af forhøjede urinsyreniveauer før påbegyndelse af behandling med nilotinib (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Anormale laboratorieværdier som milde til moderate, forbigående, forhøjede aminotransferaser og totalt bilirubin er observeret hos børn med højere frekvens end hos voksne, hvilket indikerer en højere risiko for hepatotoksicitet hos den pædiatriske population (se pkt. 4.8). Leverfunktionen (niveauer af bilirubin- og levertransaminaser) bør overvåges månedligt eller på klinisk indikation. Forhøjet bilirubin og levertransaminaser bør håndteres ved midlertidigt at tilbageholde nilotinib, reducere dosis og/eller seponering af nilotinib (se pkt. 4.2). Et studie udført på den pædiatriske CML-population har dokumenteret væksthæmning hos patienter behandlet med nilotinib (se pkt. 4.8). Der anbefales tæt monitorering af pædiatriske patienters vækst under behandling med nilotinib.

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Nilotinib kan gives i kombination med hæmatopoietiske vækstfaktorer som erythropoietin eller granulocytkoloni-stimulerende faktor (G-CSF), hvis dette er klinisk indiceret. Det kan gives med hydroxyurea eller anagrelid, hvis dette er klinisk indiceret.

Nilotinib metaboliseres hovedsageligt i leveren, og det formodes at CYP3A4 er den væsentligste bidragsyder til den oxidative metabolisme. Nilotinib er også substrat for multiefflukspumpen P-glykoprotein (P-gp). Derfor kan absorption og efterfølgende elimination af systemisk absorberet nilotinib påvirkes af lægemidler, der påvirker CYP3A4 og/eller P-gp.

Substanser, der kan øge serumkoncentrationerne af nilotinib

Samtidig administration af nilotinib og imatinib (substrat og moderator af P-gp og CYP3A4) havde en svagt hæmmende effekt på CYP3A4 og/eller P-gp. AUC for imatinib steg med 18-39 %, og AUC for nilotinib steg med 18-40 %. Det er usandsynligt, at disse forandringer er klinisk vigtige.

Eksponeringen for nilotinib hos raske forsøgspersoner 3-dobledes ved samtidig administration med den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol. Samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere, inkl. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, clarithromycin og telithromycin, bør derfor undgås (se pkt. 4.4). Øget eksponering for nilotinib kan muligvis også forventes med moderate CYP3A4-hæmmere. Samtidig behandling med alternative lægemidler uden eller med minimal CYP3A4-hæmning bør overvejes.

Substanser, der kan mindske serumkoncentrationerne af nilotinib

Rifampicin, en potent CYP3A4-inducer, nedsætter nilotinib Cmax med 64 % og reducerer nilotinib AUC med 80 %. Rifampicin og nilotinib må ikke anvendes samtidig.

Samtidig administration af andre lægemidler, som inducerer CYP3A4 (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og perikon), kan ligeledes sandsynligvis mindske eksponeringen for nilotinib i klinisk relevant grad. Man bør vælge alternative stoffer med mindre enzyminduktionspotentiale hos patienter, for hvem CYP3A4-inducere er indiceret.

Nilotinibs opløselighed er pH-afhængig med lavere opløselighed ved højere pH. Gastrisk pH var markant øget, men absorptionen af nilotinib var kun let nedsat (27 % nedsættelse af Cmax og 34 % nedsættelse af AUC0-∞) i raske frivillige, der fik esomeprazol på 40 mg 1 gang dagligt i 5 dage. Nilotinib kan anvendes samtidig med esomeprazol eller andre protonpumpehæmmere efter behov.

I et studie med raske forsøgspersoner, blev der ikke observeret nogen signifikant ændring i nilotinibs farmakokinetik når en enkelt 400 mg dosis af nilotinib blev administreret 10 timer efter og 2 timer før famotidin. Når samtidig brug af en H2-blokker er nødvendig, kan den derfor administreres ca. 10 timer før og ca. 2 timer efter nilotinib.

I det samme studie som nævnt ovenfor var der ingen ændringer i nilotinibs farmakokinetik ved administrationen af et antacidum (aluminiumhydroxid/magnesium­hydroxid/simethicon) 2 timer før eller efter en enkelt 400 mg dosis af nilotinib. Hvis det er nødvendigt, kan et antacidum derfor administreres ca. 2 timer før eller efter nilotinib.

Substanser, hvis systemiske koncentration kan ændres af nilotinib

*In vitro* er nilotinib en relativt stærk hæmmer af CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og UGT1A1, hvor CYP2C9 har den laveste Ki-værdi (Ki = 0,13 mikroM).

Et enkeltdosis lægemiddelinteraktionsstudie hos raske forsøgspersoner med 25 mg warfarin, et sensitivt CYP2C9-substrat, og 800 mg nilotinib resulterede ikke i nogle forandringer i warfarins farmakokinetiske parametre eller warfarins farmakodynamiske målinger såsom protrombintid (PT) og international normaliseret ratio (INR). Der er ingen steady-state data. Dette studie tyder på, at en klinisk relevant lægemiddelinteraktion mellem nilotinib og warfarin er mindre sandsynlig op til en dosis på 25 mg warfarin. På grund af mangel på steady-state data anbefales det at kontrollere warfarins farmakodynamiske markører (INR eller PT) efter påbegyndelse af behandling med nilotinib (i det mindste i løbet af de første 2 uger).

I CML-patienter øger nilotinib 400 mg to gange dagligt i 12 dage den systemiske eksponering (AUC og Cmax) af oral midazolam (substrat af CYP3A4) henholdsvis 2,6 gange og 2,0 gange. Nilotinib er en moderat CYP3A4-hæmmer. Som resultat kan den systemiske eksponering af andre lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. visse HMG-CoA-reduktase-hæmmere), øges, når det administreres sammen med nilotinib. Passende monitorering og dosisjustering kan være nødvendig for lægemidler, der er CYP3A4-substrater og har et snævert terapeutisk indeks (herunder, men ikke begrænset til, alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, sirolimus og tacrolimus), når de administreres sammen med nilotinib.

Kombination af nilotinib med statiner, som hovedsageligt elimineres af CYP3A4, kan øge risikoen for statin-induceret myopati, herunder rabdomyolyse.

Antiarytmika og andre lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet

Nilotinib bør anvendes med forsigtighed til patienter, som har eller kan udvikle forlænget QT-interval, inkl. patienter, der tager antiarytmiske lægemidler som amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin og sotalol eller andre lægemidler, der kan føre til QT-forlængelse, f.eks. chloroquin, halofantrin, clarithromycin, haloperidol, methadon og moxifloxacin (se pkt. 4.4).

Interaktion med fødevarer

Absorptionen og biotilgængeligheden af nilotinib øges, hvis det tages sammen med mad, hvilket resulterer i højere serumkoncentration (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Grapejuice og andre madvarer, der vides at hæmme CYP3A4, bør undgås.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/prævention

Kvinder i den fertile alder skal anvende yderst sikker kontraception under behandling med nilotinib og i to uger efter endt behandling.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af nilotinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Nilotinib bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med nilotinib. Hvis det anvendes under graviditet, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Hvis en kvinde i behandling med nilotinib overvejer at blive gravid, kan seponering af behandlingen overvejes i henhold til kriterierne for seponering, som beskrevet i pkt. 4.2 og 4.4. Der er begrænset data vedrørende graviditet hos patienter, der er i behandlingsfri remission (TFR). Hvis graviditet er planlagt i løbet af TFR-fasen, skal patienten informeres om potentielt behov for at genoptage behandlingen med nilotinib under graviditeten (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amning

Det er ukendt, om nilotinib udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at nilotinib udskilles i mælk (se pkt. 5.3). Eftersom en risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes, må kvinder ikke amme under behandling med Nilotinib og i op til 2 uger efter den sidste dosis.

Fertilitet

Dyreforsøg har ikke påvist effekt på fertiliteten hos hverken han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Nilotinib påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det anbefales dog, at patienter, der oplever svimmelhed, træthed, synsforstyrrelser eller andre bivirkninger, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, skal afholde sig fra disse aktiviteter, så længe bivirkningerne varer ved (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen bygger på samlede data fra 3.422 patienter behandlet med nilotinib i 13 kliniske studier med de godkendte indikationer: Voksne og pædiatriske patienter med nydiagnosticeret Philadelphiakromosom- positiv kronisk myeloid leukæmi (CML) i kronisk fase (5 kliniske studier med 2.414 patienter), voksne patienter med Philadelphiakromosom- positiv CML i kronisk og accelereret fase, som er resistente eller intolerante over for tidligere behandling, herunder imatinib (6 kliniske studier med 939 patienter) og pædiatriske patienter med Philadelphiakromosom- positiv CML i kronisk fase, som er resistente eller intolerante over for tidligere behandling, herunder imatinib (2 kliniske studier med 69 patienter). Disse samlede data svarer til eksponering i 9.039,34 patientår.

Nilotinibs sikkerhedsprofil er konsistent på tværs af indikationer.

De mest almindelige bivirkninger (forekomst ≥ 15 %) fra det samlede data var: Udslæt (26,4 %), infektion i de øvre luftveje (herunder faryngitis, nasofaryngitis, rhinitis) (24,8 %), hovedpine (21,9 %), hyperbilirubinæmi (herunder forhøjet bilirubin i blodet) (18,6 %), artralgi (15,8 %), træthed (15,4 %), kvalme (16,8 %), pruritus (16,7 %) og trombocytopeni (16,4 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske studier og rapporter efter markedsføring (tabel 3) er opstillet i henhold til MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategorier defineres ved hjælp af følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

## Tabel 3 Bivirkninger

|  |
| --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Meget almindelig: | Infektion i de øvre luftveje (herunder faryngitis, nasofaryngitis, rhinitis) |
| Almindelig: | Follikulitis, bronkitis, candidiasis (herunder oral candidiasis), pneumoni, gastroenteritis, urinvejsinfektion |
| Ikke almindelig: | Herpes virusinfektion, anal absces, candidiasis (candida infektion), furunkel, sepsis, subkutan absces, tinea pedis |
| Sjælden: | Hepatitis B reaktivering |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |
| Ikke almindelig: | Hudpapillom |
| Sjælden: | Oralt papillom, paraproteinæmi |
| **Blod og lymfesystem** |
| Meget almindelig: | Anæmi, trombocytopeni |
| Almindelig: | Leukopeni, leukocytose, neutropeni, trombocytæmi |
| Ikke almindelig: | Eosinofili, febril neutropeni, lymfopeni, pancytopeni |
| **Immunsystemet** |
| Ikke almindelig: | Hypersensitivitet |
| **Det endokrine system** |
| Meget almindelig: | Væksthæmning |
| Almindelig: | Hypothyroidisme |
| Ikke almindelig: | Hyperthyroidisme |
| Sjælden: | Sekundær hyperparathyroidisme, thyroiditis |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Almindelig: | Forstyrrelser i elektrolytbalancen (herunder hypomagnesiæmi, hyperkaliæmi, hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypokalcæmi, hyperkalcæmi, hyperfosfatæmi), diabetes mellitus, hyperglykæmi, hyperkolesterolæmi, hyperlipidæmi, hypertriglyceridæmi, nedsat appetit, arthritis urica, hyperurikæmi, hypofosfatæmi (herunder nedsat fosfor i blodet) |
| Ikke almindelig: | Dehydrering, øget appetit, dyslipidæmi, hypoglykæmi |
| Sjælden: | Appetitforstyrrelse, tumorlyse syndrom |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Almindelig: | Depression, søvnløshed, angst |
| Ikke almindelig: | Amnesi, konfusion, desorientering |
| Sjælden: | Dysfori |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig: | Hovedpine |
| Almindelig: | Svimmelhed, hypæstesi, paræstesi, migræne |
| Ikke almindelig: | Cerebrovaskulære hændelser, intrakraniel/cerebral blødning, iskæmisk apopleksi, transitorisk iskæmisk attak, cerebralt infarkt, bevidstløshed (herunder synkope), tremor, opmærksomhedsforstyrrelser, hyperæstesi, dysæstesi, letargi, perifer neuropati, *restless legs* syndrom, ansigtslammelse |
| Sjælden: | Basilar arteriestenose, hjerneødem, optisk neuritis |
| **Øjne** |
| Almindelig: | Konjunktivitis, tørre øjne (inklusive xeroftalmi), øjenirritation, hyperæmi (skleral, konjunktival, okulær), sløret syn |
| Ikke almindelig: | Nedsat syn, konjunktival blødning, nedsat synsskarphed, øjenlågsødem, blefaritis, fotopsi, allergisk konjunktivitis, diplopi, øjenblødning, smerter i øjnene, øjenpruritus, hævede øjne, okulær overfladesygdom, periorbitalt ødem, fotofobi |
| Sjælden: | Korioretinopati, papilødem |
| **Øre og labyrint** |
| Almindelig: | Vertigo, smerter i ørerne, tinnitus |
| Ikke almindelig: | Nedsat hørelse (hypoacusis) |
| **Hjerte** |
| Almindelig: | Angina pectoris, arytmi (inklusiv atrioventrikulært blok, hjerteflimren, ventrikulære ekstrasystoler, takykardi, atriefibrillation, bradykardi), palpitationer, QT-forlængelse på EKG, koronararteriesygdom |
| Ikke almindelig: | Myokardieinfarkt, hjertemislyd, perikardiel effusion, hjertesvigt, diastolisk dysfunktion, venstresidig grenblok, perikarditis |
| Sjælden: | Cyanose, nedsat uddrivningsfraktion |
| Ikke kendt: | Ventrikulær dysfunktion |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Almindelig: | Hypertension, rødmen, perifer arteriel okklusiv sygdom |
| Ikke almindelig: | Hypertensiv krise, claudicatio intermittens, perifer arteriestenose, hæmatomer, arteriosklerose, hypotension, trombose |
| Sjælden: | Hæmoragisk shock |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Meget almindelig: | Hoste |
| Almindelig: | Dyspnø, funktionsdyspnø, epistaxis, orofaryngeal smerte |
| Ikke almindelig: | Lungeødem, pleural effusion, interstitiel lungesygdom, pleurasmerter, pleuritis, halsirritation, dysfoni, pulmonal hypertension, pibende vejrtrækning |
| Sjælden: | Faryngolaryngeale smerter |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindelig: | Kvalme, øvre abdominalsmerter, forstoppelse, diarré, opkastning |
| Almindelig: | Pankreatitis, abdominalt ubehag, abdominal udspiling, flatulens, abdominalsmerter, dyspepsi, gastritis, gastroøsofageal reflux, hæmorroider, stomatitis |
| Ikke almindelig: | Gastrointestinal blødning, melæna, mundsår, smerter i øsofagus, mundtørhed, følsomme tænder (hyperæstesi tænder), dysgeusi, enterocolitis, ventrikelulcus, tandkødsbetændelse, spiserørsbrok, rektalblødning |
| Sjælden: | Perforation af gastrointestinal ulcus, hæmatemese, øsofageal ulcus, ulcerativ øsofagit, retroperitoneal blødning, subileus |
| **Lever og galdeveje** |
| Meget almindelig: | Hyperbilirubinæmi (inklusive forhøjet bilirubin i blodet) |
| Almindelig: | Unormal leverfunktion. |
| Ikke almindelig: | Hepatotoksicitet, toksisk hepatitis, ikterus, kolestase, hepatomegali |
| **Hud og subkutane væv** |
| Meget almindelig: | Udslæt, pruritus, alopeci |
| Almindelig: | Natlige svedeture, eksem, urticaria, hyperhidrose, kontusion, akne, dermatitis (inklusive allergisk, eksfoliativ og akneiform), tør hud, erytem |
| Ikke almindelig: | Eksfoliativt udslæt, medikamentelt udsæt, smerte i huden, ekkymose, hævet ansigt, blærer, hudcyster, erythema nodosum, hyperkeratose, petekkier, fotosensibilitet, psoriasis, misfarvninger af huden, afskalning af huden, hyperpigmentering af huden, hypertrofi af huden, hudsår |
| Sjælden: | Erythema multiforme, palmoplantar erytrodysæstesisyndrom, sebacøs hyperplasi, hudatrofi |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Meget almindelig: | Myalgi, artralgi, rygsmerter, ekstremitetssmerter |
| Almindelig: | Muskuloskeletale brystsmerter, muskuloskeletale smerter, smerter i nakken, muskelsvaghed, muskelspasmer, knoglesmerter |
| Ikke almindelig: | Stivhed i muskuloskeletale dele, hævede led, artritis, smerter i siden |
| **Nyrer og urinveje** |
| Almindelig: | Pollakisuri, dysuri |
| Ikke almindelig: | Imperiøs vandladning, nykturi, kromaturi, hæmaturi, nyresvigt, urininkontinens |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Almindelig: | Erektil dysfunktion, menorrhagi |
| Ikke almindelig: | Brystsmerter, gynækomasti, hævede brystvorter |
| Sjælden: | Brystspændinger |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Meget almindelig: | Træthed, feber |
| Almindelig: | Brystsmerter (inklusive ikke-kardielle brystsmerter), smerter, ubehag i brystet, utilpashed, asteni og perifert ødem, kulderystelse, influenzalignende sygdom |
| Ikke almindelig: | Ansigtsødem, gravitationsødem, følelse af temperaturændring i kroppen (inklusive hedeture, kuldefølelse), lokaliseret ødem |
| Sjælden: | Pludselige dødsfald |
| **Undersøgelser** |
| Meget almindelig: | Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet lipase |
| Almindelig: | Nedsat hæmoglobin, forhøjet blodamylase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet kreatininfosfokinase i blodet, vægttab, vægtøgning, forhøjet kreatinin, forhøjet total kolesterol |
| Ikke almindelig: | Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet, forhøjet urea i blodet, forhøjet ukonjugeret bilirubin i blodet, forhøjet parathyroideahormon i blodet, forhøjede triglycerider i blodet, nedsatte globuliner, forhøjet lipoprotein kolesterol (inklusive low density (LDL) og high density (HDL)), forhøjet troponin |
| Sjælden: | Nedsat glucose i blodet, nedsat insulin i blodet, forhøjet insulin i blodet, nedsat insulin C-peptid |

Bemærk: Ikke alle bivirkninger blev observeret i pædiatriske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Pludselige dødsfald*

Der er rapporteret om usædvanlige tilfælde (0,1 til 1 %) af pludselige dødsfald for nilotinib i kliniske forsøg og/eller i ”compassionate use”-programmer hos imatinib-resistente eller intolerante patienter med kronisk eller accelereret CML, der havde anamnese med tidligere hjertesygdom eller signifikante kardielle risikofaktorer (se pkt. 4.4).

*Reaktivering af hepatitis B*

Reaktivering af hepatitis B er beskrevet i forbindelse med behandling med BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller død (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerheden ved nilotinib hos pædiatriske patienter (fra 2 til < 18 år) med Philadelphia­kromosom-positiv CML i kronisk fase (n = 58) er blevet undersøgt i ét hovedstudie over en periode på 60 måneder (se pkt. 5.1). Frekvensen, typen og sværhedsgraden af de observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter har generelt været i overensstemmelse med det, der er observeret hos voksne patienter, med undtagelse af forhøjet hyperbilirubinæmi/bilirubin i blodet (grad 3/4: 10,3 %) og transaminaseforhøjelse (ASAT-grad 3/4: 1,7 %, ALAT-grad 3/4: 12,1 %), der blev rapporteret med en højere frekvens end hos voksne patienter. Bilirubin og levertransaminaseniveauer bør overvåges under behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Væksthæmning hos den pædiatriske population*

I et studie udført på den pædiatriske CML-population, med en median eksponering på 51,9 måneder i nyligt diagnosticeret patienter og 59,9 måneder i imatinib/dasatinib-resistente eller imatinib-intolerante Ph+ CML-CP-patienter, blev der observeret væksthæmning (krydsning af mindst 2 primære percentilkurver fra *baseline*) hos 8 patienter: 5 (8,6 %) krydsede 2 primære percentilkurve fra *baseline* og 3 (5,2 %) krydsede 3 primære percentilkurver fra *baseline*. Væksthæmningsrelaterede hændelser blev rapporteret hos 3 patienter (5,2 %). Der anbefales tæt monitorering af pædiatriske patienters vækst under behandling med nilotinib (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er indrapporteret isolerede tilfælde af tilsigtet overdosering med nilotinib, hvor et ukendt antal nilotinib hårde kapsler blev indtaget i kombination med alkohol og andre lægemidler. Tilfælde inkluderede neutropeni, opkastning og døsighed. Der var ikke indrapporteret ECG-forandringer eller hepatotoksicitet. Det blev rapporteret, at patienterne kom sig.

I tilfælde af overdosering skal patienten observeres og passende støttende behandling gives.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, BCR-ABL tyrosinkinase­hæmmere, ATC-kode: L01EA03.

Virkningsmekanisme

Nilotinib er en potent hæmmer af BCR-ABL-onkoproteinets ABL-tyrosinkinaseaktivitet både i cellelinjerne og i primære Philadelphia-kromosompositive leukæmiceller. Stoffet binder sig med høj affinitet til ATP-bindingsstedet på en sådan måde, at det er en potent hæmmer af vildtype BCR-ABL og opretholder aktivitet mod 32/33-imatinibresistente muterede former af BCR-ABL. Som følge af denne biokemiske aktivitet hæmmer nilotinib selektivt proliferationen og inducerer apoptose i cellelinjer og i primære Philadelphia-kromosompositive leukæmiceller fra CML-patienter. I murine modeller af CML reducerer nilotinib som enkeltstående stof tumorbyrden og forlænger overlevelsen efter oral administration.

Farmakodynamisk virkning

Nilotinib har lille eller ingen virkning mod de fleste andre undersøgte proteinkinaser, inkl. Src, undtagen for PDGF-, KIT- and Ephrin-receptorkinaser, som det hæmmer ved koncentrationer inden for det interval, der opnås efter oral administration ved terapeutiske doser, der anbefales til behandling af CML (se tabel 4).

**Tabel 4 Nilotinibs kinaseprofil (fosforylation IC50 nM)**

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

Klinisk virkning

*Kliniske studier med nydiagnosticeret CML i kronisk fase*

Et open-label, multicenter, randomiseret fase III studie blev udført for at bestemme effekten af nilotinib vs. imatinib hos 846 voksne patienter med cytogenetisk bekræftet nydiagnosticeret Philadelphiskromosompositiv CML i kronisk fase. Patienterne havde fået stillet diagnosen indenfor de seneste 6 måneder og var hidtil ikke behandlet, dog med undtagelse af hydroxyurea og/eller anagrelid. Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til at modtage enten nilotinib 300 mg 2 gange dagligt (n=282), nilotinib 400 mg dagligt (n=281) eller imatinib 400 mg 1 gang dagligt (n=283). Randomiseringen blev stratificeret af Sokal risikoscoren ved tidspunktet for diagnosen.

Baseline karakteristika var velbalanceret mellem de tre behandlingsarme. Gennemsnitlig alder var 47 år i begge nilotinib-arme og 46 år i imatinib-armen; med 12,8 %, 10,0 % og 12,4 % af patienterne værende ≥65 år i hhv. behandlingsarmene for nilotinib 300 mg 2 gange dagligt, nilotinib 400 mg 2 gange dagligt og imatinib 400 mg 1 gang dagligt. Der var en lille overvægt af kvindelige patienter (56,0 %, 62,3 % og 55,8 %, i hhv. nilotinib 300 mg 2 gange dagligt, 400 mg 2 gange dagligt og imatinib 400 mg 1 gang dagligt). Over 60 % af alle patienterne var kaukasier og 25 % af alle patienterne var asiater.

Det primære dataanalyse-tidspunkt var, da alle 846 patienter havde afsluttet 12 måneders behandling (eller afsluttet tidligere). Efterfølgende analyser afspejler, når patienter har fuldført 24, 36, 48, 60 og 72 måneders behandling (eller afsluttet tidligere). Den mediane behandlingstid var ca. 70 måneder for nilotinib-grupperne og 64 måneder for imatinib-gruppen. Gennemsnitsdosis var hhv. 593 mg/dag for nilotinib 300 mg 2 gange dagligt, 772 mg/dag for nilotinib 400 mg 2 gange dagligt og 400 mg/dag for imatinib 400 mg 1 gang dagligt. Dette studie er stadig i gang.

Det primære effektendepunkt var major molekulært respons (MMR) ved 12 måneder. MMR var defineret som ≤0,1 % BCR-ABL/ABL% på en international skala (IS) målt ved RQ-PCR, som modsvarer til en ≥3 log-reduktion af BCR-ABL-transkript fra den standardiserede baseline. MMR-rate ved 12 måneder var statistisk signifikant højere for nilotinib 300 mg 2 gange dagligt sammenlignet med imantinib 400 mg 1 gang dagligt (44,3 % vs. 22,3 %, p<,0001). MMR-raten ved 12 måneder var også statistisk signifikant højere for nilotinib 400 mg 2 gange dagligt sammenlignet med imantinib 400 mg 1 gang dagligt (42,7 % vs. 22,3 %, p<0,0001).

Raten for MMR ved 3, 6, 9 og 12 måneder var hhv. 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % and 44,3 % for nilotinib 300 mg 2 gange dagligt, 5,0 %, 29,5 %, 381 % og 42,7 % for nilotinib 400 mg 2 gange dagligt, og 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % and 22,3 % for imatinib 400 mg 1 gang dagligt.

Raten for MMR ved 12, 24, 36, 48, 60 og 72 måneder er præsenteret i tabel 5.

## Tabel 5 MMR-rate

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Nilotinib300 mg2 gange dagligt n = 282(%) | Nilotinib400 mg2 gange dagligt n = 281(%) | Imatinib400 mg1 gang dagligtN = 283(%) |
| **MMR ved 12 måneder** |  |  |  |
| Respons (95 % CI) | 44,31 (38,4; 50,3) | 42,71 (36,8; 48,7) | 22,3 (17,6; 27,6) |
| **MMR ved 24 måneder** |  |  |  |
| Respons (95 % CI) | 61,71 (55,8; 67,4) | 59,11 (53,1; 64,9) | 37,5 (31,8; 43,4) |
| **MMR ved 36 måneder2** |  |  |  |
| Respons (95 % CI) | 58,51 (52,5; 64,3) | 57,31 (51,3; 63,2) | 38,5 (32,8; 44,5) |
| **MMR ved 48 måneder3** |  |  |  |
| Respons (95 % CI) | 59,91 (54,0; 65,7) | 55,2 (49,1; 61,1) | 43,8 (38,0; 49,8) |
| **MMR ved 60 måneder4** |  |  |  |
| Respons (95 % CI) | 62,8 (56,8; 68,4) | 61,2 (55,2; 66,9) | 49,1 (43,2; 55,1) |
| **MMR ved 72 måneder5** |  |  |  |
| Respons (95 % CI) | 52,5 (46,5; 58,4) | 57,7 (51,6; 63,5) | 41,7 (35,9; 47,7) |

1 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test p-værdi for responsrate (*vs*. imatinib 400 mg) < 0,0001

2 Kun patienter, der var i MMR på et bestemt tidspunkt, er inkluderet som respondenter for det pågældende tidspunkt. I alt 199 (35,2 %) af alle patienter var ikke evaluerbare for MMR ved 36 måneder (87 i nilotinib-gruppen, der fik 300 mg 2 gange dagligt og 112 i imatinib-gruppen) på grund af manglende/ikke evaluerbare PCR-vurderinger (n = 17), atypiske transkriptioner ved *baseline* (n = 7), eller ophør før 36 måneder (n = 175).

3 Kun patienter, der var i MMR på et bestemt tidspunkt, er inkluderet som respondenter på det pågældende tidspunkt. I alt 305 (36,1 %) af alle patienter var ikke evaluerbare for MMR ved 48 måneder (98 i nilotinib-gruppen, der fik 300 mg 2 gange dagligt, 88 i nilotinib-gruppen, der fik 400 mg 2 gange dagligt, og 119 i imatinib-gruppen) på grund af manglende/ikke evaluerbare PCR-vurderinger (n = 18), atypiske transkriptioner ved *baseline* (n = 8) eller ophør før 48 måneder (n = 279).

4 Kun patienter, der var i MMR på et bestemt tidspunkt, indgår som respondenter for det tidspunkt. I alt 322 (38,1 %) af alle patienter var ikke evaluerbare for MMR efter 60 måneder (99 i nilotinib 300 mg to gange dagligt gruppen, 93 i nilotinib 400 mg to gange dagligt gruppen og 130 i imatinib-gruppen) på grund af manglende/ikke evaluerbare PCR-vurderinger (n = 9), atypiske transkripter ved *baseline* (n = 8) eller seponering forud for 60-måneders tidspunktet (n = 305).

5 Kun patienter, der var i MMR på et bestemt tidspunkt, indgår som respondenter for det tidspunkt. I alt 395 (46,7 %) af alle patienter var ikke evaluerbare for MMR efter 72 måneder (130 i nilotinib 300 mg to gange dagligt gruppen, 110 i nilotinib 400 mg to gange dagligt gruppen og 155 i imatinib-gruppen) på grund af manglende / ikke evaluerbare PCR-vurderinger (n = 25), atypiske transkripter ved *baseline* (n = 8) eller seponering forud for 72-måneders tidspunktet (n = 362).

Raterne for MMR ved forskellige tidspunkter (inklusive patienter, der opnåede MMR ved eller før disse tidspunkter som respondenter) er angivet i den kumulative incidens af MMR (se figur 1).

## Figur 1 Kumulativ incidens af MMR

## A graph of a number of patients  Description automatically generated

76%; *p* < 0,0001

61 %

60 %

56 %

53 %

44 %

27 %

0

6

12

18

24

30

36

42

48

54

60

66

72

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

77%; *p*< 0,0001

Nilotinib 300 mg 2 gange dagligt (n = 282)

Nilotinib 400 mg 2 gange dagligt (n = 281)

Imatinib 400 mg 1 gang dagligt (n = 283)

51%;

*p*< 0,0001

**Ved** 1 år

55%; *p*< 0,0001

**Ved** 6 år

**Ved** 4 år

**Ved** 5 år

**Ved** 3 år

**Ved** 2 år

79%; *p* < 0,0001

61%;

*p*<0 0001

73%; *p* < 0,0001

70%; *p*< 0,0001

77%; *p*< 0,0001

73%; *p*< 0,0001

77%; *p* < 0,0001

71%; *p*< 0,0001

**Måneder efter randomisering**

**Kumulativ forekomst af MMR, %**

Naponta kétszer 300 mg nilotinib (n = 282) Naponta kétszer 400 mg nilotinib (n = 281) Naponta egyszer 400 mg imatinib (n = 283)

MMR-raten for alle Sokal-risikogrupper ved alle tidspunkter forblev konstant højere i de to nilotinib-grupper end i imatinib-gruppen.

I en retrospektiv analyse opnåede 91 % (234/258) af patienterne, der fik nilotinib 300 mg 2 gange dagligt, BCR-ABL-niveauer ≤ 10 % efter 3 måneders behandling sammenlignet med 67 % (176/264) af de patienter, der fik imatinib 400 mg 1 gang dagligt. Patienter med BCR-ABL-niveauer ≤ 10 % efter 3 måneders behandling viser en større total overlevelse ved 72 måneder sammenlignet med dem, der ikke opnåede dette molekylære respons-niveau (hhv. 94,7 % *vs*. 77,1 % [p = 0,0005]).

Baseret på Kaplan-Meier analysen af tiden til første MMR var sandsynligheden for at opnå MMR på forskellig tid højere for både nilotinib 300 mg og 400 mg 2 gange dagligt sammenlignet med imatinib 400 mg 1 gang dagligt (HR=2,17 og stratificeret log-rank p<0,0001 mellem nilotinib 300 mg 2 gange dagligt and imatinib 400 mg 1 gang dagligt, HR=1,88 og stratificeret log-rank p<0,0001 mellem nilotinib 400 mg 2 gange dagligt og imatinib 400 mg 1 gang dagligt).

Andelen af patienter, der fik et molekylært respons på ≤ 0,01 % og ≤ 0,0032 % ved IS på forskellige tidspunkter er angivet i tabel 6 og andelen af patienter, der fik et molekylært respons på ≤ 0,01 % og ≤ 0,0032 % ved IS på forskellige tidspunkter er angivet i figurerne 2 og 3. Molekylære respons på ≤ 0,01 % og < 0,0032 % ved IS svarer til en log-reduktion på henholdsvis ≥ 4 og ≥ 4,5 af BCR-ABL-transkriptioner fra standardiseret *baseline*.

**Tabel 6 Andele af patienter, der havde molekylært respons på ≤ 0,01 % (4 log-reduktion) og ≤ 0,0032 % (4,5 log-reduktion)**

|  | Nilotinib300 mg 2 gange dagligt n = 282(%) | Nilotinib400 mg 2 gange dagligt n = 281(%) | Imatinib400 mg 1 gang dagligt n = 283(%) |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **≤ 0,01 %** | **≤ 0,0032 %** | **≤ 0,01 %** | **≤ 0,0032 %** | **≤ 0,01 %** | **≤ 0,0032 %** |
| Ved 12 måneder | 11,7 | 4,3 | 8,5 | 4,6 | 3,9 | 0,4 |
| Ved 24 måneder | 24,5 | 12,4 | 22,1 | 7,8 | 10,2 | 2,8 |
| Ved 36 måneder | 29,4 | 13,8 | 23,8 | 12,1 | 14,1 | 8,1 |
| Ved 48 måneder | 33,0 | 16,3 | 29,9 | 17,1 | 19,8 | 10,2 |
| Ved 60 måneder | 47,9 | 32,3 | 43,4 | 29,5 | 31,1 | 19,8 |
| Ved 72 måneder | 44,3 | 31,2 | 45,2 | 28,8 | 27,2 | 18,0 |

**Figur 2 Kumulativ forekomst af molekylært respons på ≤ 0,01 % (4-log-reduktion)**

0

**Måneder efter randomisering**

0

6

12

18

24

30

36

42

48

54

60

66

72

39 %; *p*< 0,0001

50 %; *p*< 0,0001

56 %; *p*< 0,0001

66 %; *p*< 0,0001

42 %

32 %

26 %

18 %

6 %

33 %;

*p*< 0,0001

44 %;

*p*< 0,0001

50 %; *p*< 0,0001

63 %;

*p*< 0,0001

43 %

67 %; *p*< 0,0001

65 %; *p*< 0,0001

20 %; *p*< 0,0001

15 %; *p*< 0,0004

Nilotinib 300 mg 2 gange dagligt (n = 282)

Nilotinib 400 mg 2 gange dagligt (n = 281)

Imatinib 400 mg 1 gang dagligt (n = 283)

**Ved** 1 år

**Ved** 2 år

**Ved** 3 år

**Ved** 4 år

**Ved** 5 år

**Ved** 6 år

20

40

60

80

100

**Kumulativ forekomst af MR4 (BCR-ABL ≤ 0,01 % på den internationale skala), %**

10

30

50

70

90

**Figur 3 Kumulativ forekomst af molekylært respons på ≤ 0,0032 % (4,5 og-reduktion)**

0

20

40

60

80

100

10

30

50

70

90

 **Kumulativ forekomst af MR4,5**

**(BCR-ABL ≤ 0,0032 % på den internationale skala), %**

0

6

12

18

24

30

36

42

48

54

60

66

72

25 %; *p*< 0,0001

32 %; *p*< 0,0001

40 %; *p*< 0,0001

54 %; *p*< 0,0001

31 %

23 %

15 %

9 %

1 %

19 %;

*p =*0,0006

28 %;

*p =*0,0003

37 %;

*p*= 0,0002

52 %;

*p*< 0,0001

33 %

56 %; *p*< 0,0001

55 %; *p*< 0,0001

11 %; *p*< 0,0001

7 %; *p*< 0,0001

Nilotinib 300 mg 2 gange dagligt (n = 282)

Nilotinib 400 mg 2 gange dagligt (n = 281)

Imatinib 400 mg 1 gang dagligt (n = 283)

**Ved** 1 år

**Ved** 2 år

**Ved** 3 år

**Ved** 4 år

**Ved** 5 år

**Ved** 6 år

**Måneder efter randomisering**

Baseret på Kaplan-Meier-estimater af varigheden af første MMR var andelen af patienter, der opretholdt responset i 72 måneder, blandt patienter, der opnåede MMR, 92,5 % (95 % CI: 88,6-96,4 %) i gruppen, der fik nilotinib 300 mg 2 gange dagligt, 92,2 % (95 % CI: 88,5-95,9 %) i gruppen, der fik nilotinib 400 mg 2 gange dagligt, og 88,0 % (95 % CI: 83,0-93,1 %) i gruppen, der fik imatinib 400 mg 1 gang dagligt.

Komplet cytogenetisk respons (CCyR) var defineret som 0 % Ph+ metafaser i knoglemarven baseret på et minimum af 20 evaluerede metafaser. Bedste CCyR rate ved 12 måneder (inkluderer patienter, som opnåede CCyR på eller før den 12. måned, som respondenter) var statistisk højere for både nilotinib 300 mg og 400 mg 2 gange dagligt sammenlignet med imatinib 400 mg 1 gang dagligt, se tabel 7.

CCyR-rate ved 24 måneder (inkluderer patienter, der opnåede CCyR ved eller før 24 måneders-tidspunktet, som respondenter) var statistisk signifikant højere for både gruppen, der fik nilotinib 300 mg 2 gange dagligt, og gruppen, der fik nilotinib 400 mg 2 gange dagligt, sammenlignet med gruppen, der fik imatinib 400 mg 1 gang dagligt.

## Tabel 7 Bedste CCyR rate

|  | Nilotinib300 mg 2 gangedagligtn = 282(%) | Nilotinib400 mg 2 gangedagligtn = 281(%) | Imatinib400 mg 1 gangdagligtn = 283(%) |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ved 12 måneder** |  |  |  |
| Respons (95 % CI) | 80,1 (75,0; 84,6) | 77,9 (72,6; 82,6) | 65,0 (59,2; 70,6) |
| Intet respons | 19,9 | 22,1 | 35,0 |
| CMH test p-værdi for responsrate (*vs*. imatinib 400 mg 1 gang dagligt) | < 0,0001 | 0,0005 |  |
| **Ved 24 måneder** |  |  |  |
| Respons (95 % CI) | 86,9 (82,4; 90,6) | 84,7 (79,9; 88,7) | 77,0 (71,7; 81,8) |
| Intet respons | 13,1 | 15,3 | 23,0 |
| CMH test p-værdi for responsrate (*vs*. imatinib 400 mg 1 gang dagligt) | 0,0018 | 0,0160 |  |

Baseret på Kaplan-Meier-estimater var andelen af patienter, der opretholdt responset i 72 måneder, blandt patienter, der opnåede CCyR, 99,1 % (95 % CI: 97,9-100 %) i gruppen, der fik nilotinib 300 mg to gange dagligt, 98,7 % (95 % CI: 97,1-100 %) i gruppen, der fik nilotinib 400 mg 2 gange dagligt, og 97,0 % (95 % CI: 94,7-99,4 %) i gruppen, der fik imatinib 400 mg 1 gang dagligt.

Progression til accelereret fase eller blastkrise i behandling er defineret som tiden, der går fra randomiseringsdatoen til den første dokumenterede sygdomsprogression til accelereret fase eller blastkrise eller til CML-relateret død. Progression til accelereret fase eller blastkrise i behandling blev observeret hos totalt 17 patienter: 2 patienter på nilotinib 300 mg 2 gange dagligt, 3 patienter på nilotinib 400 mg 2 gange dagligt og 12 patienter på imatinib 400 mg 1 gang dagligt. De estimerede rater af patienter uden progression til accelereret fase eller blastkrise ved 72 måneder, var henholdsvis 99,3 %, 98,7 % og 95,2 % (HR = 0,1599 og stratificeret log-rank p = 0,0059 mellem nilotinib 300 mg 2 gange dagligt og imatinib 1 gang dagligt, HR = 0,2457 og stratificeret log-rank p = 0,0185 mellem nilotinib 400 mg 2 gange dagligt og imatinib 1 gang dagligt). Der blev ikke rapporteret nye tilfælde af progression til accelereret fase/blastkrise under behandling efter 2-års-analysen.

Ved inklusion af klonal evolution som et kriterie for progression progredierede i alt 25 patienter til accelereret fase eller blastkrise i behandling ved cut-off datoen (3 i gruppen, der fik nilotinib 300 mg 2 gange dagligt, 5 i gruppen, der fik nilotinib 400 mg 2 gange dagligt, og 17 i gruppen, der fik imatinib 400 mg 1 gang dagligt). De estimerede rater af patienter uden progression til accelereret fase eller blastkrise inklusive klonal evolution ved 72 måneder var henholdsvis 98,7 %, 97,9 % og 93,2 % (HR = 0,1626 og stratificeret log-rank p = 0,0009 mellem nilotinib 300 mg 2 gange dagligt og imatinib 1 gang dagligt, HR = 0,2848 og stratificeret log-rank p = 0,0085 mellem nilotinib 400 mg 2 gange dagligt og imatinib 1 gang dagligt). Der blev ikke rapporteret progression til accelereret fase/blastkrise efter 2 års analysen.

I alt 55 patienter døde under behandlingen eller under followup efter behandlingsophør (21 i gruppen, der fik nilotinib 300 mg 2 gange dagligt, 11 i gruppen, der fik nilotinib 400 mg 2 gange dagligt, og 23 i gruppen, der fik imatinib 400 mg 1 gang dagligt). 26 af disse 55 dødsfald var relateret til CML (6 i gruppen, der fik nilotinib 300 mg 2 gange dagligt, 4 i gruppen, der fik nilotinib 400 mg 2 gange dagligt, og 16 i gruppen, der fik imatinib 400 mg 1 gang dagligt). De estimerede rater af patienter, der var i live ved 72 måneder, var henholdsvis 91,6 %, 95,8 % og 91,4 % (HR = 0,8934 og stratificeret log-rank p = 0,7085 mellem nilotinib 300 mg 2 gange dagligt og imatinib, HR = 0,4632 og stratificeret log-rank p = 0,0314, mellem nilotinib 400 mg 2 gange dagligt og imatinib). Hvis kun CML-relaterede dødsfald tages i betragtning, var de estimerede rater for total overlevelse ved 72 måneder henholdsvis 97,7 %, 98,5 % og 93,9 % (HR = 0,3694 og stratificeret log-rank p = 0,0302 mellem nilotinib 300 mg 2 gange dagligt og imatinib, HR = 0,2433 og stratificeret log-rank p = 0,0061, mellem nilotinib 400 mg 2 gange dagligt og imatinib).

*Kliniske studier med imatinib-resistente eller intolerante patienter med kronisk eller accelereret CML*

Der blev udført et open label-, ukontrolleret, multicenter-, fase II-forsøg for at fastslå nilotinibs virkning hos imatinib-resistente eller -intolerante voksne patienter med CML med separate behandlingsarme for kronisk og accelereret CML. Virkningen var baseret på 321 rekrutterede CP-patienter og 137 rekrutterede AP-patienter. Denne mediane behandlingsvarighed var 561 dage for CP-patienter og 264 dage for AP-patienter (se tabel 8). Nilotinib blev administreret kontinuerligt (2 gange dagligt 2 timer efter et måltid og uden mad i mindst en time efter administrationen), medmindre der var tegn på utilstrækkelig respons eller sygdomsprogression. Dosis var 400 mg 2 gange dagligt, og dosisskalering til 600 mg 2 gange dagligt var tilladt.

**Tabel 8 Eksponeringsvarighed med nilotinib**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Kronisk CMLn = 321 | Accelereret CMLn = 137 |
| Median behandlingsvarighed i dage(25- og 75-percentil) | 561(196-852) | 264(115-595) |

Resistens over for imatinib inkluderede manglende fuldstændig hæmatologisk respons (ved 3 måneder), cytogenetisk respons (ved 6 måneder) eller større cytogenetisk respons (ved 12 måneder) eller sygdomsprogression efter en tidligere cytogenetisk eller hæmatologisk respons. Imatinibintolerans omfattede patienter, som ophørte med imatinib på grund af toksicitet, og som ikke havde større cytogenetisk respons ved rekruttering til studiet.

Overordnet var 73 % af patienterne imatinib-resistente, mens 27 % var imatinib-intolerante. De fleste af patienterne havde et langt forløb med CML med ekstensiv forudgående behandling med andre antineoplastiske stoffer, inkl. imatinib, hydroxyurea, interferon, og nogle med mislykket organtransplantation (tabel 9). Den mediane højeste tidligere imatinib-dosis havde været 600 mg/dag. Den højeste tidligere imatinib-dosis var ≥ 600 mg/dag hos 74 %, hvor 40 % af patienterne modtog imatinib-doser ≥ 800 mg/dag.

**Tabel 9 CML-sygdomskarakteristika**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Kronisk CML(n = 321) | Accelereret CML(n = 137)\* |
| Mediantid siden diagnose  | 58 | 71 |
| (interval) | (5–275) | (2–298) |
| Imatinib |  |  |
| Resistent | 226 (70 %) | 109 (80 %) |
| Intolerant uden MCyR | 95 (30 %) | 27 (20 %) |
| Median behandlingstid med imatinib i dage (25- og 75-percentil) | 975(519-1488) | 857(424-1497) |
| Tidligere hydroxyurea | 83 % | 91 % |
| Tidligere interferon | 58 % | 50 % |
| Tidligere knoglemarvstransplantation | 7 % | 8 % |
| \* Der mangler information om imatinibresistens/intoleransstatus for en patient. |

Det primære endepunkt hos CP-patienterne var MCyR (major cytogenetisk respons) defineret som elimination (CCyR, complete cytogenetisk respons) eller signifikant reduktion til <35 % Ph+ metafaser (partiel cytogenetisk respons) af Ph+ hæmatopoietiske celler. CHR (komplet hæmatologisk respons) hos CP-patienter blev evalueret som et sekundært endepunkt. Det primære endepunkt hos AP-patienterne var overordnet bekræftet hæmatologisk respons (HR) defineret som enten CHR, ingen tegn på leukæmi eller tilbagevenden til kronisk fase.

*Kronisk fase*

MCyR-raten hos 321 CP-patienter var 51 %. De fleste respondenter opnåede MCyR hurtigt inden for 3 måneder (median 2,8 måneder) efter start af nilotinib-behandlingen, og det blev opretholdt. Mediantiden til CCyR var lige godt 3 måneder (median 3,4 måneder). Af de patienter, som opnåede MCyR, var responset opretholdt hos 77 % (95 % CI: 70-84 %) ved måned 24. Median varighed af MCyR blev ikke fastlagt. Af de patienter, som nåede CCyR, var responset opretholdt hos 85 % (95 % CI: 78-93 %) ved måned 24. Median varighed af CCyR blev ikke fastlagt. Patienter med CHR ved *baseline* opnåede MCyR hurtigere (1,9 *vs*. 2,8 måneder). Af CP-patienterne uden *baseline*-CHR opnåede 70 % CHR. Den mediane tid til CHR var 1 måned, og den mediane varighed af CHR var 32,8 måneder. Den estimerede 24 måneders totale overlevelse hos CML-CP-patienter var 87 %.

*Accelereret fase*

Den overordnede, bekræftede HR-rate hos 137 AP-patienter var 50 %. De fleste respondenter nåede et HR tidligt med nilotinib-behandling (median 1,0 måned), og de har været vedvarende (medianvarighed på den bekræftede HR var 24,2 måneder). Af de patienter, som opnåede HR, var responset opretholdt hos 53 % (95 % CI: 39-67 %) ved måned 24. MCyR-raten var 30 % med en median tid til respons på 2,8 måneder. Af de patienter, som opnåede MCyR, var responset opretholdt hos 63 % (95 % CI: 45-80 %) ved måned 24. Median varighed af MCyR var 32,7 måneder. Den estimerede 24 måneders totale overlevelse hos CML-AP patienter var 70 %.

Responsraterne for de to behandlingsarme er anført i tabel 10.

## Tabel 10 Respons hos CML

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| (Bedste responsrate) | **Kronisk fase** | **Accelereret fase** |
|  | **Intolerant****(n = 95)** | **Resistent****(n = 226)** | **Total****(n = 321)** | **Intolerant****(n = 27)** | **Resistent****(n = 109)** | **Total \*****(n = 137)** |
| Hæmatologisk respons (%) |
| Overordnet (95 % CI) FuldstændigNELTilbage til CP | -87 (74-94)-- | -65 (56-72)-- | -701 (63-76)- | 48 (29-68)3774 | 51 (42-61)281013 | 50 (42-59)30911 |
| Cytogenetisk respons (%) |
| Større (95 % CI)KompletPartiel | 57 (46-67)4116 | 49 (42-56)3514 | 51 (46-57)3715 | 33 (17-54)2211 | 29 (21-39)1910 | 30 (22-38)2010 |

NEL= ingen tegn på leukæmi/knoglemarvsrespons

1 114 CP-patienter havde en CHR ved *baseline* og kunne derfor ikke vurderes med henblik på fuldstændig hæmatologisk respons.

\* Der mangler information om imatinibresistens/intoleransstatus hos en patient.

Effektdata fra patienter med CML-BC er endnu ikke tilgængelige. Der var også inkluderet separate behandlingsarme i fase II-studiet for at undersøge nilotinib på en gruppe CP- og AP-patienter, som havde fået ekstensiv tidligere behandling, inkl. et tyrosinkinasehæmmende stof, ud over imatinib. Af disse patienter var 30/36 (83 %) behandlingsresistente, ikke intolerante. Hos 22 CP-patienter, der blev evalueret med henblik på virkning, inducerede nilotinib en MCyR-rate på 32 % og en CHR-rate på

50 %. Hos 11 AP-patienter, der blev evalueret med henblik på virkning, inducerede behandlingen en overordnet HR-rate på 36 %.

Efter imatinib-svigt blev 24 forskellige BCR-ABL-mutationer noteret hos 42 % af de CML-CP-patienter og 54 % af de CML-AP-patienter, som blev evalueret med henblik på mutationer. Nilotinib viste virkning hos patienter med forskellige BCR-ABL-mutationer, der associeres med imatinib-resistens, undtagen T315I.

*Seponering af behandling hos voksne Ph+ CML-patienter i kronisk fase, som har været i behandling med nilotinib som førstelinjebehandling og som har opnået et vedvarende dybt molekylært respons*

I et enkeltarmet, ikke-blindet studie blev der rekrutteret 215 voksne patienter med Ph+ CML i kronisk fase, som havde fået nilotinib som førstelinjebehandling i ≥ 2 år og havde opnået MR4.5 målt ved BCR-ABL-testen *MolecularMD MRDx*. Patienterne skulle fortsætte behandling med nilotinib i yderligere 52 uger (nilotinib-konsolideringsfase). 190 af 215 patienter (88,4 %) nåede fasen for TFR efter at have opnået et vedvarende dybt molekylært respons under konsolideringsfasen, som defineret ved følgende kriterier:

* de 4 sidste kvartalsvise vurderinger (foretaget hver 12. uge) var mindst MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) og opretholdt i et år
* den sidste vurdering var MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS)
* højst to vurderinger lå mellem MR4.0 og MR4.5 (0,0032 % IS < BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS).

Det primære endepunkt var procentdelen af patienter i MMR 48 uger efter start på TFR-fasen (hvor alle patienter, som genoptog behandlingen, ansås for at være ikke-respondenter).

## Tabel 11 Behandlingsfri remission efter førstelinjebehandling med nilotinib

|  |  |
| --- | --- |
| Patienter som gik ind i TFR-fasen | 190 |
| uger efter start på TFR-fase | 48 uger | 264 uger |
| patienter som forblev i MMR eller bedre | 98 (51,6 %, [95 % CI: 44,2; 58,9]) | 79 [2] (41,6 %; 95 % CI: 34,5; 48,9) |
| Patienter som har afsluttet TFR-fase | 93 [1] | 109 |
| på grund af tab af MMR | 88 (46,3 %) | 94 (49,5 %) |
| på grund af andre årsager | 5 | 15 |
| Patienter der har genoptaget behandling efter tab af MMR | 86 | 91 |
| genvundet MMR | 85 (98,8 %) | 90 (98,9 %) |
| genvundet MR4.5 | 76 (88,4 %) | 84 (92,3 %) |

[1] Én patient havde ikke tab af MMR efter uge 48 men seponerede behandling under TFR-fasen.

[2] For 2 patienter var PCR-vurdering ikke tilgængelig i uge 264, og derfor blev deres respons ikke medtaget ved data-cut-off for uge 264.

Tidspunktet for hvor 50 % af alle genbehandlede patienter genvandt MMR og MR4.5 var henholdsvis 7 og 12,9 uger. Efter genoptaget behandling var den samlede hyppighed for genvundet MMR og MR4.5 henholdsvis 97,8 % (89/91 patienter) efter 24 uger og 91,2 % (83/91 patienter) efter 48 uger.

Den estimerede Kaplan-Meier mediantid for behandlingsfri overlevelse (TFS) var 120,1 uger (95 % CI: 36,9; ikke estimerbar [NE]) (figur 4); 91 af 190 patienter (47,9 %) havde ikke en TFS-hændelse.

**Figur 4 Estimeret Kaplan-Meier behandlingsfri overlevelse efter start af TFR (fuld analyse)**

**Behandlingsfri overlevelse (%)**

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

100

192

168

1444

1200

96

0

72

48

24

312

288

216

240

264

**Tid siden TFR (uger)**

**Risiko : Hændelser**

Pat Evt Cen

190 99 91

Censurerede observationer

190:0

120:70

99:89

95:91

93:93

92:94

89:97

88:97

85:97

85:97

82:98

67:98

10:99

0:99

*Seponering af behandling hos voksne CML-patienter i kronisk fase, som har opnået et vedvarende dybt molekylært respons på nilotinib-behandling efter tidligere behandling med imatinib*

Et enkeltarmet, ikke-blindet studie omfattede 163 voksne patienter med Ph+ CML i kronisk fase, som blev behandlede med tyrosinkinase-hæmmere (TKI’er) i ≥ 3 år (imatinib som førstelinje TKI-behandling i mere end 4 uger uden dokumenteret MR4.5 på imatinib ved tidspunktet for skift til nilotinib, fulgt af skift til nilotinib i mindst 2 år), og som opnåede MR4.5 ved behandling med nilotinib målt ved BCR-ABL-testen MolecularMD MRDx. Patienterne skulle fortsætte behandlingen med nilotinib i yderligere 52 uger (nilotinib konsolideringsfasen). 126 ud af 163 patienter (77,3 %) indgik i TFR fasen efter at have opnået et vedvarende dybt molekylært respons under konsolideringsfasen, som defineret ved følgende kriterie:

* de 4 sidste kvartalsvise vurderinger (foretaget hver 12. uge) bekræftede at MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS) var opretholdt over et år.

Det primære endepunkt var procentdelen af patienter der opretholdt MR4.5 eller MMR i 48 uger efter behandlingsophør.

## Tabel 12 Behandlingsfri remission efter behandling med nilotinib efter tidligere behandling med imatinib

|  |  |
| --- | --- |
| Patienter som gik ind i TFR-fasen | 126 |
| uger efter start på TFR-fase | 48 uger | 264 uger |
| patienter som forblev i MMR, uden bekræftet tab af MR4.0, og uden genoptaget nilotinib-behandling | 73 (57,9 %, [95 % CI: 48,8; 66,7]) | 54 (42,9 % [54/126; 95 % CI: 34,1; 52,0]) |
| Patienter som har afsluttet TFR-fase | 53 | 74 [1] |
| på grund af bekræftet tab af MR4.0 eller tab af MMR | 53 (42,1 %) | 61 (82,4 %) |
| på grund af andre årsager | 0 | 13 |
| Patienter der har genoptaget behandling efter tab af MMR eller bekræftet tab af MR4.0 | 51 | 59 |
| genvundet MR4.0 | 48 (94,1 %) | 56 (94,9 %) |
| genvundet MR4.5 | 47 (92,2 %) | 54 (91,5 %) |

[1] to patienter havde MMR (PCR-vurdering) efter 264 uger, men seponerede senere behandling og havde ingen yderligere PCR-vurdering.

Den estimerede Kaplan-Meier mediantid med nilotinib-behandling til genvinding af MR4.0 og MR4.5 var henholdsvis 11,1 uger (95 % CI: 8,1; 12,1) og 13,1 uger (95 % CI: 12,0; 15,9). Efter genoptaget behandling var den samlede hyppighed for genvundet MMR og MR4.5 efter 48 uger henholdsvis 94,9 % (56/59 patienter) og 91,5 % (54/59 patienter).

Den estimerede Kaplan-Meier mediantid for behandlingsfri overlevelse (TFS) er 224 uger (95 % CI:39,9; NE) (figur 5); 63 af 126 patienter (50,0 %) havde ikke en TFS-hændelse.

**Figur 5 Estimeret Kaplan-Meier behandlingsfri overlevelse efter start af TFR (fuld analyse)**

Pat Evt Cen

126 63 63

Censurerede observationer

192

168

1444

1200

96

72

48

24

312

288

216

240

264

0

**Tid siden TFR (uger)**

126:0

107:19

76:49

74:51

61:52

36:52

14:52

1:52

0:52

74:51

61:52

36:52

14:52

1:52

**Risiko : Hændelser**

**Behandlingsfri overlevelse (%)**

0

90

80

70

60

50

40

30

20

10

100

Pædiatrisk population

I det pædiatriske hovedstudie udført med nilotinib, modtog i alt 58 patienter fra 2 til < 18 år (25 patienter med nydiagnosticeret Ph+CML i kronisk fase og 33 patienter med Ph+ CML i kronisk fase der er imatinib/dasatinib-resistente eller imatinib-intolerante) nilotinibbehandling med en dosis på 230 mg/m2 2 gange dagligt, afrundet til nærmeste 50 mg (til en maksimal enkeltdosis på 400 mg). Nøgledata fra studiet er sammenfattet i tabel 13.

## Tabel 13 Sammenfattede data fra det pædiatriske hovedstudie med nilotinib

|  | Nydiagnosticeret Ph+ CML-CP (n = 25) | Resistent eller intolerant Ph+ CML-CP(n = 33) |
| --- | --- | --- |
| Mediantid for behandling i måneder, (område) | 51,9 (1,4–61,2) | 60,5 (0,7–63,5) |
| Den mediane (område) faktiske dosisintensitet (mg/m2/dag) | 377,0 (149–468) | 436,9 (196–493) |
| Relativ dosisintensitet (%) sammenlignet med den planlagte dosis på 230 mg/m2 2 gange dagligt |  |  |
| Median (område) | 82,0 (32–102) | 95,0 (43–107) |
| Antal af patienter med > 90 % | 12 (48,0 %) | 19 (57,6 %) |
| MMR (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) ved 12 cyklusser, (95 % CI) | 60 %, (38,7, 78,9) | 48,5 %, (30,8, 66,5) |
| MMR ved cyklus 12, (95 % CI) | 64,0 %, (42,5, 82,0) | 57,6 %, (39,2, 74,5) |
| MMR ved cyklus 66, (95 % CI) | 76,0 %, (54,9, 90,6) | 60,6 %, (42,1, 77,1) |
| Mediantid til MMR i måneder (95 % CI) | 5,56 (5,52, 10,84) | 2,79 (0,03; 5,75) |
| Antal patienter (%) som opnåede MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) ved cyklus 66 | 14 (56,0 %) | 9 (27,3 %) |
| Antal patienter (%) som opnåede MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS) ved cyklus 66 | 11 (44,0 %) | 4 (12,1 %) |
| Bekræftet tab af MMR blandt patienter, der opnåede MMR | 3 ud af 19 | Ingen ud af 20 |
| Nyudviklet mutation under behandling | Ingen | Ingen |
| Sygdomsprogression under behandling | 1 patient matchede midlertidigt den tekniske definition for progression til AP/BC \* | 1 patient progredierede til AP/BC efter 10,1 måneder i behandling |
| Samlet overlevelse |  |  |
| Antal af hændelser | 0 | 0 |
| Død under behandling | 3 (12 %) | 1 (3 %) |
| Død under overlevelsesopfølgning | Ikke estimerbar | Ikke estimerbar |

\* en patient matchede midlertidigt den tekniske definition for progression til AP / BC (på grund af øget basophil-celletal) en måned efter at være startet på nilotinib (med midlertidig afbrydelse af behandlingen i 13 dage under den første cyklus). Patienten forblev i studiet, gik tilbage til CP og var i CHR og CCyR efter 6 cyklusser i nilotinibbehandling.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Maksimumkoncentrationerne af nilotinib nås 3 timer efter oral administration. Nilotinib-absorptionen efter oral administration var omkring 30 %. Nilotinibs absolutte biotilgængelighed er ikke blevet klarlagt. Sammenlignet med en oral opløsning (pH 1,2 til 1,3) er den relative biotilgængelighed af nilotinibkapsler ca. 50 %. Hos raske frivillige forsøgspersoner er Cmax og arealet under serumkoncentrationstidskurven (AUC) for nilotinib øget med henholdsvis 112 % og 82 % sammenlignet med fastende, når nilotinib gives sammen med mad. Administration af nilotinib 30 minutter eller 2 timer efter mad øgede nilotinibs biotilgængelighed med henholdsvis 29 % og 15 % (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Absorptionen (relativ biotilgængelig) af nilotinib kan blive reduceret med ca. 48 % og 22 % hos patienter med henholdsvis total gastrektomi og partiel gastrektomi.

Fordeling

Nilotinibs blod-plasma-ratio er 0,71. Plasmaproteinbindingen er ud fra *in vitro*-eksperimenter ca. 98 %.

Biotransformation

De vigtigste metaboliseringsveje hos raske forsøgspersoner er oxidering og hydroxylering. Nilotinib er den vigtigste cirkulerende komponent i serum. Ingen af metabolitterne bidrager signifikant til nilotinibs farmakologiske aktivitet. Nilotinib metaboliseres primært af CYP3A4, og CYP2C8 spiller muligvis en mindre rolle.

Elimination

Efter en enkeltdosis af radioaktivt mærket nilotinib hos raske forsøgspersoner var mere end 90 % af dosis elimineret inden 7 dage, hovedsageligt i fæces (94 % af dosis). Uforandret nilotinib udgjorde 69 % af dosis.

Den tilsyneladende eliminationshalveringstid, estimeret ud fra flerdosisfarmakokinetik med daglig dosering, var ca. 17 timer. Patientvariationerne i nilotinib-farmakokinetikken var moderat til høj.

Linearitet/non-linearitet

Nilotinib-eksponeringen ved *steady state* var dosisafhængig med mindre end dosisproportionale stigninger i den systemiske eksponering ved dosisniveauer på over 400 mg givet som 1 daglig dosis. Den daglige systemiske eksponering for nilotinib med 400 mg 2 gange dagligt ved *steady state* var 35 % højere end med 800 mg 1 gang dagligt. Systemisk eksponering (AUC) af nilotinib ved *steady state* ved et dosisniveau på 400 mg 2 gange dagligt var ca. 13,4 % højere end ved en dosis på 300 mg 2 gange dagligt. Den gennemsnitlige dal- og peakkoncentration af nilotinib over 12 måneder var ca. 15,7 % og 14,8 % højere efter en 400 mg 2 gange daglig dosering set i forhold til en 300 mg 2 gange daglig dosering. Der var ingen relevant stigning i eksponeringen for nilotinib, når dosis blev øget fra 400 mg 2 gange dagligt til 600 mg 2 gange dagligt.

*Steady state* blev nået på dag 8. Stigningen i serumeksponering for nilotinib mellem den første dosis og *steady state* var ca. 2 gange for en daglig dosering og 3,8 gange for dosering to gange daglig.

Til patienter med synkebesvær, herunder pædiatriske patienter, som ikke er i stand til at synke de hårde kapsler, **skal der anvendes andre lægemidler med nilotinib** i stedet for Nilotinib "Stada".

Pædiatrisk population

Efter administration af nilotinib til pædiatriske patienter, af 230 mg/m2 2 gange dagligt, afrundet til nærmeste 50 mg (til en maksimal enkeltdosis på 400 mg), svarede steady state-eksponering og clearance af nilotinib (inden for en forskel på op til det dobbelte) til det, der er set hos voksne patienter behandlet med 400 mg 2 gange dagligt. Den farmakokinetiske eksponering af nilotinib efter en enkelt eller flere doser syntes at være sammenlignelig mellem pædiatriske patienter fra 2 år til < 10 år og fra ≥ 10 år til < 18 år.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Nilotinib er evalueret i studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, reproduktionstoksicitet, fototoksicitet og i karcinogenicitetsstudier (rotter og mus).

Sikkerhedsfarmakologiske studier

Nilotinib havde ingen indvirkning på CNS- eller respirationsfunktionerne. *In vitro*-hjertesikkerhedsstudier viste et præklinisk signal for QT-forlængelse baseret på blokering af hERG-kanalen og forlængelse af aktionspotentialets varighed i isolerede kaninhjerter med nilotinib. Der sås ingen virkning på EKG-målinger af hunde eller aber, der havde modtaget behandling i op til 39 uger, eller i et særligt telemetristudie af hunde.

Studier af gentagen dosis-toksicitet

Studier af gentagen dosis-toksicitet hos hunde af op til 4 ugers varighed og hos cynomolgusaber af op til 9 måneders varighed viste leveren som det primære målorgan for nilotinibs toksicitet. Ændringer inkluderede øget alaninaminotransferase og alkalifosfataseaktivitet og histopatologiske fund (hovedsageligt sinusoidecelle- eller Kupffer-cellehyperplasi/hypertrofi, galdegangshyperplasi og periportal fibrose). Generelt var ændringerne i den kliniske kemi fuldt reversible efter en fire-ugers restitutionsperiode, og de histologiske ændringer viste partiel reversibilitet. Eksponeringerne ved de laveste dosisniveauer, hvor levervirkningerne sås, var lavere end eksponeringen hos mennesker ved en dosis på 800 mg/dag. Der sås kun mindre leverforandringer hos mus eller rotter, som blev behandlet i op til 26 uger. Der sås hovedsageligt reversible kolesterolniveauer hos rotter, hunde og aber.

Genotoksicitetsstudier

Genotoksicitetsstudier i bakterielle *in vitro*-systemer og i *in vitro*- og *in vivo*-systemer hos pattedyr med og uden metabolisk aktivering viste ingen tegn på mutagent potentiale hos nilotinib.

Karcinogenicitetsstudier

I det 2-årige rotte-karcinogenicitetsstudie var uterus det hyppigste målorgan for ikke-neoplastiske læsioner (dilatation, vaskulær ekstasi, endotelcellehyperplasi, inflammation og/eller epitelcellehyperplasi). Der var ikke bevis for karcinogenicitet ved administration af 5, 15 og 40 mg nilotinib/kg/dag. Eksponering (i form af AUC) ved det højeste dosisniveau repræsenterede ca. 2-3 gange human daglig steady-state-eksponering (baseret på AUC) for nilotinib ved en dosis på 800 mg/dag.

I et 26-ugers Tg.rasH2-karcinogenitetsstudie med mus, hvor nilotinib blev administreret i doser på 30, 100 og 300 mg/kg/dag, blev der observeret hudpapillom/karcinom ved doser på 300 mg/kg. Dette svarer til ca. 30-40 gange den humane eksponering (baseret på AUC) ved den maksimale godkendte humane dosis på 800 mg/dag (administreret som 400 mg to gange dagligt). *No Observed Effect Level* (NOEL) for neoplastiske hudlæsioner var 100 mg/kg/dag. Dette svarer til ca. 10-20 gange den humane eksponering (baseret på AUC) ved den maksimale godkendte humane dosis på 800 mg/dag (administreret som 400 mg to gange dagligt). De overordnede målorganer for ikke-neoplastiske læsioner var huden (epidermal hyperplasi), voksende tænder (degeneration/atrofi af emaljeorganet på de øvre fortænder og inflammation i gingivalt/odontogent epitel af fortænderne) og thymus (øget incidens og/eller sværhedsgrad af nedsat lymfocyttal).

Reproduktions- og udviklingstoksicitetsstudier

Nilotinib inducerede ikke teratogenicitet, men viste embryo- og føtotoksicitet ved doser, der også viste maternel toksicitet. Øget postimplantationstab blev observeret i både fertilitetsstudiet, som involverede behandling af både hanner og hunner, og embryotoksicitetsstudiet, som involverede behandling af hunner. Embryo­toksicitets­studierne påviste embryoletaliteten og de føtale virkninger (hovedsageligt reduceret fostervægt, præmatur fusion af ansigtsknogler (sammenvokset maxilla/arcus zygomaticus) og viscerale og skeletale variationer) hos rotter og øget resorption af fostre og skeletvariationer hos kaniner. I et præ- og postnatalt udviklingsstudie hos rotter forårsagede maternal eksponering over for nilotinib reduceret kropsvægt hos ungerne og deraf følgende forandringer i de fysiske udviklingsparametre samt nedsat parring og fertilitet hos afkommet. Eksponering for nilotinib hos hunner ved No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) var generelt mindre end eller lig med eksponeringen hos mennesker ved 800 mg/dag.

Der er ikke observeret effekt på spermatozotælling/motilitet eller på fertilitet i han- og hunrotter op til den højest testede dosis, ca. 5 gange højere end den anbefalede dosis for mennesker.

Juvenile dyrestudier

I et ungdomsudviklingsstudie blev nilotinib administreret oralt til spæde rotter fra den første uge efter fødslen indtil de var unge rotter (dag 70 efter fødslen) i doser på 2, 6 og 20 mg/kg/dag. Udover standard studieparametre udførtes også evalueringer af udviklingstrin, CNS-effekter, parrings- og fertilitetspåvirkning. *No Observed Effect Level* (NOEL) for unge rotter anses for at være 6 mg/kg/dag baseret på en reduktion i kropsvægt hos begge køn og en forsinket preputial separation hos hanrotter (som kan skyldes vægtreduktionen). De unge rotter udviklede ikke en forøget sensitivitet overfor nilotinib set i forhold til voksne rotter. I tillæg hertil var toksicitetsprofilen hos de unge rotter sammenlignelig med den hos voksne rotter.

Fototoksicitetsstudier

Det er påvist at nilotinib absorberer UV-B- og UV-A-lys. Nilotinib fordeles ind i huden og viste et fototoksisk potentiale *in vitro*, men der er ikke observeret nogen virkninger *in vivo*. Derfor anses risikoen for, at nilotinib forårsager fotosensibilisering hos patienterne for meget lav.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Nilotinib "Stada" 50 mg hårde kapsler

Indhold i kapsel

Lactosemonohydrat

Crospovidon Type A (E 1202)

Silica, kolloid vandfri (E 551)

Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselskal

Hypromellose (E 464)

Carrageenan (E 407)

Kaliumchlorid (E 508)

Erythrosin (E 127)

Jernoxid, gul (E 172)

Jernoxid, rød (E 172)

Titandioxid (E 171)

Vand, renset

Trykfarve, sort

Shellac (E 904)

Propylenglycol (E 1520)

Kaliumhydroxid (E 525)

Sort jernoxid (E 172)

Nilotinib "Stada" 150 mg hårde kapsler

Indhold i kapsel

Lactosemonohydrat

Crospovidon Type A (E 1202)

Silica, kolloid vandfri (E 551)

Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselskal

Hypromellose (E 464)

Carrageenan (E 407)

Kaliumchlorid (E 508)

Erythrosin (E 127)

Jernoxid, gul (E 172)

Jernoxid, rød (E 172)

Titandioxid (E 171)

Vand, renset

Trykfarve, sort

Shellac (E 904)

Propylenglycol (E 1520)

Kaliumhydroxid (E 525)

Sort jernoxid (E 172)

Nilotinib "Stada" 200 mg hårde kapsler

Indhold i kapsel

Lactosemonohydrat

Crospovidon Type A (E 1202)

Silica, kolloid vandfri (E 551)

Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselskal

Hypromellose (E 464)

Carrageenan (E 407)

Kaliumchlorid (E 508)

Jernoxid, gul (E 172)

Titandioxid (E 171)

Vand, renset

Trykfarve, sort

Shellac (E 904)

Propylenglycol (E 1520)

Kaliumhydroxid (E 525)

Sort jernoxid (E 172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

24 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Kun for styrken 50 mg pakket i Aluminium-PVC/PE/PvdC blister:

Må ikke opbevares over 30 °C.

For styrkerne 150 og 200 mg pakket i Aluminium-PVC/PE/PvdC blister:

og

For styrkerne 50, 150 og 200 mg pakket i Aluminium-OPA/Alu/PVC-blister:
Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Nilotinib "Stada" fås i følgende pakningsstørrelser:

Nilotinib "Stada" 50 mg hårde kapsler

Enkeltpakninger indeholdende 40 hårde kapsler og multipakninger med 120 (3 pakninger med 40) hårde kapsler i PVC/PE/PVdC//Alu blister eller OPA/Alu/PVC//Alu blister.

Enkeltpakninger indeholder 40×1 hårde kapsler og multipakninger med 120×1 (3 pakninger med 40×1) hårde kapsler i PVC/PE/PVdC//Alu eller OPA/Alu/PVC//Alu perforeret enkeltdosis blister.

Nilotinib "Stada" 150 mg hårde kapsler

Enkeltpakninger indeholdende 28, 40 hårde kapsler og multipakninger med 112 (4 pakninger med 28), 120 (3 pakninger med 40) og 392 (14 pakninger med 28) hårde kapsler i PVC/PE/PVdC//Alu eller OPA/Alu/PVC//Alu blister.

Enkeltpakninger indeholder 28×1, 40×1 hårde kapsler og multipakninger med 112×1 (4 pakninger med 28×1), 120×1 (3 pakninger med 40×1) og 392×1 (14 pakninger med 28×1) hårde kapsler i PVC/PE/PVdC//Alu eller OPA/Alu/PVC//Alu perforeret enkeltdosis blister.

Nilotinib "Stada" 200 mg hårde kapsler

Enkeltpakninger indeholdende 28, 40 hårde kapsler og multipakninger med 112 (4 pakninger med 28), 120 (3 pakninger med 40) og 392 (14 pakninger med 28) hårde kapsler i PVC/PE/PVdC//Alu eller OPA/Alu/PVC//Alu blister.

Enkeltpakninger indeholder 28×1, 40×1 hårde kapsler og multipakninger med 112×1 (4 pakninger med 28×1), 120×1 (3 pakninger med 40×1) og 392×1 (14 pakninger med 28×1) hårde kapsler i PVC/PE/PVdC//Alu eller OPA/Alu/PVC//Alu perforeret enkeltdosis blister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mg: 69558

150 mg: 69562

200 mg: 69563

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-