

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nilotinib STADA 50 mg kovat kapselit

Nilotinib STADA 150 mg kovat kapselit

Nilotinib STADA 200 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Nilotinib Stada 50 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää nilotinibihydroklorididihydraattia määrän, joka vastaa 50 mg nilotinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 35 mg laktoosia.

Nilotinib Stada 150 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää nilotinibihydroklorididihydraattia määrän, joka vastaa 150 mg nilotinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 104 mg laktoosia.

Nilotinib Stada 200 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää nilotinibihydroklorididihydraattia määrän, joka vastaa 200 mg nilotinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 139 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli).

Nilotinib STADA 50 mg kovat kapselit

Valkoinen tai kellertävä jauhe kokoa 4 (pituus noin 14,4 mm) olevassa kovassa hypromelloosikapselissa, jossa on punainen läpinäkymätön yläosa ja vaaleankeltainen läpinäkymätön alaosa, jossa horisontaalisesti mustalla painettu teksti ”50 mg”.

Nilotinib STADA 150 mg kovat kapselit

Valkoinen tai kellertävä jauhe kokoa 1 (pituus noin 19,3 mm) olevissa punaisissa, läpinäkymättömissä, kovissa hypromelloosikapseleissa, joiden alaosaan on painettu horisontaalisesti mustalla ”150 mg”.

Nilotinib STADA 200 mg kovat kapselit

Valkoinen tai kellertävä jauhe kokoa 0 (pituus noin 21,4 mm) olevissa vaaleankeltaisissa, läpinäkymättömissä, kovissa hypromelloosikapseleissa, joiden alaosaan on painettu horisontaalisesti mustalla ”200 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nilotinib Stada on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- aikuis- ja lapsipotilaiden äskettäin todettu kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen krooninen myeloinen leukemia (KML),
- aikuispotilaiden kroonisessa vaiheessa ja akseleraatiovaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML silloin, kun aiempi hoito, mukaan lukien imatinibihoito, on osoittautunut tehottomaksi tai potilas ei ole sietänyt sitä. Tutkimustuloksia tehosta blastikriisivaheen Philadelphia-kromosomipositiivista kroonista myelooista leukemiaa sairastavilla potilailla ei ole,
- lapsipotilaiden kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML, kun aiempi hoito, mukaan lukien imatinibihoito, on osoittautunut tehottomaksi tai potilas ei ole sietänyt sitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Nilotinib Stada -hoidon aloittaa aina KML:n diagnostiikkaan ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Hoitoa jatketaan niin pitkään kuin siitä on havaittavaa kliinistä hyötyä tai kunnes ilmenee sietämätöntä toksisuutta.

Jos potilaalta unohtuu annos, hänen ei pidä ottaa ylimääräistä annosta vaan seuraava määrätty annos otetaan tavanomaiseen tapaan.

Annostus Philadelphia-kromosomipositiivisen KML:n hoidossa aikuispotilailla

Suositusannos:

- 300 mg kahdesti vuorokaudessa potilailla, joilla on äskettäin todettu kroonisessa vaiheessa oleva KML
- 400 mg kahdesti vuorokaudessa potilailla, joilla on kroonisessa tai akseleraatiovaiheessa oleva KML, kun aiempi hoito on osoittautunut tehottomaksi tai potilas ei ole sietänyt sitä.

Annostus Philadelphia-kromosomipositiivisen KML:n hoidossa lapsipotilailla

Lapsipotilaiden annostus on yksilöllinen ja perustuu kehon pinta-alaan (mg/m^2). Suositeltu nilotinibiannos on $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ kahdesti vuorokaudessa pyöristettynä lähimpään 50 mg :n annokseen (kerta-annos saa olla enintään 400 mg) (ks. taulukko 1). Kovien Nilotinib Stada -kapselien eri vahvuuksia voidaan yhdistellä halutun annoksen saavuttamiseksi.

Alle 2-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidosta ei ole kokemusta. Äskettäin todettua KML:ää sairastavien alle 10-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidosta ei ole tietoja, ja imatinibille resistenttien tai sitä huonosti sietävien alle 6-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidosta on niukasti tietoa.

Taulukko 1 Nilotinibin annostelu lapsille annoksella $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ kahdesti vuorokaudessa

Kehon pinta-ala	Annos (mg) (kahdesti vuorokaudessa)
Enintään $0,32 \text{ m}^2$	50 mg
$0,33\text{--}0,54 \text{ m}^2$	100 mg
$0,55\text{--}0,76 \text{ m}^2$	150 mg
$0,77\text{--}0,97 \text{ m}^2$	200 mg
$0,98\text{--}1,19 \text{ m}^2$	250 mg

1,20–1,41 m ²	300 mg
1,42–1,63 m ²	350 mg
≥ 1,64 m ²	400 mg

Aikuisen kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomiposiitivinen KML, johon nilotinibia on annettu ensilinjan hoitona ja tällä on saavutettu pitkäkestoinen syvä molekulaarinen vaste (MR4,5)

Hoidon lopettamista voidaan harkita soveltuville Philadelphia-kromosomiposiitivisilla KML-aikuispotilailla, joiden tauti on kroonisessa vaiheessa ja jotka ovat saaneet nilotinibihoitoa annoksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 3 vuoden ajan, jos syvä molekulaarinen vaste on säilynyt vähintään yhden vuoden ajan juuri ennen hoidon lopettamista. Nilotinibihoidon lopettamisesta päättää lääkäri, jolla on kokemusta KML-potilaiden hoidosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos soveltuva potilas lopettaa nilotinibihoidon, BCR-ABL-transkriptitasoa ja täydellistä verenkuvaa (jossa on mukana erittelylaskenta) on seurattava kerran kuukaudessa ensimmäisen vuoden ajan, sitten 6 viikon välein toisen vuoden ajan ja tämän jälkeen 12 viikon välein. BCR-ABL-transkriptimääriä on seurattava kvantitatiivisella diagnostisella testillä, joka on validoitu molekulaarisen vastetason mittaamiseen kansainvälisellä asteikolla (IS) ja jonka herkkyys on vähintään MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS).

Jos potilas menettää MR4-vasteen ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01$ % IS) mutta ei MMR-vastetta ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1$ % IS) hoitovapaan vaiheen aikana, BCR-ABL-transkriptimääriä on seurattava 2 viikon välein, kunnes BCR-ABL-määrät palautuvat tasolle MR4–MR4,5.

Jos BCR-ABL-määrät pysyvät tasolla MMR–MR4 vähintään 4 peräkkäisellä mittauskerralla, potilas voi palata alkuperäiseen seuranta-aikatauluun.

Jos potilas menettää MMR-vasteen, hoito on aloitettava uudelleen 4 viikon kuluessa siitä hetkestä, jolloin remission menettämisen tiedetään tapahtuneen. Nilotinibihoito aloitetaan uudelleen annoksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa tai alennetulla annoksella 400 mg kerran vuorokaudessa, jos potilaan annosta oli pienennetty ennen hoidon lopettamista.

Jos potilas aloittaa nilotinibihoidon uudelleen, BCR-ABL-transkriptitasoa on seurattava kuukausittain, kunnes MMR-vaste saavutetaan uudelleen, ja 12 viikon välein tämän jälkeen (ks. kohta 4.4).

Aikuisen kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomiposiitivinen KML, kun nilotinibihoidolla on saavutettu pitkäkestoinen syvä molekulaarinen vaste (MR4,5) aiemman imatinibihoidon jälkeen

Hoidon lopettamista voidaan harkita soveltuville aikuispotilailla, joiden Philadelphia-kromosomiposiitivinen KML on kroonisessa vaiheessa, ja jotka ovat saaneet nilotinibihoitoa vähintään 3 vuoden ajan, jos syvä molekulaarinen vaste on säilynyt vähintään yhden vuoden ajan juuri ennen hoidon lopettamista. Nilotinibihoidon lopettamisesta päättää lääkäri, jolla on kokemusta KML-potilaiden hoidosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos soveltuva potilas lopettaa nilotinibihoidon, BCR-ABL-transkriptitasoa ja täydellistä verenkuvaa (jossa on mukana erittelylaskenta) on seurattava kerran kuukaudessa ensimmäisen vuoden ajan, sitten 6 viikon välein toisen vuoden ajan ja tämän jälkeen 12 viikon välein. BCR-ABL-transkriptimääriä on seurattava kvantitatiivisella diagnostisella testillä, joka on validoitu molekulaarisen vastetason mittaamiseen kansainvälisellä asteikolla (IS) ja jonka herkkyys on vähintään MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS).

Jos MR4-vaste ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01$ % IS) menetetään vahvistetusti hoitovapaan vaiheen aikana (MR4-vasteen menetys todetaan kahdella perättäisellä mittauskerralla, joiden välillä on vähintään 4 viikon tauko) tai merkittävä molekulaarinen vaste ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1$ % IS) menetetään, hoito on aloitettava uudelleen 4 viikon kuluessa tiedossa olevasta remission menetyshetkestä. Nilotinibihoito aloitetaan uudelleen annoksella 300 mg tai 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos potilas aloittaa nilotinibihoidon uudelleen, BCR-ABL-transkriptitasoa on

seurattava kuukausittain, kunnes aiempi huomattava molekulaarinen vaste tai MR4-vaste saavutetaan uudelleen, ja 12 viikon välein tämän jälkeen (ks. kohta 4.4).

Annoksen muuttaminen tai sovittaminen

Jos potilaalle kehittyy perussairauteen liittymätöntä hematologista toksisuutta (neutropenia, trombosytopenia), Nilotinib Stada -hoito on mahdollisesti keskeytettävä tilapäisesti ja/tai annosta on pienennettävä (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian takia

Aikuispotilaiden äskettäin todettu kroonisen vaiheen KML annoksella 300 mg x 2 ja imatinibiresistentti tai -intolerantti kroonisen vaiheen KML annoksella 400 mg x 2	ANC* < 1,0 × 10 ⁹ /l ja/tai trombosyytti-arvo < 50 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nilotinibihoito tulee keskeyttää ja potilaan veriarvoja seurata. 2. Hoitoa tulee jatkaa 2 viikon kuluessa aiemmalla annoksella, jos ANC > 1,0 x 10⁹/l ja/tai trombosyytti-arvo > 50 x 10⁹/l. 3. Jos veriarvot pysyvät alhaisina, potilaan annos on mahdollisesti pienennettävä annokseen 400 mg kerran vuorokaudessa.
Aikuispotilaiden imatinibiresistentti tai -intolerantti akseleraatiovaiheen KML, annos 400 mg x 2	ANC* < 0,5 × 10 ⁹ /l ja/tai trombosyytti-arvo < 10 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nilotinibihoito tulee keskeyttää ja potilaan veriarvoja seurata. 2. Hoitoa tulee jatkaa 2 viikon kuluessa aiemmalla annoksella, jos ANC > 1,0 x 10⁹/l ja/tai trombosyytti-arvot > 20 x 10⁹/l. 3. Jos veriarvot pysyvät alhaisina, annosta on mahdollisesti pienennettävä tasolle 400 mg kerran vuorokaudessa.
Lapsipotilaiden äskettäin todettu kroonisen vaiheen KML annoksella 230 mg/m ² x 2 ja imatinibiresistentti tai -intolerantti kroonisen vaiheen KML annoksella 230 mg/m ² x 2	ANC* < 1,0 × 10 ⁹ /l ja/tai trombosyytti-arvo < 50 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nilotinibihoito tulee keskeyttää ja potilaan veriarvoja seurata. 2. Hoitoa tulee jatkaa 2 viikon kuluessa aiemmalla annoksella, jos ANC > 1,5 x 10⁹/l ja/tai trombosyytti-arvot > 75 x 10⁹/l. 3. Jos veriarvot pysyvät alhaisina, annosta on mahdollisesti pienennettävä tasolle 230 mg/m² kerran vuorokaudessa. 4. Jos tapahtuma ilmenee uudelleen annoksen pienentämisen jälkeen, harkitaan hoidon lopettamista.

*ANC = absoluuttinen neutrofiliarvo

Lääkitys on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy kliinisesti merkittävää kohtalaista tai vaikeaa ei-hematologista toksisuutta, ja potilaita on seurattava ja hoidettava asianmukaisesti. Jos äskettäin todettua kroonisen vaiheen KML:ää sairastavan aikuispotilaan aiempi annos oli 300 mg x 2, jos imatinibiresistenttiä tai -intoleranttia kroonisen tai akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavan aikuispotilaan aiempi annos oli 400 mg x 2 tai jos lapsipotilaan aiempi annos oli 230 mg/m² x 2, hoitoa voidaan jatkaa annoksella 400 mg kerran vuorokaudessa (aikuiset) tai 230 mg/m² kerran vuorokaudessa (lapset), kun toksisuus on korjaantunut. Jos aiempi annos oli 400 mg kerran vuorokaudessa (aikuiset) tai 230 mg/m² kerran vuorokaudessa (lapset), hoito lopetetaan. Annoksen suurentamista takaisin 300 mg:aan kahdesti vuorokaudessa aikuispotilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu kroonisen vaiheen KML, tai 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa aikuispotilailla, joilla on imatinibiresistentti tai -intolerantti kroonisen tai akseleraatiovaiheen KML, tai tasolle 230 mg/m² kahdesti vuorokaudessa lapsipotilailla, tulee harkita, jos se on kliinisesti perusteltua.

Seerumin lipaasiarvojen suureneminen: Asteen 3–4 seerumin lipaasiarvojen suurenemisen yhteydessä aikuispotilaiden annosta pienennetään tasolle 400 mg kerran vuorokaudessa tai hoito keskeytetään. Lapsipotilailla hoito tauotetaan, kunnes tapahtuma korjautuu asteen ≤ 1 tasolle. Jos aiempi annos oli 230 mg/m² kahdesti vuorokaudessa, hoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa annoksella 230 mg/m² kerran vuorokaudessa. Jos aiempi annos oli 230 mg/m² kerran vuorokaudessa, hoito lopetetaan. Seerumin lipaasiarvot tulee tutkia kerran kuukaudessa tai kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Bilirubiiniarvojen ja maksan transaminaasiarvojen suureneminen: Asteen 3–4 bilirubiini- ja maksan transaminaasiarvojen suurenemisen yhteydessä aikuispotilaiden annosta pienennetään tasolle 400 mg kerran vuorokaudessa tai hoito keskeytetään. Jos lapsipotilaalla esiintyy asteen ≥ 2 bilirubiiniarvojen suurenemista tai asteen ≥ 3 maksan transaminaasiarvojen suurenemista, hoito tauotetaan, kunnes arvot palaavat asteen ≤ 1 tasolle. Jos aiempi annos oli 230 mg/m² kahdesti vuorokaudessa, hoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa annoksella 230 mg/m² kerran vuorokaudessa. Jos aiempi annos oli 230 mg/m² kerran vuorokaudessa ja tilanteen korjautuminen asteen ≤ 1 tasolle kestää yli 28 vrk, hoito lopetetaan. Bilirubiiniarvot ja maksan transaminaasiarvot tulee tutkia kerran kuukaudessa tai kliinisen tarpeen mukaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Noin 12 % äskettäin todetun kroonisen vaiheen KML:n vaiheen III tutkimukseen ja noin 30 % imatinibiresistentin tai -intolerantin kroonisen ja akseleraatiovaiheen KML:n vaiheen II tutkimukseen osallistuneista potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden ja 18–65-vuotiaiden aikuisten välillä ei todettu merkittäviä turvallisuus- tai tehokkuuseroja.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

Nilotinibi ja sen metaboliitit eivät erity virtsaan, joten munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole odotettavissa kokonaispuhdistuman laskua.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnalla on vähäinen vaikutus nilotinibin farmakokinetiikkaan. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee kuitenkin hoitaa varoen (ks. kohta 4.4).

Sydänhäiriöt

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla oli merkittäviä tai huonossa hoitotasapainossa olevia sydänsairauksia (esim. äskettäinen sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epästabili angina pectoris tai kliinisesti merkittävä bradykardia). Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on merkittäviä sydän- ja verisuonisairauksia (ks. kohta 4.4).

Nilotinibihoidon yhteydessä on ilmoitettu seerumin kokonaiskolesterolipitoisuuksien suurenemista (ks. kohta 4.4). Lipidipitoisuudet on määritettävä ennen nilotinibihoidon aloittamista ja arvioitava 3 ja 6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä vähintään kerran vuodessa pitkäaikaisen hoidon yhteydessä.

Nilotinibihoidon yhteydessä on ilmoitettu veren glukoosipitoisuuden suurenemista (ks. kohta 4.4). Verensokeri on määritettävä ennen nilotinibihoidon aloittamista ja seurattava hoidon aikana.

Pediatriset potilaat

Nilotinibin turvallisuus ja teho kroonisessa vaiheessa olevaa Philadelphia-kromosomipositiivista KML:ää sairastavien 2 – < 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa on varmistettu (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2). Alle 2-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidosta tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa olevaa Philadelphia-kromosomipositiivista KML:ää sairastavien lapsipotilaiden hoidosta ei ole kokemusta. Äskettäin todettua KML:ää sairastavien alle 10-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidosta ei ole

tietoja, ja imatinibille resistenttien tai sitä huonosti sietävien alle 6-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidosta on niukasti tietoa.

Antotapa

Nilotinib Stada tulee ottaa tyhjään mahaan kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Kovat kapselit nielaistaan kokonaisina veden kera. Potilaan on oltava syömättä 2 tuntia ennen annoksen ottamista ja vähintään tunti annoksen ottamisen jälkeen.

Potilaille, joilla on nielemisvaikeuksia, mukaan lukien lapsipotilaat, jotka eivät pysty nielemään kovia kapseleita, **tulee käyttää muita nilotinibia sisältäviä lääkevalmisteita** Nilotinib Stada -valmisteeseen sijaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressio

Nilotinibihoito voi aiheuttaa (National Cancer Institute -laitoksen Common Toxicity Criteria-kriteerien [CTC] vaikeusasteen 3 ja 4) trombosytopeniaa, neutropeniaa ja anemiaa. Niitä esiintyy useammin imatinibiresistenttiä tai -intoleranttia KML:ää, etenkin akseleraatiovaiheessa olevaa KML:ää sairastavilla potilailla. Täydellinen verenkuva tulee ottaa ensimmäisten 2 kuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen kerran kuukaudessa tai kliinisen tarpeen mukaan. Myelosuppressio oli yleensä korjaantuvaa ja hoidettiin tavallisesti nilotinibihoidon tilapäisellä keskeytyksellä tai annosta pienentämällä (ks. kohta 4.2).

QT-ajan piteneminen

Nilotinibin on osoitettu pidentävän (iholta otetun EKG:n QT-ajan perusteella mitattua) sydämen kammioiden repolarisaatioaikaa lääkepitoisuuksista riippuvaisella tavalla aikuis- ja lapsipotilailla.

Vaiheen III tutkimuksessa äskettäin diagnosoitua kroonisen vaiheen KML:ää sairastavilla potilailla, jotka saivat 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa, QTcF-ajan keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli vakaassa tilassa 6 msek. QTcF-aika ei ollut yhdelläkään potilaalla yli 480 msek. Kääntyvien kärkien takykardiaa ei esiintynyt.

Imatinibiresistenteillä ja -intoleranteilla 400 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa saaneilla KML potilailla tehdyssä vaiheen II tutkimuksessa QTcF-ajan keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli vakaassa tilassa 5 msek kroonisen vaiheen KML:ää sairastavilla potilailla ja 8 msek akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavilla potilailla. QTcF-aika oli > 500 msek alle 1 %:lla näistä potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu kääntyvien kärkien takykardiaa.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa, joissa lääkealtistukset vastasivat potilailla todettuja altistuksia, QTcF-ajan keskimääräinen lumelääkkeeseen suhteutettu muutos lähtötilanteesta oli 7 msek (luottamusväli ± 4 msek). Yhdenkään tutkimushenkilön QTcF-aika ei ollut > 450 msek. Tutkimuksen aikana ei todettu lainkaan kliinisesti merkittäviä rytmihäiriöitä. Huomionarvoista on, että yhdelläkään potilaalla ei todettu kääntyvien kärkien takykardiaa (ohimenevää tai pitkäkestoista).

QT-ajan merkitsevää pitenemistä voi esiintyä, jos nilotinibi otetaan epäasianmukaisella tavalla yhdessä voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa ja/tai sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään voivan pidentää QT-aikaa, ja/tai ruoan kanssa (ks. kohta 4.5.). Samanaikainen hypokalemia

ja hypomagneemia voivat voimistaa tätä vaikutusta entisestään. QT-ajan piteneminen voi aiheuttaa potilaalle kuolemaan johtavien tapahtumien riskin.

Nilotinibia on annettava varoen potilaille, joiden QTc-aika on pidentynyt tai joilla on merkitsevä QTc-ajan pitenemisen riski, kuten potilailla:

- joilla on synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä,
- joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva tai merkitsevä sydäntauti, esim. äskettäin sairastettu sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epästabili angina pectoris tai kliinisesti merkitsevä bradykardia.
- jotka käyttävät rytmihäiriölääkitystä tai muita QT-ajan pitenemistä aiheuttavia aineita.

Potilasta on seurattava tarkoin siltä varalta, että hoito vaikuttaa QTc-aikaan. Potilaalle on suositeltavaa tehdä EKG-tutkimus ennen nilotinibihoidon aloittamista sekä kliinisen tarpeen mukaan. Mahdollinen hypokalemia tai hypomagneemia on korjattava ennen nilotinibin antoa, ja potilasta on seurattava säännöllisesti hoidon aikana näiden ilmiöiden varalta.

Äkillinen kuolema

Melko harvinaisia (0,1–1 %) äkillisiä kuolemantapauksia on raportoitu imatinibiresistenttiä tai -intoleranttia kroonisen tai akseleeraatiovaiheen KML:ää sairastavilla potilailla, joilla on sairaushistoriassa sydänsairaus tai merkittäviä sydänsairauksien riskitekijöitä. Taustalla olevan pahanlaatuisen sairauden lisäksi potilailla oli usein myös muita sairauksia ja lääkityksiä. Poikkeamat kammiorepolarisaatioissa saattoivat olla myötävaikuttavia tekijöitä. Äskettäin diagnosoitua kroonisen vaiheen KML:ää sairastavia potilaita koskeneessa vaiheen III tutkimuksessa ei esiintynyt äkkikuolemantapauksia.

Nesteretentio ja edeema

Äskettäin diagnosoitua KML:ää sairastavilla potilailla suoritetuissa faasin III tutkimuksissa vaikeita lääkkeeseen liittyviä nesteretentiotapauksia (kuten pleuraeffuusiota, keuhkoedeemaa ja perikardiaalista effuusiota) raportoitiin melko harvoin (0,1–1 %:lla potilaista). Samankaltaisia tapauksia on ilmoitettu myös markkinoille tulon jälkeisissä raporteissa. Nopean ja odottamattoman painonnousun syyt on selvitettävä huolellisesti. Jos vaikea-asteiseen nesteeseen kertymistä viittaavia merkkejä havaitaan nilotinibihoidon aikana, on nesteen kertymisen etiologia arvioitava ja potilas hoidettava tilanteeseen sopivalla tavalla (lisätiedot hoidon sovittamiseksi ei-hematologisten toksisuuksien yhteydessä, ks. kohta 4.2).

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Kardiovaskulaarisia tapahtumia on raportoitu eräässä äskettäin diagnosoitua KML:ää sairastavilla potilailla suoritetussa, satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa sekä markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Em. kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaiden keskimääräinen tutkimuslääkitysaika oli 60,5 kk, asteen 3–4 kardiovaskulaarisina tapahtumina raportoitiin perifeeristä valtimoahtaumatautia (1,4 % annoksella 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa ja 1,1 % annoksella 400 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa), iskeemistä sydänsairautta (2,2 % annoksella 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa ja 6,1 % annoksella 400 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa) sekä iskeemisiä aivoverenkiertotapahtumia (1,1 % annoksella 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa ja 2,2 % annoksella 400 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa). Potilaita on ohjeistettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee akuutteja, kardiovaskulaarisiin tapahtumiin viittaavia merkkejä tai oireita. Jokaisen potilaan kardiovaskulaarinen status on arvioitava ja hänen mahdollisia kardiovaskulaarisia riskitekijöitään on seurattava sekä hoidettava aktiivisesti voimassa olevien ohjeistusten mukaisesti koko nilotinibihoidon ajan.

Potilaalle on määrättävä asianmukainen hoito kardiovaskulaaristen riskitekijöiden hallinnassa pitämiseen (lisätiedot hoidon sovittamiseksi ei-hematologisten toksisuuksien yhteydessä, ks. kohta 4.2).

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on tapahtunut kyseisen viruksen pysyvillä kantajilla sen jälkeen, kun potilas on saanut BCR-ABL-tyrosiini-kinasaasin estäjiä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan.

Potilaat on testattava hepatiitti B -viruksen varalta ennen nilotinibihoidon aloittamista.

Maksasairauksien ja hepatiitti B:n hoitoon perehtyneitä asiantuntijoita on kuultava ennen hoidon aloittamista, jos potilaan hepatiitti B -serologia on positiivinen (mukaan lukien potilaat, joilla sairaus on aktiivinen) ja jos potilas saa positiivisen hepatiitti B -testituloksen hoidon aikana. Hepatiitti B -viruksen kantajia, jotka tarvitsevat nilotinibihoitoa, on seurattava tarkasti aktiivisen hepatiitti B -virusinfektion oireiden varalta koko hoidon ajan ja useita kuukausia hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Erityisseuranta kroonisessa vaiheessa olevaa Philadelphia-kromosomipositiivista KML-leukemiaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka ovat saavuttaneet pitkäkestoisen syvän molekulaarisen vasteen.

Soveltuvuus hoidon lopettamiseen

Hoidon lopettamista voidaan harkita soveltuvilla potilailla, jotka ilmentävät vahvistetusti tyypillisiä BCR-ABL-transkripteja (e13a2/b2a2 tai e14a2/b3a2). Potilaalla on oltava tyypillisiä BCR-ABL-transkripteja, jotta BCR-ABL-taso pystytään kvantifioimaan, molekulaarisen vasteen syvyys pystytään arvioimaan ja molekulaarisen remission mahdollinen menetys pystytään määrittämään nilotinibihoidon lopettamisen jälkeen.

Hoidon lopettaneiden potilaiden seuranta

Hoidon lopetukseen soveltuvien potilaiden BCR-ABL-transkriptitasoa on seurattava tiheästi kvantitatiivisella diagnostisella testillä, joka on validoitu molekulaarisen vastetason mittaamiseen ja jonka herkkyys on vähintään MR4,5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 \% IS$). BCR-ABL-transkriptitaso on määritettävä ennen hoidon lopettamista ja sen aikana (kohdat 4.2 ja 5.1).

Merkittävä molekulaarisen vasteen ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 \% IS$) menetys nilotinibia ensilinjan tai toisen linjan hoitona saavilla KML-potilailla tai MR4-vasteen vahvistettu menetys ($MR4$ -vasteen [$MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 \% IS$] menetys todetaan kahdella perättäisellä mittauksella, joiden välillä on vähintään 4 viikon tauko) nilotinibia toisen linjan hoitona saavilla KML-potilailla johtaa hoidon aloittamiseen uudelleen 4 viikon kuluessa siitä hetkestä jolloin remission menettämisen tiedetään tapahtuneen. Molekulaarinen relapsi voi ilmetä hoitovapaan vaiheen aikana, eikä pitkän aikavälin tietoja ole vielä saatavilla. BCR-ABL-transkriptitason ja täydellisen verenkuvan (jossa on mukana erittelylaskenta) tiheä seuranta on siten erittäin tärkeää, jotta mahdollinen remission menetys pystytään toteamaan (ks. kohta 4.2). Jos potilas ei ole saavuttanut MMR-vastetta kolmen kuukauden kuluttua hoidon uudelleenaloittamisesta, on tehtävä BCR-ABL-kinaasidomeenin mutaatiomääritys.

Laboratoriokokeet ja seuranta

Veren lipidipitoisuudet

Vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli äskettäin todettu KML, todettiin astetta 3–4 edustavaa kokonaiskolesterolipitoisuuksien suurenemista 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa. 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä ei kuitenkaan havaittu astetta 3–4 edustavaa kolesterolipitoisuuksien suurenemista (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa määrittää lipidipitoisuudet ennen nilotinibihoidon aloittamista ja arvioida pitoisuudet 3 ja 6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä vähintään kerran vuodessa pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.2). Jos HMG-CoA-reduktaasin estäjän (lipidipitoisuuksia pienentävä lääke) käyttö on tarpeen, lääkärin tulee tutustua kohtaan 4.5 ennen hoidon aloittamista, sillä tietyt HMG-CoA-reduktaasin estäjät metaboloituvat CYP3A4-välitteisesti.

Veren glukoosipitoisuus

Vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli äskettäin todettu KML, todettiin 3–4 asteen verensokerin nousua 6,9 %:lla potilaista, jotka saivat 400 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa, ja 7,2 %:lla potilaista, jotka saivat 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa. On suositeltavaa määrittää verensokeri ennen nilotinibihoiton aloittamista ja seurata sitä hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2). Jos potilas määritysten perusteella on hoidon tarpeessa, tulee lääkärin noudattaa paikallisia käytäntöjä ja hoitosuosituksia.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Nilotinibin ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (mm. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, ritonaviiri) yhteiskäyttöä tulee välttää. Jos potilas tarvitsee jotakin näistä lääkaineista, nilotinibihoito tulisi mahdollisuuksien mukaan keskeyttää (ks. kohta 4.5). Jos hoidon tilapäinen keskeyttäminen ei ole mahdollista, on potilasta seurattava tiiviisti QT-ajan pitenemisen varalta (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.2).

Nilotinibin ja voimakkaiden CYP3A4:n indusorien (esim. fenytoiini, rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) samanaikainen käyttö pienentää todennäköisesti nilotinibialtistusta kliinisesti merkitsevässä määrin. Siksi nilotinibia saavalle potilaalle tulisikin valita jokin toinen, vähemmän CYP3A4:n toimintaa indusoiva lääkevaihtoehto (ks. kohta 4.5).

Ruoan vaikutus

Ruoka lisää nilotinibin biologista hyötyosuutta. Nilotinib Stada -valmistetta ei saa ottaa aterian yhteydessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.5) vaan 2 tuntia aterian jälkeen. Potilaan on oltava syömättä vähintään tunti annoksen ottamisen jälkeen. Greippimehua ja muita CYP3A4:n toimintaa tunnetusti estäviä ruoka-aineita tulee välttää.

Potilaille, joilla on nielemisvaikeuksia, mukaan lukien lapsipotilaat, jotka eivät pysty nielemään kovia kapseleita, **tulee käyttää muita nilotinibia sisältäviä lääkevalmisteita** Nilotinib Stada -valmisteen sijaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnalla on vähäinen vaikutus nilotinibin farmakokinetiikkaan. Nilotinibin 200 mg yksittäisannos aiheutti pitoisuus-aikakäyrän alle jäävässä alueessa (AUC-arvo) 35 % kasvun lievää, 35 % keskivaikeaa ja 19 % kasvun vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna ryhmään, jolla oli normaali maksan toiminta. Nilotinibin ennakoitu vakaan tilan huippupitoisuus (C_{max}) kasvoi em. ryhmissä vastaavasti 29 %, 18 % ja 22 %. Kliinisiin tutkimuksiin ei ole otettu potilaita, joiden alaniinitransaminaasiarvo (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) on $> 2,5$ x viitealueen yläraja (tai > 5 x viitealueen yläraja, mikäli tila liittyy potilaan sairauteen) ja/tai joiden kokonaisbilirubiini on $> 1,5$ x viitealueen yläraja. Nilotinibi metaboloituu pääasiassa maksassa, joten maksan vajaatoiminta saattaa näin ollen suurentaa nilotinibialtistusta. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen (ks. kohta 4.2).

Seerumin lipaasi

Seerumin lipaasiarvojen nousua on todettu. Varovaisuuteen on syytä, jos potilaalla on anamneesissa haimatulehdus. Jos lipaasiarvojen nousuun liittyy vatsaoireita, nilotinibihoito on keskeytettävä ja haimatulehduksen mahdollisuus on suljettava pois asianmukaisin diagnostisin toimenpitein.

Täydellinen gastrektomia

Nilotinibin biologinen hyötyosuus saattaa alentua potilailla, joille on tehty täydellinen gastrektomia (ks. kohta 5.2). Näiden potilaiden tiheämpää seuraamista on harkittava.

Tuumorilyysisyndrooma

Kliinisesti merkittävän kuivuman korjaaminen ja korkeiden virtsahappotasojen alentaminen ennen nilotinibihoidon aloittamista on suositeltavaa mahdollisen tuumorilyysisyndrooman (TLS) ilmenemisen vuoksi (ks. kohta 4.8).

Pediatriiset potilaat

Lapsilla on todettu laboratorioarvojen poikkeavuuksina lievää tai kohtalaista aminotransferaasiarvojen ja kokonaisbilirubiiniarvon suurenemista useammin kuin aikuisilla, osoittaen korkeampaa maksatoksisuuden riskiä pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa (bilirubiiniarvoja ja maksan transaminaasiarvoja) seurataan kerran kuukaudessa tai kliinisen tarpeen mukaan. Bilirubiiniarvojen ja maksan transaminaasiarvojen suurenemista hoidetaan tauottamalla nilotinibi tilapäisesti, pienentämällä annosta ja/tai lopettamalla nilotinibihoito (ks. kohta 4.2). Pediatriisilla KML-potilailla tehdyssä tutkimuksessa dokumentoitiin kasvun hidastumista nilotinibihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa seurata pediatristen potilaiden kasvua tiiviisti nilotinibihoidon aikana.

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nilotinibia saa käyttää yhdessä hematopoieettisten kasvutekijöiden, kuten erytropoietiinin tai granulosityttikasvutekijän (G-CSF) kanssa, mikäli se on kliinisesti aiheellista. Sitä saa käyttää yhdessä hydroksiurean tai anagrelidin kanssa, mikäli se on kliinisesti aiheellista.

Nilotinibi metaboloituu enimmäkseen maksassa, ja oksidatiiviseen metaboliaan osallistuu todennäköisesti suurimmassa määrin CYP3A4. Nilotinibi on myös monia lääkeaineita ulos solusta pumppaavan P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. CYP3A4:n ja/tai P-glykoproteiinin toimintaan vaikuttavat aineet saattavat siis vaikuttaa myös systeemisen nilotinibin imeytymiseen ja eliminaatioon.

Aineet, jotka voivat suurentaa nilotinibin pitoisuutta seerumissa

Samanaikainen nilotinibin anto imatinibin (P-gp:n ja CYP3A4:n substraatti ja moderaattori) kanssa aiheutti lievän CYP3A4:n ja/tai P-gp:n aktiivisuuden eston. Imatinibin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue (AUC-arvo) lisääntyi 18 % – 39 % ja nilotinibin AUC-arvo lisääntyi 18 % – 40 %. Nämä muutokset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkitseviä.

Nilotinibiaaltistus kolminkertaistui terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat samanaikaisesti voimakasta CYP3A4:n estäjää ketokonatsolia. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, ritonaviirin, klaritromysiinin ja telitromysiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4). Myös kohtalaisessa määrin CYP3A4-toimintaa estävät aineet saattavat suurentaa nilotinibiaaltistusta. Potilaalle tulee harkita muita lääkevaihtoehtoja, jotka eivät estä CYP3A4:n toimintaa joko lainkaan tai juuri lainkaan.

Aineet, jotka voivat pienentää nilotinibin pitoisuutta seerumissa

Voimakas CYP3A4:n indusoija rifampisiini pienentää nilotinibin huippupitoisuutta (C_{max}) 64 %:lla ja nilotinibin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävää aluetta (AUC) 80 %:lla. Rifampisiinia ja nilotinibia ei tule käyttää samanaikaisesti.

Nilotinibin ja muiden CYP3A4:ää indusoivien lääkkeiden (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) samanaikainen käyttö pienentää todennäköisesti myös nilotinibialtistusta kliinisesti merkitsevässä määrin. CYP3A4:n induktoreja tarvitseville potilaille tulee valita muita lääkevaihtoehtoja, jotka eivät indusoi entsyymien toimintaa niin voimakkaasti.

Nilotinibin liukoisuus riippuu pH:sta, sen liukoisuus heikkenee pH:n noustessa. Terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat esomepratsolia 40 mg kerran päivässä viiden päivän ajan, vatsan pH nousi merkittävästi, mutta nilotinibin imeytyminen vähentyi vain vähän (C_{max} väheni 27 % ja $AUC_{0-\infty}$ väheni 34 %).

Nilotinibia voidaan tarpeen mukaan käyttää samanaikaisesti esomepratsolin tai muiden protonipumpun estäjien kanssa.

Terveillä henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa nilotinibin farmakokinetiikassa ei havaittu merkittävää muutosta, kun nilotinibia annettiin 400 mg kerta-annos 2 tuntia ennen ja 10 tuntia famotidiinin jälkeen. Tämän vuoksi H₂-salpaaja voidaan ottaa noin 10 tuntia ennen ja noin 2 tuntia nilotinibiannoksen jälkeen, jos sen samanaikainen käyttö on välttämätöntä.

Yllä mainitussa tutkimuksessa antasidin (alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi/simetikoni) anto 2 tuntia ennen tai jälkeen nilotinibin 400 mg kerta-annoksen ei myöskään muuttanut nilotinibin farmakokinetiikkaa. Tämän vuoksi antasidia voidaan tarvittaessa ottaa noin 2 tuntia ennen tai noin 2 tuntia nilotinibiannoksen jälkeen.

Aineet, joiden systeemiseen pitoisuuteen nilotinibi voi vaikuttaa

Nilotinibi estää CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2D6:n ja UGT1A1:n toimintaa kohtalaisen voimakkaasti *in vitro*, ki-arvon ollen alhaisimmillaan CYP2C9:n suhteen ($ki=0,13$ mikroM).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä kerta-annos lääkeinteraktiotutkimuksessa, jossa annettiin 25 mg varfariinia, joka on herkkä CYP2C9 substraatti, ja 800 mg nilotinibia, ei nähty mitään muutoksia varfariinin farmakokineettisissä parametreissa tai varfariinin farmakodynamiikassa kun mitattiin protrombiiniaikaa (PT) ja INR-arvoa. Vakaasta tilasta ei ole saatavilla tietoja. Tämä tutkimus viittaa siihen, että kliinisesti merkitsevä lääkeinteraktio nilotinibin ja varfariinin välillä on vähemmän todennäköinen varfariiniannoksilla 25 mg:aan asti.

Vakaan tilan tietojen puuttumisesta johtuen, suositellaan varfariinin farmakodynaamisten parametrien kontrollia (PT tai INR) nilotinibin aloittamisen jälkeen (ainakin 2 ensimmäisen viikon aikana).

Kun KML-potilaille annettiin 400 mg nilotinibia kahdesti päivässä 12 vuorokauden ajan, kasvoi systeeminen altistus suun kautta otetulle midatsolaamille (CYP3A4:n substraatti) 2,6- (AUC) ja 2,0-kertaisesti (C_{max}). Nilotinibi on kohtalainen CYP3A4:n estäjä. Tämän seurauksena systeeminen altistus muille lääkevalmisteille, jotka pääasiallisesti metaboloituvat CYP3A4:n kautta (esim. tietyt HMG-CoA-reduktaasin estäjät), saattaa kasvaa samanaikaisen nilotinibin annon yhteydessä. Asiamukainen seuranta ja annosmuutokset voivat olla tarpeen, jos samanaikaisesti nilotinibin kanssa käytetään lääkevalmisteita, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi (koskee mm, muttei ainoastaan, alfentaniilia, siklosporiinia, dihydroergotamiinia, ergotamiinia, fentanylä, sirolimuusia ja takrolimuusia).

Nilotinibin käyttö yhdessä pääasiallisesti CYP3A4-välitteisesti eliminoituvien statiinien kanssa voi suurentaa statiinien aiheuttaman myopatian kuten rabdomyolyyysin riskiä.

Rytmihäiriölääkkeet ja muut QT-aikaa mahdollisesti pidentävät aineet

Nilotinibia on annettava varoen potilaille, joiden QT-aika on pidentynyt tai saattaa pidentyä. Näitä ovat mm. rytmihäiriölääkkeitä kuten amiodaronia, disopyramidia, prokaiiniamidia, kinidiiniä tai sotalolia käyttävät potilaat sekä muita QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkevalmisteita kuten klorokiinia, halofantriinia, klaritromysiiniä, haloperidolia, metadonia ja moksifloksasiinia käyttävät potilaat (ks. kohta 4.4).

Lääke-ruokainteraktiot

Ruoka lisää nilotinibin imeytymistä ja hyötyosuutta sekä suurentaa lääkeaineen pitoisuuksia seerumissa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Greippimehua ja muita CYP3A4:n toimintaa tunnetusti estäviä ruoka-aineita tulee välttää.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä nilotinibihoiton aikana ja kaksi viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Nilotinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Nilotinibia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä nilotinibihoitoa. Jos sitä kuitenkin käytetään raskauden aikana, on potilaalle kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

Jos nilotinibihoitoa saava nainen harkitsee raskautta, hoidon lopettamista voidaan harkita hoidon lopettamisen soveltuvuuskeriteerien perusteella, kuten kohdissa 4.2 ja 4.4 on kuvattu. Potilaista on rajallisesti raskautta koskevaa tietoa hoitovapaan remission tavoittelemisen aikana. Jos raskautta suunnitellaan hoitovapaan remission aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisesta nilotinibihoiton uudelleenaloittamisen tarpeesta raskauden aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö nilotinibi ihmisillä äidinmaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet nilotinibin erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, minkä takia käyttäjä ei saa imettää nilotinibihoiton aikana eikä kahteen viikkoon viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät viitanneet uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nilotinibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos potilaalla esiintyy huimausta, väsymystä, näköhäiriöitä tai muita sellaisia haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa

hänen kykyynsä ajaa autoa tai käyttää koneita turvallisesti, hänen on kuitenkin suositeltavaa välttää näitä toimia, kunnes haittavaikutukset ovat hävinneet (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyihin tietoihin 3 422 potilaasta, jotka saivat 13 kliinisessä tutkimuksessa nilotinibihoitoa hyväksytyihin käyttöaiheisiin: aikuis- ja lapsipotilaiden äskettäin todettu kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen krooninen myeloinen leukemia (KML) (5 kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 2 414 potilasta), aikuispotilaiden kroonisessa vaiheessa ja akseleraatiovaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML silloin, kun aiempi hoito, mukaan lukien imatinibihoito, on osoittautunut tehottomaksi tai potilas ei ole sietänyt sitä (6 kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 939 potilasta), ja lapsipotilaiden kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML, kun aiempi hoito, mukaan lukien imatinibihoito, on osoittautunut tehottomaksi tai potilas ei ole sietänyt sitä (2 kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 69 potilasta). Yhdistetyt tiedot kuvaavat 9 039,34:ää potilasvuotta altistusta.

Nilotinibin turvallisuusprofiili on yhdenmukainen kaikissa käyttöaiheissa.

Yhdistettyjen turvallisuustietojen yleisimmät haittavaikutukset (ilmaantuvuus $\geq 15\%$) olivat ihottuma (26,4 %), ylähengitystieinfektio (mukaan lukien nielutulehdus, nenänielutulehdus ja nuha) (24,8 %), päänsärky (21,9 %), hyperbilirubinemia (mukaan lukien veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen) (18,6 %), nivelkipu (15,8 %), väsymys (15,4 %), pahoinvointi (16,8 %), kutina (16,7 %) ja trombosytopenia (16,4 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset (taulukko 3) on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmä- ja yleisyysluokittain. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3 Haittavaikutukset

Infektiot	
Hyvin yleiset	Ylähengitystieinfektio (mukaan lukien nielutulehdus, nenänielutulehdus, nuha)
Yleiset	Folikuliitti, keuhkoputkitulehdus, kandidiaasi (mukaan lukien suun kandidiaasi), keuhkokuume, gastroenteriitti, virtsatieinfektio
Melko harvinaiset	Herpesvirusinfektio, peräaukon absessi, kandidiaasi (<i>Candida</i> -infektio), furunkkeli, sepsis, ihonalainen absessi, jalkasilsa
Harvinaiset	Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	
Melko harvinaiset	Ihon papilloomat
Harvinaiset	Suun papilloomat, paraproteinemia
Veri ja imukudos	
Hyvin yleiset	Anemia, trombosytopenia
Yleiset	Leukopenia, leukosytoosi, neutropenia, trombosytoosi
Melko harvinaiset	Eosinofilia, kuumeinen neutropenia, lymfopenia, pansytopenia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinaiset	Yliherkkyys
Umpieritys	
Hyvin yleiset	Kasvun hidastuminen

Yleiset	Hypotyreoosi
Melko harvinaiset	Hypertyreoosi
Harvinaiset	Sekundaarinen hyperparatyreoosi, tyreoidiitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleiset	Elektrolyyttitasapainon häiriö (mukaan lukien hypomagnesemia, hyperkalemia, hypokalemia, hyponatremia, hypokalsemia, hyperkalsemia, hyperfosfatemia), diabetes, hyperglykemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyseridemia, ruokahalun heikkeneminen, kihti, hyperurikemia, hypofosfatemia (mukaan lukien veren fosfaattipitoisuuden pieneneminen)
Melko harvinaiset	Nestehukka, ruokahalun lisääntyminen, dyslipidemia, hypoglykemia
Harvinaiset	Ruokahalun häiriöt, tuumorilyysioireyhtymä
Psyykkiset häiriöt	
Yleiset	Masennus, unettomuus, ahdistuneisuus
Melko harvinaiset	Muistinmenetytys, sekavuustila, desorientaatio
Harvinaiset	Dysforia
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Huimaus, hypestesia, parestesia, migreeni
Melko harvinaiset	Aivoverisuonitapahtuma, kallonsisäinen verenvuoto / aivoverenvuoto, iskeeminen aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), aivoinfarkti, tajunnanmenetytys (mukaan lukien pyörtyminen), vapina, tarkkaavaisuuden häiriöt, hyperestesia, dysestesia, letargia, perifeerinen neuropatia, levottomien jalkojen oireyhtymä, kasvohalvaus
Harvinaiset	Kallonpohjavaltimon stenoosi, aivoedeema, näköhermotulehdus
Silmät	
Yleiset	Sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen (mukaan lukien kseroftalmia), silmien ärsytys, (kovakalvon, sidekalvon, silmän) verekkyytys, näön hämärtyminen
Melko harvinaiset	Näön heikkeneminen, sidekalvon verenvuoto, näöntarkkuuden heikkeneminen, silmäluomien turvotus, silmäluomitulehdus, valonvälähdyksen näkeminen, allerginen sidekalvotulehdus, kaksoiskuvat, silmän verenvuoto, silmäkipu, silmien kutina, silmien turvotus, silmäpinnan sairaus, silmäkuopan ympäristön turvotus, valonarkuus
Harvinaiset	Koriorietinopatia, papillödeema
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleiset	Kiertohuimaus, korvakipu, tinnitus
Melko harvinaiset	Kuulon heikkeneminen (hypoakuusi)
Sydän	
Yleiset	Angina pectoris, sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien eteis-kammiokatkos, sydämen lepatus, sydämen kammioisälyönnit, takykardia, eteisvärinä, bradykardia), sydämentykytys, EKG:ssä todettava QT-ajan piteneminen, sepelvaltimotauti
Melko harvinaiset:	Sydäninfarkti, sydämen sivuääni, perikardiumeffuusio, sydämen vajaatoiminta, diastolinen toimintahäiriö, vasen haarakatkos, perikardiitti
Harvinaiset	Syanoosi, ejektiofraktion pieneneminen
Yleisyys tuntematon	Kammion toimintahäiriö
Verisuonisto	
Yleiset	Hypertensio, punastelu, perifeerinen valtimoahtaumatauti
Melko harvinaiset	Hypertensiivinen kriisi, katkokävely, perifeerinen valtimostenooosi, verenpurkauma, arterioskleroosi, hypotensio, tromboosi
Harvinaiset	Verenvuotosokki
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleiset	Yskä
Yleiset	Hengenahdistus, hengenahdistus rasituksen yhteydessä, nenäverenvuoto, suun ja

	nielun kipu
Melko harvinaiset	Keuhkopöhö, pleuraeffuusio, interstitiaalinen keuhkosairaus, pleurakipu, keuhkopussitulehdus, nielun ärsytys, dysfonia, pulmonaalinen hypertensio, hengityksen vinkuminen
Harvinaiset	Nielun ja kurkunpään kipu
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Pahoinvointi, ylävatsakipu, ummetus, ripuli, oksentelu
Yleiset	Haimatulehdus, epä mukava tunne vatsan alueella, vatsan pullotus, ilmavaivat, vatsakipu, dyspepsia, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, peräpukamat, suutulehdus
Melko harvinaiset	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, mustat ulosteet, suun haavaumat, ruokatorvikipu, suun kuivuminen, hampaiden vihlominen (hampaiden hyperestesia), makuaistin häiriöt, enterokoliitti, mahahaava, ientulehdus, palleatyrä, peräsuolen verenvuoto
Harvinaiset	Ruoansulatuskanavan haavauman perforaatio, verioksennukset, ruokatorven haavaumat, haavainen ruokatorvitulehdus, retroperitoneaalinen verenvuoto, subileus
Maksa ja sappi	
Hyvin yleiset	Hyperbilirubinemia (mukaan lukien veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen)
Yleiset	Maksan toimintahäiriö
Melko harvinaiset	Maksatoksisuus, toksinen hepatiitti, keltaisuus, kolestaasi, hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudus	
Hyvin yleiset	Ihottuma, kutina, hiustenlähtö
Yleiset	Öinen hikoilu, ekseema, nokkosihottuma, voimakas hikoilu, kontuusiot, akne, dermatiitti (mukaan lukien allerginen, ekfoliativinen ja aknen kaltainen ihotulehdus), ihon kuivuus, eryteema
Melko harvinaiset	Kesivä ihottuma, lääkeihottuma, ihon kipu, mustelmanmuodostus, kasvojen turvotus, rakkulat, ihokystat, erythema nodosum, hyperkeratoosi, petekiat, valoherkkyys, psoriaasi, ihon värimuutokset, ihon kesiminen, ihon hyperpigmentaatio, ihon hypertrofia, ihon haavaumat
Harvinaiset	Erythema multiforme, käsi-jalkaoireyhtymä, talirauhasen liikakasvu, ihoatrofia
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleiset	Lihaskipu, nivelkipu, selkäkipu, raajakipu
Yleiset	Rinnan luiden ja lihasten kipu, luu- ja lihaskipu, niskakipu, lihasheikkous, lihaskouristukset, luukipu
Melko harvinaiset	Tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, nivelten turvotus, niveltulehdus, kylkikipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleiset	Tiheä virtsaamistarve, dysuria
Melko harvinaiset	Virtsaamispakko, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, kromaturia, verivirtsaisuus, munuaisten vajaatoiminta, virtsainkontinenssi
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset	Erektiohäiriöt, menorragia
Melko harvinaiset:	Rintojen kipu, gynekomastia, nännien turvotus
Harvinaiset	Rintojen kovettumat
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Väsymys, kuume
Yleiset	Rintakipu (mukaan lukien ei-sydänperäinen rintakipu), kipu, epä mukava tunne rinnassa, huonovointisuus, voimattomuus ja ääreisosien turvotus, vilunväreet, influenssan kaltaiset oireet
Melko harvinaiset	Kasvojen turvotus, nesteen kertyminen alaraajoihin, kehon lämpötilan muuttumisen tunne (mukaan lukien kuumotus ja palelu), paikallinen turvotus
Harvinaiset	Äkkikuolema
Tutkimukset	

Hyvin yleiset	ALAT-arvon suureneminen, lipaasiarvojen suureneminen
Yleiset	Hemoglobiinin lasku, suurentunut veren amylaasipitoisuus, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, suurentunut gammaglutamyyli transferaasipitoisuus, suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus, painon lasku, painon nousu, suurentunut kreatiinipitoisuus, suurentunut kokonaiskolesterolipitoisuus
Melko harvinaiset	Suurentunut veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus, suurentunut veren ureapitoisuus, suurentunut veren konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuus, suurentunut veren parathormonin pitoisuus, suurentunut veren triglyseridipitoisuus, pienentyneet globuliinipitoisuudet, suurentuneet kolesterolipitoisuudet (mukaan lukien LDL- ja HDL-pitoisuudet), suurentunut troponiiniarvo
Harvinaiset	Pienentynyt veren glukoosipitoisuus, pienentynyt veren insuliinipitoisuus, suurentunut veren insuliinipitoisuus, pienentynyt C-peptidipitoisuus

Huom. Kaikkia haittavaikutuksia ei havaittu pediatriassa tutkimuksissa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Äkillinen kuolema

Melko harvinaisia (0,1–1 %) äkillisiä kuolemantapauksia on raportoitu potilailla, jotka osallistuivat kliinisiin nilotinibitutkimuksiin ja/tai erityislupakäyttö-ohjelmiin ja joilla oli imatinibiresistentti tai intolerantti kroonisen tai akseleeraatiovaiheen KML ja taustalla sydänsairaus tai merkittäviä sydänsairauksien riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjien käytön yhteydessä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Nilotinibin turvallisuutta kroonisen vaiheen Philadelphia-kromosomipositiivista KML:ää sairastavien lapsipotilaiden (2 – < 18 vuoden ikäisten) hoidossa (n = 58) on arvioitu yhdessä päättökäytöksessä 60 kuukauden ajalta (ks. kohta 5.1). Lapsipotilailla haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste ovat yleensä vastanneet aikuisilla todettuja. Poikkeuksena ovat hyperbilirubinemia/veren bilirubiiniarvon nousu (aste 3/4: 10,3 %) ja transaminaasiarvojen suureneminen (asteen 3/4 ASAT-arvon suureneminen: 1,7 %, asteen 3/4 ALAT-arvon suureneminen: 12,1 %), joita ilmoitettiin useammin kuin aikuispotilailla. Bilirubiinipitoisuutta ja maksan transaminaasiarvoja on seurattava hoidon aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kasvun hidastuminen pediatriisilla potilailla

Pediatriisilla KML-potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin kasvun hidastumista (vähintään kahden persenttiilipääkäyrän ylittymistä kasvukäyrästä verrattuna lähtötilanteeseen) 8 potilaalla: viidellä (8,6 %) ylittyi kaksi persenttiilipääkäyrää ja kolmella (5,2 %) ylittyi kolme persenttiilipääkäyrää verrattuna lähtötilanteeseen, kun altistuksen mediaanikesto oli 51,9 kk potilailla, joilla oli äskettäin todettu kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML ja 59,9 kk potilailla, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML ja aiempi imatinibi/dasatinibihoito oli osoittautunut tehottomaksi tai imatinibihoito huonosti siedetyksi. Kasvun hidastumiseen liittyviä tapahtumia ilmoitettiin 3 potilaalla (5,2 %). On suositeltavaa seurata pediatristen potilaiden kasvua tiiviisti nilotinibihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahallisesta nilotinibin yliannostuksesta on yksittäisiä raportteja, joissa määrittelemätön määrä kovia nilotinibikapseleita nieltiin yhdessä alkoholin ja muiden lääkkeiden kanssa. Potilailla esiintyi neutropeniaa, oksentelua ja uneliaisuutta. EKG-muutoksia tai maksatoksisuutta ei raportoitu. Potilaiden raportoitiin toipuneen tapauksista.

Yliannostustapauksessa seurataan potilaan tilaa ja annetaan tarvittavaa oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, BCR-ABL-tyrosiinkinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EA03

Vaikutusmekanismi

Nilotinibi on BCR-ABL-onkoproteiinin ABL-tyrosiinkinaasin potenti estäjä sekä solulinjoissa että primaarisissa Philadelphia-kromosomipositiivisissa leukemiasoluissa. Se sitoutuu suurella affiniteetilla ATP:n sitoutumiskohtiin ja estää voimakkaasti villin tyypin BCR-ABL:n toimintaa ja tehoa 32:een 33:sta imatinibiresistentistä BCR-ABL-mutaatiotyypistä. Tämän biokemiallisen vaikutuksen ansiosta nilotinibi estää selektiivisesti leukemiasolujen lisääntymistä ja indusoi apoptoosia sekä solulinjoissa että KML-potilaiden primaarisissa Philadelphia-kromosomipositiivisissa leukemiasoluissa. KML-hiirimalleissa ainoana lääkkeenä suun kautta annettu nilotinibi vähensi kasvaintaakkaa ja pidensi elinaikaa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Nilotinibi ei vaikuta lainkaan tai juuri lainkaan useimpiin muihin tutkittuihin proteiinkinaaseihin mukaan lukien Src. Poikkeuksia tästä ovat PDGF-, KIT- ja efrini-reseptorikinaasit, joita nilotinibi estää pitoisuuksilla, jotka saavutetaan KML:n hoitoon suositelluilla peroraalisilla hoitoannoksilla (ks. taulukko 4).

Taulukko 4 Nilotinibin kinaasiprofiili (fosforylaatio IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Kliininen teho

Äskettäin diagnosoidun kroonisen vaiheen KML:n kliiniset tutkimukset

Nilotinibin tehon määrittämiseksi imatinibiin verrattuna toteutettiin avoin, satunnaistettu vaiheen III monikeskustutkimus, johon osallistuneilla 846 aikuispotilaalla oli sytogeneettisesti vahvistettu äskettäin diagnosoitu Philadelphia-kromosomipositivinen kroonisen vaiheen KML. Potilaat oli diagnosoitu enimmillään 6 kk tutkimusta ennen, eivätkä he olleet saaneet aiempaa hoitoa (paitsi hydroksiureaa ja/tai anagrelidia).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan joko nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 282), nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 281) tai imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa (n = 283). Satunnaistamisen yhteydessä tutkimushenkilöt stratifioitiin diagnoosihetken Sokal-riskipisteiden mukaisesti.

Lähtötilanteessa hoitoryhmät olivat hyvin vertailukelpoisia keskenään. Mediaani-ikä oli 47 vuotta molemmassa nilotinibiryhmissä ja 46 vuotta imatinibiryhmässä, ja ≥ 65 -vuotiaiden osuus oli nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 12,8 %, nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 10,0 % ja imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä 12,4 %. Miespotilaita oli hiukan enemmän kuin naisia (miehiä oli nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 56,0 %, nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 62,3 % ja imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä 55,8 %). Yli 60 % kaikista potilaista oli valkoihoisia ja 25 % kaikista potilaista oli aasialaisia.

Ensisijainen analyysi suoritettiin, kun kaikki 846 potilasta oli ollut hoidossa 12 kk:n ajan (tai lopettaneet aiemmin). Myöhempiin analyyseihin otettiin mukaan potilaat, jotka suorittivat 24, 36, 48, 60 ja 72 kk pituisen hoidon loppuun (tai keskeyttivät hoidon tätä aiemmin). Hoidon keston mediaani oli noin 70 kk kaikissa nilotinibihoidoryhmissä ja 64 kk imatinibiryhmässä. Todellisen annoksen mediaani oli nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 593 mg/vrk, nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 772 mg/vrk ja imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä 400 mg/vrk. Tämä tutkimus jatkuu edelleen.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli huomattava molekulaarinen vaste (MMR) 12 kk:n kohdalla. MMR:n määritelmänä oli $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL % kansainvälisellä asteikolla RQ-PCR-menetelmällä mitattuna, mikä vastaa BCR-ABL-transkriptien määrän vähenemistä ≥ 3 logaritmiyksikön verran standardoidusta lähtötilanteesta. Nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän MMR-vaste 12 kk:n kohdalla oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä (44,3 % vs 22,3 %, $p < 0,0001$). Myös nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän MMR-vaste 12 kk:n kohdalla oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä (42,7 % vs 22,3 %, $p < 0,0001$).

MMR-vasteet 3, 6, 9 ja 12 kk:n kohdalla olivat nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % ja 44,3 %, nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % ja 42,7 % ja imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % ja 22,3 %.

Taulukossa 5 esitetään MMR-vasteet 12, 24, 36, 48, 60 ja 72 kk kohdalla.

Taulukko 5 MMR-vasteprosentti

	Nilotinibi 300 mg x 2 n = 282 (%)	Nilotinibi 400 mg x 2 n = 281 (%)	Imatinibi 400 mg x 1 n = 283 (%)
MMR 12 kk kohdalla			
Vaste (95 % lv)	44,3 ¹ (38,4-50,3)	42,7 ¹ (36,8-48,7)	22,3 (17,6-27,6)
MMR 24 kk kohdalla			
Vaste (95 % lv)	61,7 ¹ (55,8-67,4)	59,1 ¹ (53,1-64,9)	37,5 (31,8-43,4)

MMR 36 kk kohdalla²			
Vaste (95 % lv)	58,5 ¹ (52,5-64,3)	57,3 ¹ (51,3-63,2)	38,5 (32,8-44,5)
MMR 48 kk kohdalla³			
Vaste (95 % lv)	59,9 ¹ (54,0-65,7)	55,2 (49,1-61,1)	43,8 (38,0-49,8)
MMR 60 kk kohdalla⁴			
Vaste (95 % lv)	62,8 (56,8-68,4)	61,2 (55,2-66,9)	49,1 (43,2-55,1)
MMR 72 kk kohdalla⁵			
Vaste (95 % lv)	52,5 (46,5-58,4)	57,7 (51,6-63,5)	41,7 (35,9-47,7)

¹ Cochran–Mantel–Haenszelin testin p-arvo vasteisiin (vs imatinibi 400 mg) < 0,0001

² Kunkin ajankohdan osalta vasteen saavuttaneiksi lasketaan vain kyseisellä hetkellä MMR-vastealueella olleet potilaat. Yhteensä 199 potilaan (35,2 % kaikista potilaista) MMR-vastetta ei voitu arvioida 36 kk kohdalla (87 potilasta nilotinibi 300 mg x 2 -ryhmästä ja 112 potilasta imatinibiryhmästä); syynä olivat puuttuvat/arviointikelvottomat PCR-määrittystulokset (n = 17), epätyypilliset transkriptit lähtötilanteessa (n = 7) tai tutkimuksen keskeyttäminen ennen 36 kk ajankohtaa (n = 175).

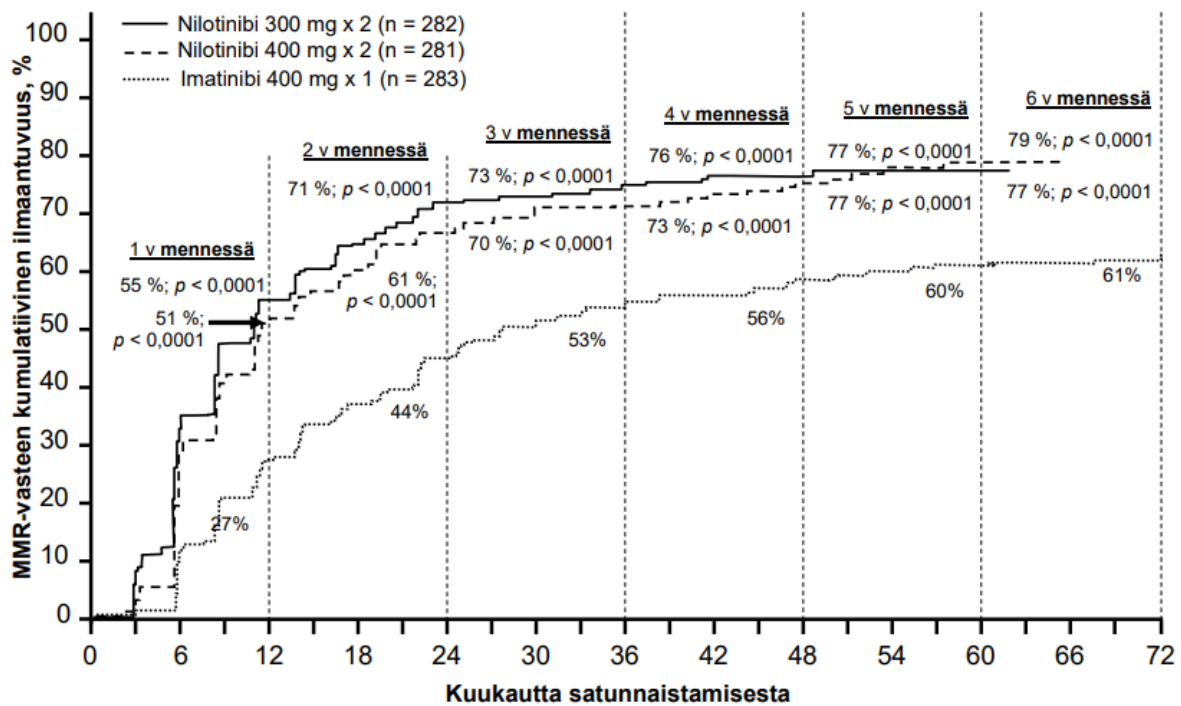
³ Kunkin ajankohdan osalta vasteen saavuttaneiksi lasketaan vain kyseisellä hetkellä MMR-vastealueella olleet potilaat. Yhteensä 305 potilaan (36,1 % kaikista potilaista) MMR-vastetta ei voitu arvioida 48 kk kohdalla (98 potilasta nilotinibi 300 mg x 2 -ryhmästä, 88 potilasta nilotinibi 400 mg x 2 -ryhmästä ja 119 potilasta imatinibiryhmästä); syynä olivat puuttuvat/arviointikelvottomat PCR-määrittystulokset (n = 18), epätyypilliset transkriptit lähtötilanteessa (n = 8) tai tutkimuksen keskeyttäminen ennen 48 kk ajankohtaa (n = 279).

⁴ Kunkin ajankohdan osalta vasteen saavuttaneiksi lasketaan vain kyseisellä hetkellä MMR-vastealueella olleet potilaat. Yhteensä 322 potilaan (38,1 % kaikista potilaista) MMR-vastetta ei voitu arvioida 60 kk kohdalla (99 potilasta nilotinibi 300 mg x 2 -ryhmästä, 93 potilasta nilotinibi 400 mg x 2 -ryhmästä ja 130 potilasta imatinibiryhmästä); syynä olivat puuttuvat/arviointikelvottomat PCR-määrittystulokset (n = 9), epätyypilliset transkriptit lähtötilanteessa (n = 8) tai tutkimuksen keskeyttäminen ennen 60 kk ajankohtaa (n = 305).

⁵ Kunkin ajankohdan osalta vasteen saavuttaneiksi lasketaan vain kyseisellä hetkellä MMR-vastealueella olleet potilaat. Yhteensä 395 potilaan (46,7 % kaikista potilaista) MMR-vastetta ei voitu arvioida 72 kk kohdalla (130 potilasta nilotinibi 300 mg x 2 -ryhmästä, 110 potilasta nilotinibi 400 mg x 2 -ryhmästä ja 155 potilasta imatinibiryhmästä); syynä olivat puuttuvat/arviointikelvottomat PCR-määrittystulokset (n = 25), epätyypilliset transkriptit lähtötilanteessa (n = 8) tai tutkimuksen keskeyttäminen ennen 72 kk ajankohtaa (n = 362).

MMR-vasteet eri ajankohtiin mennessä (vasteen saavuttaneiksi lasketaan potilaat, jotka saavuttivat MMR-vasteen kyseisenä ajankohtana tai sitä ennen) esitetään MMR-vasteen kumulatiivisena ilmaantuvuutena (ks. kuva 1).

Kuva 1 MMR-vasteen kumulatiivinen ilmaantuvuus



Kaikkia Sokal-riskiryhmiä tarkasteltaessa kaikkien ajankohtien MMR-vasteet olivat molemmissa nilotinibiryhmissä johdonmukaisesti suuremmat kuin imatinibiryhmässä.

Retrospektiivisessä analyysissä 91 prosenttia (234/258) 300 mg nilotinibia kahdesti vuorokaudessa saaneista potilaista oli kolmen kuukauden hoidon jälkeen saavuttanut BCR-ABL-tason $\leq 10\%$ verrattuna 67 prosenttiin (176/264) 400 mg imatinibia kerran vuorokaudessa saaneista potilaista. 72 kuukauden kohdalla kokonaisuudessaan olleet olivat paremmat niillä potilailla, jotka kolmen kuukauden hoidon jälkeen olivat saavuttaneet BCR-ABL-tason $\leq 10\%$ verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saavuttaneet tätä molekulaarisen vasteen tasoa (94,5 % vs 77,1 % [p = 0,0005]).

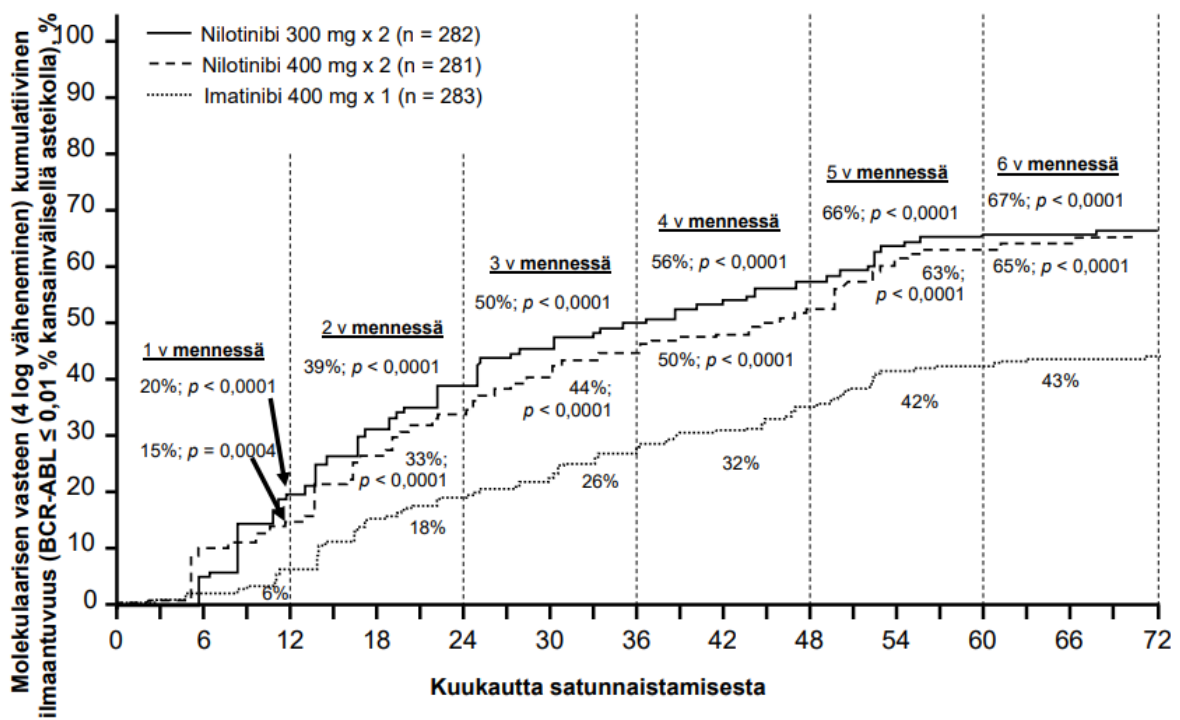
Ensimmäiseen MMR-vasteeseen kuluneen ajan Kaplan–Meier-analyysin perusteella MMR-vaste saavutettiin eri ajankohtina todennäköisemmin sekä nilotinibia 300 mg että 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmissä kuin imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä (nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän ja imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmän välinen riskisuhde = 2,17 ja stratifioitu log-rank p < 0,0001; nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän ja imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmän välinen riskisuhde = 1,88 ja stratifioitu log-rank p < 0,0001).

Taulukossa 6 esitetään niiden potilaiden osuus, joiden molekulaarinen vaste oli kansainvälisellä asteikolla $\leq 0,01\%$ ja $\leq 0,0032\%$ eri ajankohtien kohdalla. Kuvissa 2 ja 3 puolestaan esitetään niiden potilaiden osuus, joiden molekulaarinen vaste oli kansainvälisellä asteikolla $\leq 0,01\%$ ja $\leq 0,0032\%$ eri ajankohtiin mennessä. $\leq 0,01\%$ molekulaarinen vaste kansainvälisellä asteikolla vastaa BCR-ABL-transkriptien ≥ 4 log vähenemistä standardoidusta lähtötilanteesta ja $\leq 0,0032\%$ molekulaarinen vaste vastaa $\geq 4,5$ log vähenemistä.

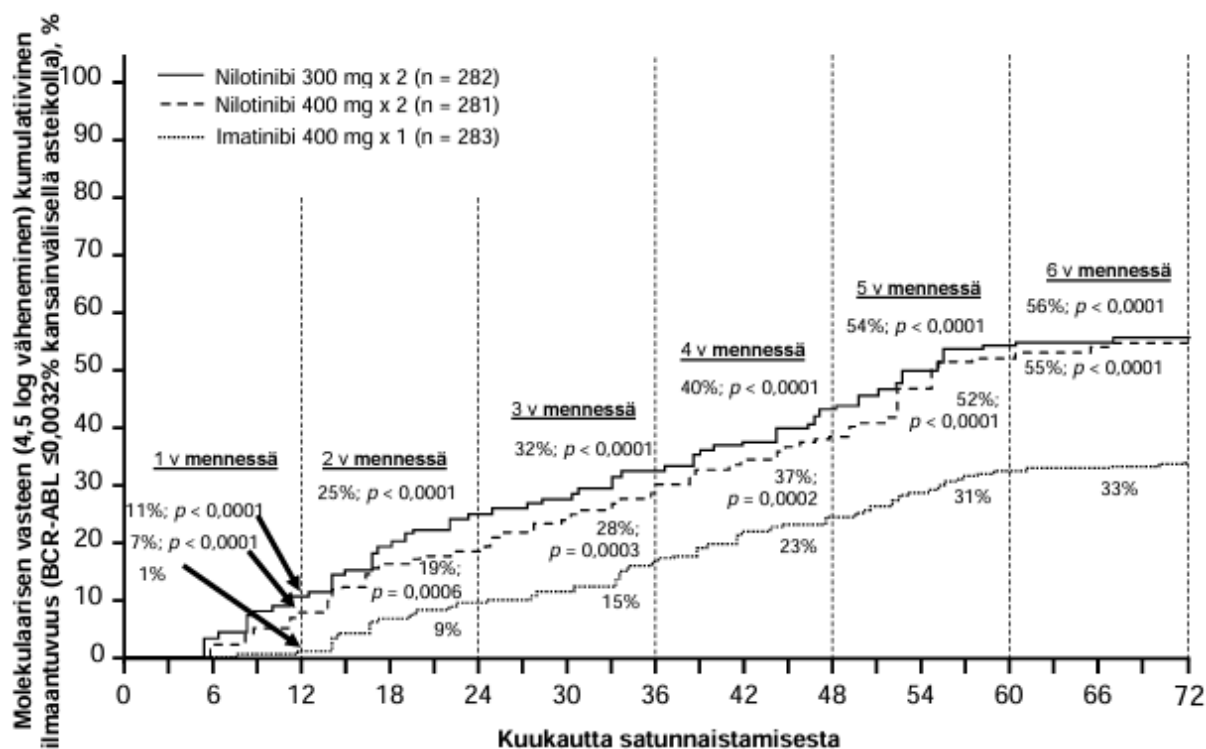
Taulukko 6 $\leq 0,01\%$ molekulaarisen vasteen (4 log vähenemisen) ja $\leq 0,0032\%$ molekulaarisen vasteen (4,5 log vähenemisen) saavuttaneiden potilaiden osuus

	Nilotinibi 300 mg x 2 n = 282 (%)		Nilotinibi 400 mg x 2 n = 281 (%)		Imatinibi 400 mg x 1 n = 283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
12 kk kohdalla	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
24 kk kohdalla	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
36 kk kohdalla	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
48 kk kohdalla	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
60 kk kohdalla	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
72 kk kohdalla	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Kuva 2 $\leq 0,01\%$ molekulaarisen vasteen (4 log vähenemisen) kumulatiivinen ilmaantuvuus



Kuva 3 $\leq 0,0032$ % molekulaarisen vasteen (4,5 log vähenemisen) kumulatiivinen ilmaantuvuus



Ensimmäisen MMR-vasteen kestoa koskevien Kaplan-Meier -laskelmien perusteella MMR-vasteen säilyttäneiden potilaiden osuudet niistä potilaista, jotka saavuttivat MMR-vasteen, olivat 72 kk:n kohdalla 92,5 % (luottamusväli 95 %: 88,6–96,4 %) nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä, 92,2 % (luottamusväli 95 %: 88,5–95,9 %) nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä ja 88,0 % (luottamusväli 95 %: 83,0–93,1 %) imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä.

Täydellisen sytogeneettisen vasteen (CCyR) määritelmänä oli 0 % Ph-positiivisia metafaaseja luuytimessä perustuen vähintään 20 arvioitua metafaasiin. Paras CCyR-vaste 12 kk:n kuluessa (ml. potilaat, jotka saavuttivat CCyR-vasteen 12 kk:n kohdalla tai sitä ennen vastaten hoitoon) oli tilastollisesti suurempi molemmissa nilotinibiryhmissä (300 ja 400 mg kahdesti vuorokaudessa) kuin imatinibiryhmässä (400 mg kerran vuorokaudessa), ks. taulukko 7.

CCyR-vaste 24 kk:een mennessä (mukaan lukien potilaat, jotka saavuttivat CCyR-vasteen 24 kk kohdalla tai sitä ennen) oli tilastollisesti merkittävästi suurempi sekä nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa että 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä verrattuna imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmään.

Taulukko 7 Paras CCyR-vasteprosentti

	Nilotinibi 300 mg x 2 n = 282 (%)	Nilotinibi 400 mg x 2 n = 281 (%)	Imatinibi 400 mg x 1 n = 283 (%)
12 kk:n kohdalla			
Vaste (95 % lv)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Ei vastetta	19,9	22,1	35,0
CMH-testin vasteprosentin	<0,0001	0,0005	

p-arvo (vs imatinibi 400 mg kerran vuorokaudessa))			
24 kk:n kohdalla			
Vaste (95 % lv)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Ei vastetta	13,1	15,3	23,0
CMH-testin vasteprosentin p-arvo (vs imatinibi 400 mg kerran vuorokaudessa)	0,0018	0,0160	

Kaplan-Meier -laskelmien perusteella CCyR-vasteen säilyttäneiden potilaiden osuudet niistä potilaista, jotka saavuttivat vasteen, olivat 72 kk:n kohdalla 99,1 % (luottamusväli 95 %: 97,9–100 %) nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä, 98,7 % (luottamusväli 95 %: 97,1–100 %) nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä ja 97,0 % (luottamusväli 95 %: 94,7–99,4 %) imatinibia kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä.

Taudin eteneminen akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisiva iheeseen määriteltiin satunnaistamispäivästä ensimmäiseen dokumentoituun akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisiva iheeseen etenemiseen tai KML:n aiheuttamaan kuolemaan kuluneeksi ajaksi. Tauti eteni hoidon aikana akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisiva iheeseen yhteensä 17 potilaalla: 2 potilaalla nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä, 3 potilaalla nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä ja 12 potilaalla imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä. Niiden potilaiden arvioidut osuudet, joiden tauti ei ole edennyt akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisiva iheeseen 72 kk:n kohdalla, olivat edellä mainituissa ryhmissä 99,3 %, 98,7 % ja 95,2 % (nilotinibi 300 mg x 2 vs imatinibi x 1: riskisuhde = 0,1599 ja p = 0,0059 stratifioidulla log-rank-testillä; nilotinibi 400 mg x 2 vs imatinibi x 1: riskisuhde = 0,2457 ja p = 0,0185 stratifioidulla log-rank-testillä). Kahden vuoden kohdalla suoritetun analyysin jälkeen ei hoitojen aikana raportoitu yhtään uutta taudin etenemistäpausta akseleraatio- tai blastikriisiva iheeseen.

Kun taudin etenemisen kriteereihin laskettiin mukaan klonaalinen kehitys, yhteensä 25 hoidetun potilaan tauti eteni akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisiva iheeseen raja-arvona käytettyyn päivään mennessä (3 nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä, 5 nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä ja 17 imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä). Niiden potilaiden arvioidut osuudet, joiden tauti ei 72 kk:n kohdalla ole edennyt akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisiva iheeseen mukaan lukien klonaalinen kehitys, olivat edellä mainituissa ryhmissä 98,7 %, 97,9 % ja 93,2 % (nilotinibi 300 mg x 2 vs imatinibi x 1: riskisuhde = 0,1626 ja p = 0,0009 stratifioidulla log-rank-testillä; nilotinibi 400 mg x 2 vs imatinibi x 1: riskisuhde = 0,2848 ja p = 0,0085 stratifioidulla log-rank-testillä).

Yhteensä 55 potilasta kuoli hoidon tai hoidon lopettamisen jälkeisen seurantavaiheen aikana (21 potilasta nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä, 11 potilasta nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä ja 23 potilasta imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä). Näistä 55 potilaasta 26:n kuolema liittyi KML:ään (6 tapausta nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä, 4 tapausta nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmässä ja 16 tapausta imatinibia 400 mg kerran vuorokaudessa saavien ryhmässä). Arvioidut elossa olevien potilaiden osuudet 72 kk:n kohdalla olivat näissä ryhmissä 91,6 %, 95,8 % ja 91,4 % (riskisuhde = 0,8934 ja p = 0,7085 stratifioidulla log-rank-testillä nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän ja imatinibia saavien ryhmän välillä, riskisuhde = 0,4632 ja p = 0,0314 stratifioidulla log-rank-testillä nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän ja imatinibia saavien ryhmän välillä). Kun ainoastaan KML:ään liittyvät kuolemat lasketaan tapahtumiksi, arvioidut kokonaiselossaololuvut 72 kk:n kohdalla olivat näissä ryhmissä 97,7 %, 98,5 % ja 93,9 % (riskisuhde = 0,3694 ja p = 0,0302 stratifioidulla log-rank-testillä nilotinibia 300 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän ja imatinibia saavien ryhmän välillä, riskisuhde = 0,2433 ja p = 0,0061 stratifioidulla log-rank-testillä nilotinibia 400 mg kahdesti vuorokaudessa saavien ryhmän ja imatinibia saavien ryhmän välillä).

Kroonisen ja akseleraatiovaiheen imatinibiresistentin tai -intolerantin KML:n kliiniset tutkimukset
 Avoinessa, kontrolloimattomassa vaiheen II monikeskustutkimuksessa selvitettiin nilotinibin tehoa aikuisilla KML-potilailla, jotka olivat joko resistenttejä imatinibilille tai eivät sietäneet sitä. Kroonisen vaiheen KML:lle ja akseleraatiovaiheen KML:lle oli erilliset hoitoryhmät. Tehokkuusmääritykset perustuivat 321 kroonisessa vaiheessa olevaan potilaaseen ja 137 akseleraatiovaiheessa olevaan potilaaseen. Hoidon keston mediaani oli kroonisen vaiheen potilailla 561 vuorokautta ja akseleraatiovaiheen potilailla 264 vuorokautta (ks. taulukko 8). Nilotinibia annettiin säännöllisesti (kahdesti vuorokaudessa 2 tuntia aterian jälkeen; potilaat olivat syömättä vähintään tunnin ajan lääkkeenannon jälkeen), ellei potilaalle kehittänyt merkkejä vasteen riittämättömyydestä tai taudin etenemisestä. Annos oli 400 mg kahdesti vuorokaudessa, ja sen sai tarvittaessa suurentaa 600 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Taulukko 8 Nilotinibialtistuksen kesto

	Krooninen vaihe n = 321	Akseleraatiovaihe n = 137
Hoidon keston mediaani vuorokausina (25.–75. persentiilit)	561 (196–852)	264 (115–595)

Imatinibiresistenteiksi katsottiin potilaat, jotka eivät saavuttaneet täydellistä hematologista vastetta (3 kuukauden kuluessa), sytogeneettistä vastetta (6 kuukauden kuluessa) tai huomattavaa sytogeneettistä vastetta (12 kuukauden kuluessa) tai joiden tauti eteni aiemman sytogeneettisen tai hematologisen vasteen saavuttamisen jälkeen. Imatinibi-intoleranteiksi katsottiin potilaat, jotka keskeyttivät imatinibihoiton toksisuuden vuoksi eivätkä olleet saavuttaneet huomattavaa sytogeneettistä vastetta tutkimuksen aloitusvaiheessa.

Kaiken kaikkiaan 73 % potilaista oli imatinibiresistenttejä ja 27 % potilaista ei sietänyt imatinibia. Potilaiden KML-tautihistoria oli yleensä pitkä, ja useimmat potilaat olivat saaneet lukuisia muita syöpälääkkeitä kuten imatinibia, hydroksiureaa ja interferonia. Joillekin oli jopa tehty tulokseton kantasolujen siirto (taulukko 9). Suurimman aiemmin käytetyn imatinibiannoksen mediaani oli 600 mg/vrk. Suurin aiemmin käytetty imatinibiannos oli ≥ 600 mg/vrk 74 %:lla kaikista potilaista, ja 40 % potilaista oli saanut imatinibia annoksena ≥ 800 mg/vrk.

Taulukko 9 KML-sairaushistorian ominaispiirteet

	Krooninen vaihe (n = 321)	Akseleraatiovaihe (n = 137)*
Diagnoosista kuluneen ajan mediaani (kk) (vaihteluväli)	58 (5–275)	71 (2–298)
Imatinibi Resistenssi Intoleranssi, ilman huomattavaa sytogeneettistä vastetta	226 (70 %) 95 (30 %)	109 (80 %) 27 (20 %)
Imatinibihoiton keston mediaani (vrk) (25.–75. persentiilit)	975 (519–1 488)	857 (424–1 497)
Aiempi hydroksiureahoito	83 %	91 %
Aiempi interferonihoito	58 %	50 %
Aiempi luuydinsiirto	7 %	8 %
*Yhden potilaan tiedot imatinibiresistenssistä/-intoleranssista puuttuvat.		

Kroonisen vaiheen KML:ää sairastavilla potilailla ensisijainen päätetapahtuma oli huomattava sytogeneettinen vaste (MCyR), joka määriteltiin Ph+ hematopoieettisten solujen häviämiseksi (CCyR, täydellinen sytogeneettinen vaste) tai merkittäväksi vähenemiseksi tasolle < 35 % Ph+ metafaaseja

(osittainen sytogeneettinen vaste). Kroonisen vaiheen potilaiden täydelliset hematologiset vasteet (CHR) arvioitiin toissijaisena päätetapahtumana. Akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavilla potilailla ensisijainen päätetapahtuma oli varmistettu hematologinen kokonaisvaste (HR), joka määriteltiin joko täydelliseksi hematologiseksi vasteeksi, leukemian merkkien puuttumiseksi tai krooniseen vaiheeseen palaamiseksi.

Krooninen vaihe

Kroonisen vaiheen KML:ää sairastavista 321 potilaasta 51 % saavutti huomattavan sytogeneettisen vasteen. Suurin osa nilotinibihoitoon vastanneista potilaista saavutti huomattavan sytogeneettisen vasteen nopeasti 3 kuukauden kuluessa (mediaani 2,8 kuukautta) nilotinibioidon aloittamisesta, ja nämä vasteet ovat olleet pitkäkestoisia. Ajan mediaani täydellisen sytogeneettisen vasteen saavuttamiseen oli hieman yli 3 kuukautta (mediaani 3,4 kuukautta). 77 %:lla (95 % luottamusväli: 70–84 %) huomattavan sytogeneettisen vasteen saavuttaneista potilaista oli vaste edelleen 24 kuukauden kuluttua. Huomattavan sytogeneettisen vasteen mediaanikesto ei ole vielä saavutettu. 85 %:lla (95 % luottamusväli: 78–93 %) täydellisen sytogeneettisen vasteen saavuttaneista potilaista oli vaste edelleen 24 kuukauden kuluttua. Täydellisen sytogeneettisen vasteen mediaanikesto ei ole vielä saavutettu. Potilaat, joilla oli lähtötilanteessa täydellinen hematologinen vaste, saavuttivat huomattavan sytogeneettisen vasteen muita nopeammin (1,9 kuukautta vs 2,8 kuukautta). Niistä kroonisen vaiheen KML:ää sairastavista potilaista, joilla ei ollut lähtötilanteessa täydellistä hematologista vastetta, 70 % saavutti sen myöhemmin. Täydellisen hematologisen vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 1 kuukausi ja vasteen mediaanikesto 32,8 kuukautta. Kroonisen vaiheen KML:ää sairastavien potilaiden arvioitu kokonaiselossaololuku 24 kuukauden hoidon jälkeen oli 87 %.

Akseleraatiovaihe

Akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavista 137 potilaasta 50 %:n varmistettiin saavuttaneen hematologisen vasteen. Suurin osa nilotinibihoitoon vastanneista potilaista saavutti hematologisen vasteen nopeasti (mediaani 1,0 kuukautta), ja nämä vasteet ovat olleet pitkäkestoisia (varmistetun hematologisen vasteen mediaanikesto oli 24,2 kuukautta). 53 %:lla (95 % luottamusväli: 39–67 %) hematologisen vasteen saavuttaneista potilaista oli vaste edelleen 24 kuukauden kuluttua. 30 % potilaista saavutti huomattavan sytogeneettisen vasteen, ja vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,8 kuukautta. 63 %:lla (95 % luottamusväli: 45–80 %) huomattavan sytogeneettisen vasteen saavuttaneista oli vaste edelleen 24 kuukauden kuluttua. Huomattavan sytogeneettisen vasteen mediaanikesto oli 32,7 kuukautta. Akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavien potilaiden arvioitu kokonaiselossaololuku 24 kuukauden hoidon jälkeen oli 70 %.

Kahden hoitoryhmän hoitovaste on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10 KML-potilaiden hoitovasteet

(Paras vasteprosentti)	Krooninen vaihe			Akseleraatiovaihe		
	Intoleranssi (n=95)	Resistenssi (n=226)	Yhteensä (n=321)	Intoleranssi (n=27)	Resistenssi (n=109)	Yhteensä* (n=137)
Hematologinen vaste (%)						
Yhteensä (95 % luottamusväli)	-	-	-	48 (29–68)	51 (42–61)	50 (42–59)
Täydellinen ENL	87 (74–94)	65 (56–72)	70 ¹ (63–76)	37	28	30
Paluu krooniseen vaiheeseen	-	-	-	7	10	9
	-	-		4	13	11
Sytogeneettinen vaste (%)						

Huomattava (95 % luottamusväli)	57 (46–67)	49 (42–56)	51 (46–57)	33 (17–54)	29 (21–39)	30 (22–38)
Täydellinen	41	35	37	22	19	20
Osittainen	16	14	15	11	10	10

ENL = ei näyttöä leukemiasta/luuydin vaste

¹ 114 kroonisen vaiheen potilaalla oli lähtötilanteessa täydellinen hematologinen vaste, eikä heitä siis voitu arvioida täydellisen hematologisen vasteen suhteen

* Yhden potilaan tiedot imatinibiresistenssiä/-intoleranssista puuttuvat.

Tutkimustuloksia tehosta blastikriisivaikheessa Philadelphia-kromosomipositivista kroonista myelooista leukemiaa sairastavilla potilailla ei ole vielä saatavilla. Vaiheen II tutkimuksessa oli erilliset hoitoryhmät myös nilotinibin tutkimiseksi sellaisilla kroonisen vaiheen ja akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet useita aiempia hoitoja (mm. tyrosiinikinaasin estäjä) imatinibin lisäksi. Näistä potilaista 30/36 (83 %) oli hoitoresistentejä, mutta ei intoleranteja. Nilotinibin tehoa arvioitiin 22:lla kroonisen vaiheen KML:ää sairastavalla potilaalla, ja huomattava sytogeneettinen vaste saavutettiin 32 %:lla ja täydellinen hematologinen vaste 50 %:lla potilaista. Nilotinibin tehoa arvioitiin 11:llä akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavalla potilaalla, ja hematologinen vaste saavutettiin 36 %:lla potilaista.

42 %:lta kroonisen vaiheen ja 54 %:lta akseleraatiovaiheen KML:ää sairastavista potilaista, jotka otettiin mukaan mutaatiomäärityksiin, löytyi imatinibihoiton epäonnistumisen jälkeen 24 erilaista BCR-ABL-mutaatiota. Nilotinibi osoittautui tehokkaaksi potilailla, joilla oli erilaisia imatinibiresistenssiä aiheuttavia BCR-ABL-mutaatioita T315I-mutaatiota lukuun ottamatta.

Hoidon lopetus kroonisessa vaiheessa olevaa Philadelphia-kromosomipositivista KML-leukemiaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka ovat saaneet nilotinibia ensilinjan hoitona ja jotka ovat saavuttaneet pitkäkestoisen syvän molekulaarisen vasteen

Avoimeen, yksiryhmäiseen tutkimukseen otettiin 215 aikuispotilasta, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositivinen KML ja jotka olivat saaneet nilotinibia ensilinjan hoitona ≥ 2 vuoden ajan ja saavuttaneet MolecularMD MRDx BCR-ABL -testillä mitatun MR4,5-vasteen.

Tutkimuksessa he jatkoivat nilotinibihoitoa vielä 52 viikon ajan (nilotinibihoiton vakautushoitovaihe). 190 näistä 215 potilaasta (88,4 %) siirtyi TFR-vaiheeseen saavutettuaan vakautushoitovaiheessa pitkäkestoisen syvän molekulaarisen vasteen, joka määriteltiin seuraavasti:

- edeltävissä neljässä kvartaalimäärityksessä (jotka tehtiin 12 viikon välein) todettiin vähintään MR4,0-tason vaste (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS), joka säilyi yhden vuoden ajan
- viimeisin määritystulos oli MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS)
- enintään kaksi määritystulosta välillä MR4,0–MR4,5 (0,0032 % IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS).

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla oli MMR-vaste 48 viikon kuluttua hoitovapaan remissiovaiheen aloittamisesta (kaikki potilaat, joiden hoito jouduttiin aloittamaan uudelleen, katsottiin vastetta saavuttamattomiksi).

Taulukko 11 Hoitovapaa remissiovaihe (TFR) ensilinjan nilotinibihoiton jälkeen

TFR-vaiheeseen siirtyneet potilaat	190	
Viikot TFR-vaiheen aloituksesta	48 viikkoa	264 viikkoa
Vähintään MMR-vasteen säilyttäneet potilaat	98 (51,6 %, [95 % lv: 44,2–58,9])	79 ^[2] (41,6 %, 95 % lv: 34,5–48,9)
TFR-vaiheen lopettaneet potilaat	93 ^[1]	109
Syynä MMR-vasteen menettäminen	88 (46,3 %)	94 (49,5 %)
Muu syy	5	15

MMR-vasteen menettämisen jälkeen hoidon uudelleen aloittaneet potilaat	86	91
MMR-vasteen uudelleen saavuttaneet potilaat	85 (98,8 %)	90 (98,9 %)
MR4,5-vasteen uudelleen saavuttaneet potilaat	76 (88,4%)	84 (92,3 %)

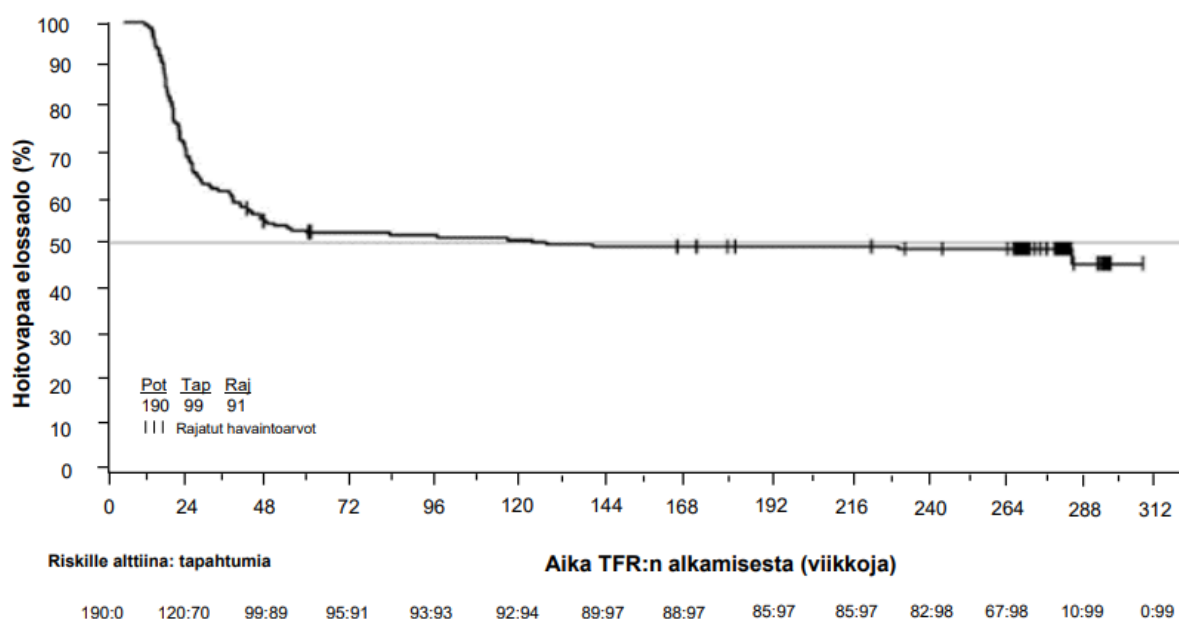
[1] Yksi potilas ei menettänyt MMR-vastetta viikkoon 48 mennessä mutta lopetti TFR-vaiheen.

[2] Kahden potilaan osalta PCR-määritystulokset eivät olleet saatavilla viikolla 264, eikä heidän vastettaan siksi huomioitu tiedonkeruun katkaisun aikaan viikolla 264.

Vähintään 50 % kaikista uudelleen hoidetuista potilaista saavutti uudelleen MMR-vasteen 7 viikossa ja MR4,5-vasteen 12,9 viikossa. Uudelleen saavutetun MMR:n kumulatiivinen vasteosuus viikolla 24 hoidon uudelleenaloituksen jälkeen oli 97,8 % (89 potilasta 91:stä) ja MR4,5:n osalta viikolla 48 vastaavasti 91,2 % (83 potilasta 91:stä).

Kaplan–Meier-estimaatti hoitovapaan elossaoloajan mediaani oli 120,1 viikkoa (95 % lv: 36,9–ei arvioitavissa) (kuva 4); 91 potilaalla 190:stä (47,9 %) ei ollut hoitovapaaseen elossaoloon liittyvää tapahtumaa.

Kuva 4 Kaplan–Meier-estimaatti hoitovapaasta elossaolosta hoitovapaan remissiovaiheen (TFR) alkamisesta lähtien (koko analyysipopulaatio)



Hoidon lopetus aikuisilla kroonisessa vaiheessa olevilla KML-potilailla, jotka ovat saavuttaneet nilotinibihoidolla pitkäkestoisen syvän molekulaarisen vasteen (MR4,5) aiemman imatinibihoidon jälkeen

Avoimeen, yksiryhmäiseen tutkimukseen otettiin 163 aikuispotilasta, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva Philadelphia-kromosomipositiivinen KML, jotka olivat käyttäneet tyrosiinkinaasin estäjiä ≥ 3 vuoden ajan (imatinibi ensimmäisenä tyrosiinkinaasin estäjähoitona yli 4 viikon ajan ilman imatinibihoidolla saavutettua dokumentoitua MR4,5-vastetta potilaan siirtyessä nilotinibihoitoon, sitten siirtyminen nilotinibiin vähintään 2 vuodeksi) ja jotka saavuttivat nilotinibihoidolla MolecularMD MRDx BCR-ABL -testillä mitatun MR4,5-vasteen. Tutkimuksessa potilaiden nilotinibihoitoa jatkettiin vielä 52 viikkoa (nilotinibihoidon vakautushoitovaihe). 126 näistä 163 potilaasta (77,3 %) siirtyi hoitovapaan remission vaiheeseen saavutettuaan vakautushoitovaiheessa pitkäkestoisen syvän molekulaarisen vasteen, joka määriteltiin seuraavasti:

- Edeltävissä neljässä kvartaalimäärityksessä (jotka tehtiin 12 viikon välein) ei todettu vahvistettua MR4,5-vasteen menetyksiä (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 % IS) yhden vuoden aikana.

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka eivät menettäneet vahvistetusti MR4,0-vastetta eivätkä menettäneet MMR-vastetta 48 viikon kuluessa hoidon lopetuksen jälkeen.

Taulukko 12 Hoitovapaa remissiovaihe (TFR) imatinibihoitoa seuranneen nilotinibioidon jälkeen

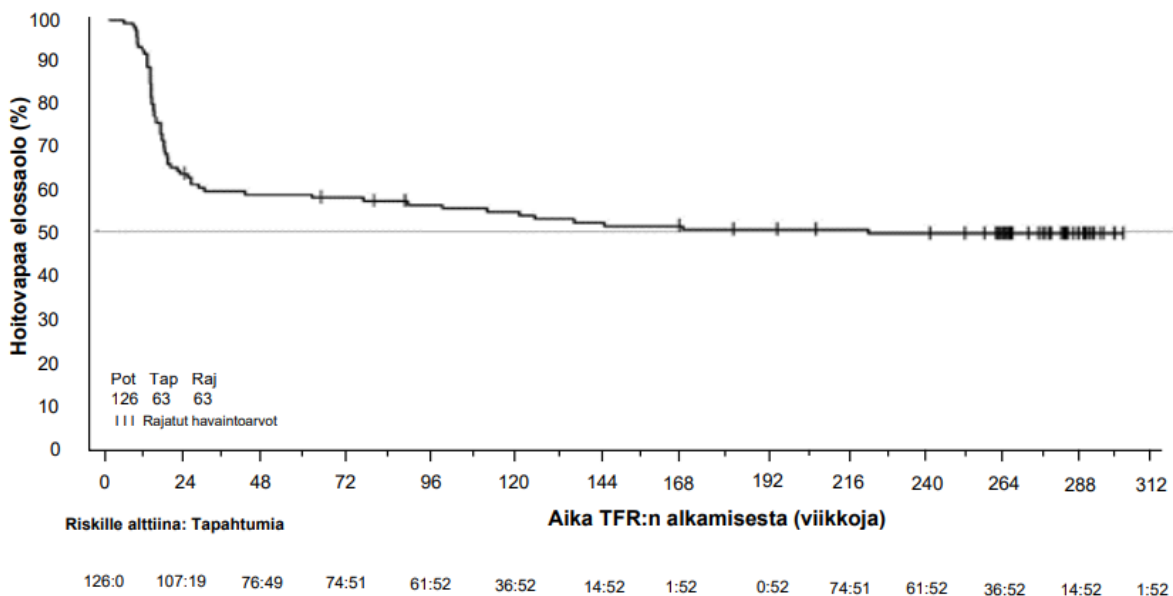
TFR-vaiheeseen siirtyneet potilaat	126	
Viikot TFR-vaiheen aloituksesta	48 viikkoa	264 viikkoa
MMR-vasteen säilyttäneet, ei vahvistettua MR4,0-vasteen menettämistä, ei nilotinibioidon uudelleenaloitusta	73 (57,9 %, [95 % lv: 48,8-66,7])	54 (42,9 % [54/126, 95 % lv: 34,1-52,0])
TFR-vaiheen lopettaneet potilaat	53	74 ^[1]
Syynä MR4,0-vasteen vahvistettu menettäminen tai MMR-vasteen menettäminen	53 (42,1 %)	61 (82,4 %)
Muu syy	0	13
MMR-vasteen menettämisen tai MR4,0-vasteen vahvistetun menettämisen jälkeen hoidon uudelleen aloittaneet potilaat	51	59
MR4,0-vasteen uudelleen saavuttaneet potilaat	48 (94,1 %)	56 (94,9 %)
MR4,5-vasteen uudelleen saavuttaneet potilaat	47 (92,2 %)	54 (91,5 %)

[1] Kahdella potilaalla oli MMR-vaste (PCR-määrityksessä) viikolla 264, mutta he lopettivat hoidon myöhemmin eikä heille enää tehty uusia PCR-määrityksiä.

Kaplan–Meier-estimaattien perusteella nilotinibioidon mediaanikesto ennen MR4,0-vasteen saavuttamista uudelleen oli 11,1 viikkoa (95 % lv: 8,1–12,1) ja sen mediaanikesto ennen MR4,5-vasteen saavuttamista uudelleen taas 13,1 viikkoa (95 % lv: 12,0–15,9). Uudelleen saavutetun MR4,0:n kumulatiivinen vasteprocentti oli 94,9 % (56 potilasta 59:stä) ja MR4,5:n osalta vastaavasti 91,5 % (54 potilasta 59:stä) 48 viikkoa hoidon uudelleenaloituksen jälkeen.

Kaplan–Meier-estimoitu hoitovapaan elossaoloajan mediaani oli 224 viikkoa (95 % lv: 39,9–ei arvioitavissa) (kuva 5); 63 potilaalla 126:sta (50,0 %) ei ollut hoitovapaaseen elossaoloon liittyvää tapahtumaa.

Kuva 5 Kaplan–Meier-estimaatti hoitovapaasta elossaolosta hoitovapaan remissiovaiheen (TFR) alkamisesta lähtien (koko analyysipopulaatio)



Pediatriiset potilaat

Nilotinibilla tehdyssä pediatriisessa päätutkimuksessa yhteensä 58 2 – < 18-vuotiasta potilasta (25 potilaalla oli äskettäin todettu kroonisen vaiheen Ph-positiivinen KML ja 33 potilaalla kroonisen vaiheen Ph-positiivinen KML ja joko resistenssi imatinibille/dasatinibille tai intoleranssi imatinibille) sai nilotinibihoitoa annoksella 230 mg/m² kahdesti vuorokaudessa pyöristettynä lähimpään 50 mg annokseen (kerta-annos enintään 400 mg). Tärkeimmät tulokset on esitetty yhteenvetona taulukossa 13.

Taulukko 13 Nilotinibilla tehdyn pediatriisen päätutkimuksen tulokset

	Äskettäin diagnosoitu kroonisen vaiheen Ph+ KML (n = 25)	resistentti tai intolerantti kroonisen vaiheen Ph+ KML (n = 33)
Hoidon mediaanikesto kuukausina (vaihteluväli)	51,9 (1,4–61,2)	60,5 (0,7–63,5)
Mediaani (vaihteluväli) todellinen annosintensiteetti (mg/m ² /päivä)	377,0 (149–468)	436,9 (196–493)
Suhteellinen annosintensiteetti (%) verrattuna suunniteltuun annokseen 230 mg/m ² kahdesti päivässä		
Mediaani (vaihteluväli)	82,0 (32–102)	95,0 (43–107)
Potilaiden määrä, joilla > 90%	12 (48,0 %)	19 (57,6 %)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) jaksossa 12, (95 % lv)	60 %, (38,7–78,9)	48,5 %, (30,8–66,5)
MMR jaksoon 12 mennessä, (95 % lv)	64,0 %, (42,5–82,0)	57,6 %, (39,2–74,5)
MMR jaksoon 66 mennessä, (95 % lv)	76,0 %, (54,9–90,6)	60,6 %, (42,1–77,1)
Mediaaniaika MMR-vasteeseen kuukaudessa (95 % lv)	5,56 (5,52–10,84)	2,79 (0,03–5,75)
Potilaiden lukumäärä (%), jotka saavuttivat MR4,0:n (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS)	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)

jaksoon 66 mennessä		
Potilaiden lukumäärä (%), jotka saavuttivat MR4,5:n (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) jaksoon 66 mennessä	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Vahvistettu MMR-menetys potilailla, jotka saavuttivat MMR-arvon	3 19:stä	Ei yhtään 20:stä
Uusi mutaatio hoidon aikana	Ei yhtään	Ei yhtään
Taudin eteneminen hoidon aikana	1 potilas vastasi väliaikaisesti kiihtymisvaiheen/blastikriisivaiheen etenemisen teknistä määritelmää*	1 potilas eteni kiihtymisvaiheeseen/blastikriisivaiheeseen 10,1 kuukauden hoidon jälkeen
Kokonaiseloönjäänti		
Tapahtumia	0	0
Kuolema hoidon aikana	3 (12%)	1 (3%)
Kuolema eloonjäännin seuraamisen aikana	Ei arvioitavissa	Ei arvioitavissa

* yksi potilas vastasi väliaikaisesti kiihtymisvaiheen/blastikriisivaiheen etenemisen teknistä määritelmää (lisääntyneen basofiilisolumäärän takia) kuukausi nilotinibin aloittamisen jälkeen (tilapäinen 13 päivän hoidon keskeyttäminen ensimmäisen jakson aikana). Potilas pysyi tutkimuksessa, palasi krooniseen vaiheeseen ja oli CHR:ssä ja CCyR:ssä kuuden nilotinibihoitosyklin ajan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nilotinibin huippupitoisuudet saavutetaan 3 tuntia peroraalisen annostelun jälkeen. Noin 30 % suun kautta annetusta nilotinibiannoksesta imeytyy. Nilotinibin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty. Juotavaan liuokseen (pH 1,2–1,3) verrattuna nilotinibikapselin suhteellinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Terveillä vapaaehtoisilla nilotinibin C_{max} suurenee 112 % ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue (AUC) suurenee 82 % paastoarvoista, mikäli nilotinibi otetaan aterian yhteydessä. Nilotinibin biologinen hyötyosuus suureni 29 %, kun nilotinibi annettiin 30 minuuttia aterian jälkeen, ja 15 %, kun nilotinibi annettiin 2 tuntia aterian jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Nilotinibin imeytyminen (suhteellinen biologinen hyötyosuus) saattaa alentua 48 % potilailla, joille on tehty täydellinen gastrektomia ja 22 % potilailla, joille on tehty osittainen gastrektomia.

Jakautuminen

Nilotinibin veri/plasma-suhde on 0,71. Se sitoutuu plasman proteiineihin noin 98-prosenttisesti *in vitro* -kokeiden perusteella.

Biotransformaatio

Oksidaatio ja hydroksylaatio ovat tärkeimmät terveillä vapaaehtoisilla todetut metaboliareitit. Nilotinibi on tärkein verenkierrossa (seerumissa) oleva ainesosa. Nilotinibin metaboliiteilla ei ole merkittävää osuutta sen farmakologiseen vaikutukseen. Nilotinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta, ja CYP2C8 saattaa osallistua sen metaboliaan vähäisessä määrin.

Eliminaatio

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä nilotinibia, yli 90 % annoksesta eliminoitui 7 vuorokauden kuluessa pääasiassa ulosteeseen (94 % annoksesta). Muuttumatonta nilotinibia oli 69 % annoksesta.

Kun lääkettä annettiin toistuvasti kerran vuorokaudessa, sen farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella arvioitu ilmeinen eliminaation puoliintumisaika oli noin 17 tuntia. Nilotinibin farmakokineetikassa todettiin kohtalaisia tai suuria potilaskohtaisia vaihteluja.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vakaassa tilassa nilotinibiaaltistus riippui annoksesta, mutta annostasolla > 400 mg kerran vuorokaudessa systeemisen altistuksen suureneminen ei kuitenkaan ollut aivan suoraan verrannollinen annokseen. Päivittäinen systeeminen nilotinibiaaltistus oli vakaassa tilassa 35 % suurempi annoksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa kuin annoksella 800 mg kerran vuorokaudessa. Nilotinibin vakaan tilan systeeminen altistus (AUC) oli annostasolla 400 mg kahdesti vuorokaudessa noin 13,4 % suurempi kuin annostasolla 300 mg kahdesti vuorokaudessa. Nilotinibin alimmat (trough) pitoisuudet ja huippupitoisuudet 12 kk:n aikana olivat noin 15,7 % ja 14,8 % suuremmat annostuksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa kuin 300 mg kahdesti vuorokaudessa. Nilotinibiaaltistus ei suurentunut merkittävästi, kun annos suurennettiin tasolta 400 mg kahdesti vuorokaudessa tasolle 600 mg kahdesti vuorokaudessa.

Vakaa tila saavutettiin yleensä 8. hoitopäivään mennessä. Seerumin nilotinibiaaltistus suureni ensimmäisen annoksen ja vakaan tilan saavuttamisen välillä noin 2-kertaiseksi, kun lääke otettiin kerran vuorokaudessa, ja 3,8-kertaiseksi, kun lääke otettiin kahdesti vuorokaudessa.

Potilaille, joilla on nielemisvaikeuksia, mukaan lukien lapsipotilaat, jotka eivät pysty nielemään kovia kapseleita, **tu lee käyttää muita nilotinibia sisältäviä lääkevalmisteita** Nilotinib Stada -valmisteeseen sijaan.

Pediatriset potilaat

Kun nilotinibia annettiin lapsipotilaille annoksella 230 mg/m² kahdesti vuorokaudessa pyörätettynä lähimpään 50 mg:aan (kerta-annos enintään 400 mg), nilotinibin vakaan tilan altistus ja puhdistuma todettiin samankaltaisiksi (korkeintaan 2-kertaisiksi) kuin aikuispotilailla, joiden annos oli 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Nilotinibin farmakokineettinen altistus kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen vaikutti olevan verrattavissa 2 – < 10 vuoden ikäisten lapsipotilaiden ja ≥ 10 vuoden – < 8 vuoden ikäisten lapsipotilaiden joukossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nilotinibia on arvioitu farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, lisääntymistoksisuutta, fototoksisuutta ja karsinogeenisuutta (rotilla ja hiirillä) selvittäneissä tutkimuksissa.

Farmakologiset turvallisuustutkimukset

Nilotinibi ei vaikuttanut keskushermoston toimintaan eikä hengitystoimintoihin. Kaniinin sydämellä suoritettujen *in vitro* prekliinisten sydänturvallisuustutkimusten osoittivat nilotinibin voivan pidentää QT-aikaa, sillä se salpasi hERG-kanavia ja pidensi aktiopotentiaalia. Jopa 39 viikon ajan hoidetuilla koirilla ja apinoilla ei todettu mitään vaikutuksia EKG-tutkimuksissa eikä koirilla tehdyssä erityisessä telemetriatutkimuksessa.

Toistuvan altistuksen toksisuustutkimukset

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa koirille annettiin nilotinibia jopa 4 viikon ajan ja makakeille jopa 9 kuukauden ajan. Tutkimuksissa selvisi, että maksa on nilotinibitoksisuuden ensisijainen kohde-elin. Koe-eläimillä todettiin mm. alaniiniaminotransferaasin ja alkalisen fosfataasin aktiivisuuden tehostumista ja histopatologisia löydöksiä (pääasiassa sinusoidisolujen ja Kupfferin solujen hyperplasiaa/hypertrofiaa, sappitiehyiden hyperplasiaa ja periportaalista fibroosia). Kliiniskemialliset muutokset korjaantuivat yleensä täysin 4 viikon toipumisjakson aikana, ja myös histologiset muutokset korjaantuivat osittain. Pienimmän maksavaikutuksia aiheuttaneen annostason aikaansaama altistus oli ihmisten annoksen 800 mg/vrk aikaansaamaa altistusta pienempi. Jopa 26 viikon ajan hoidetuilla hiirillä ja rotilla havaittiin vain vähäisiä maksamuutoksia. Rotilla, koirilla ja apinoilla havaittiin enimmäkseen korjaantuvaa kolesteroliarvojen nousua.

Genotoksisuustutkimukset

Genotoksisuustutkimuksia tehtiin bakteerijärjestelmissä *in vitro* ja nisäkässolujärjestelmissä *in vitro* ja *in vivo* sekä metabolian aktivoinnin avulla että ilman sitä. Näissä tutkimuksissa nilotinibin ei todettu aiheuttavan mutaatioita.

Karsinogeenisuustutkimukset

2 vuotta kestäneessä rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei-uudiskasvuisten leesioiden pääasiallinen kohde-elin oli kohtu (laajentuminen, verisuonen pullistuma, endotelialisolujen liikakasvu, tulehdus ja/tai epiteelin liikakasvu). Karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä karsinogeenisuudesta nilotinibin annoksilla 5, 15 ja 40 mg/kg/vrk. Altistukset (AUC:llä mitattuna) korkeimmalla annostasolla vastasivat noin kaksin-kolminkertaista ihmisen päivittäistä vakaan tilan nilotinibialtistusta (AUC:hen perustuen) annoksella 800 mg/vrk.

Hiirillä tehdyssä 26 viikkoa kestäneessä Tg.rasH2-karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa nilotinibiannokset olivat 30, 100 ja 300 mg/kg/vrk, havaittiin ihopapilloomia/karsinomia annoksella 300 mg/kg, joka vastaa noin 30–40-kertaista (AUC:hen perustuen) altistusta ihmisellä suurimmalla hyväksytyllä annoksella 800 mg/vrk (400 mg kahdesti vuorokaudessa). Haittavaikutukseton altistustaso ihon neoplastisten leesioiden suhteen oli 100 mg/vrk, joka vastaa noin 10–20-kertaista altistusta ihmisellä suurimmalla hyväksytyllä annoksella 800 mg/vrk (400 mg kahdesti vuorokaudessa). Ei-uudiskasvuisten leesioiden pääasialliset kohde-elimet olivat iho (epidermaalinen liikakasvu), kasvuvaiheessa olevat hampaat (yläetuhampaiden kiltteen degeneraatio/atrofia ja etuhampaiden ikenien/hammasperäisen epiteelin tulehdus) sekä kateenkorva (lymfosyyttien vähenemisen kasvanut esiintyvyys ja/tai vakavuus).

Lisääntymistoksisuus- ja hedelmällisyystutkimukset

Nilotinibi ei ollut teratogeeninen, mutta alkio- ja sikiötoksisuutta todettiin annoksilla, jotka olivat toksisia myös emolle. Munasolun kiinnittymisen jälkeisiä alkiokuolemia todettiin sekä hedelmällisyystutkimuksessa (jossa hoidettiin sekä uroksia että naaraita) että alkiotoksisuustutkimuksessa (jossa hoidettiin vain naaraita). Alkiotoksisuustutkimuksissa rotilla todettiin alkiokuolemia ja sikiöihin kohdistuvia vaikutuksia (pääasiassa sikiöiden painonlaskua, ennenaikainen kasvuluiden fuusioituminen (poskiluun ja yläleukaluun luutumista yhteen) sekä sisäelinten ja luuston poikkeavuuksia) ja kaniineilla sikiöiden resorption lisääntymistä ja luuston poikkeavuuksia. Rotilla tehdyissä pre- ja postnataalitutkimuksissa, emon altistus nilotinibille aiheutti painon laskua pennuissa, johon liittyi muutoksia fyysisen kehittymisen parametreissa sekä merkkejä jälkeläisten heikentyneestä parittelusta ja hedelmällisyydestä. Haittavaikutukseton altistustaso oli naarailla yleensä samaa luokkaa tai pienempi kuin ihmisten nilotinibiannoksella 800 mg/vrk aikaansaatu altistus.

Suurimmillakaan tutkituilla annoksilla (noin 5 x ihmisen suositusannokset) ei havaittu vaikutuksia siittiömäärään, siittiöiden liikkuvuuteen eikä uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen.

Tutkimukset nuorilla eläimillä

Nuorten eläinten kehitystä koskeneessa tutkimuksessa nilotinibia annettiin nuorille rotille letkulla suun kautta ensimmäisestä syntymän jälkeisestä viikosta alkaen nuoreen aikuisikään asti (päivä 70 syntymän jälkeen) annoksilla 2, 6 ja 20 mg/kg/vrk. Tavanomaisten tutkimusparametrien lisäksi arvioitiin kehityksen tärkeimpiä vaiheita, keskushermostovaikutuksia, parittelua ja hedelmällisyyttä. Molemmilla sukupuolilla havaitun painon laskun ja urosten esinahan eriytymisen viivästymisen (saattaa liittyä painon laskuun) perusteella annokseksi, jolla ei nuorilla rotilla havaittu mitään haittavaikutuksia, määriteltiin 6 mg/kg/vrk. Nuorilla eläimillä ei esiintynyt aikuisiin verrattuna suurempaa nilotinibiherkkyyttä. Myös toksisuusprofiili oli nuorilla rotilla samaa luokkaa kuin aikuisilla.

Fototoksisuustutkimukset

Nilotinibin osoitettiin absorboivan UV-B- ja UV-A-valoa ja jakautuvan ihoon. Sillä todettiin olevan mahdollista fototoksisia vaikutuksia *in vitro*, mutta vastaavia vaikutuksia ei ole todettu *in vivo*. Siksi mahdollisuus, että nilotinibi herkistäisi potilaat valolle, on hyvin pieni.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Nilotinib Stada 50 mg kovat kapselit

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni tyyppi A (E1202)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori

Hypromelloosi (E464)
Karrageeni (E407)
Kaliumkloridi (E508)
Erytrosiini (E127)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Puhdistettu vesi

Painomuste, musta

Shellakka (E904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Kaliumhydroksidi (E525)
Musta rautaoksidi (E172)

Nilotinib Stada 150 mg kovat kapselit

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni tyyppi A (E1202)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori

Hypromelloosi (E464)
Karrageeni (E407)
Kaliumkloridi (E508)
Erytrosiini (E127)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Puhdistettu vesi

Painomuste, musta

Shellakka (E904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Kaliumhydroksidi (E525)
Musta rautaoksidi (E172)

Nilotinib Stada 200 mg kovat kapselit

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni tyyppi A (E1202)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori

Hypromelloosi (E464)
Karrageeni (E407)
Kaliumkloridi (E508)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Puhdistettu vesi

Painomuste, musta

Shellakka (E904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Kaliumhydroksidi (E525)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Vain alumiini-PVC/PE/PVDC-läpipainopakkauksiin pakatut 50 mg kapselit:
Säilytä alle 30 °C.

Alumiini-PVC/PE/PVDC-läpipainopakkauksiin pakatut 150 mg ja 200 mg kapselit

ja

Alumiini-OPA/Al/PVC-läpipainopakkauksiin pakatut 50 mg, 150 mg ja 200 mg kapselit:
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Nilotinib Stada -valmisteesta on saatavilla seuraavat pakkauskoot:

Nilotinib Stada 50 mg kovat kapselit

Yksikköpakkaukset, joissa on 40 kovaa kapselia ja monipakkaukset, joissa on 120 (kolme 40 kapselin pakkausta) kovaa kapselia PVC/PE/PVDC//Al-läpipainopakkauksissa tai OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkauksissa.

Yksikköpakkaukset, joissa on 40 x 1 kovaa kapselia ja monipakkaukset, joissa on 120 x 1 (kolme 40 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia perforoiduissa, yksittäispakatuissa PVC/PE/PVDC//Al- tai OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkauksissa.

Nilotinib Stada 150 mg kovat kapselit

Yksikköpakkaukset, joissa on 28 tai 40 kovaa kapselia ja monipakkaukset, joissa on 112 (neljä 28 kapselin pakkausta), 120 (kolme 40 kapselin pakkausta) tai 392 (neljätoista 28 kapselin pakkausta) kovaa kapselia PVC/PE/PVDC//Al- tai OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkauksissa.

Yksikköpakkaukset, joissa on 28 x 1 tai 40 x 1 kovaa kapselia ja monipakkaukset, joissa on 112 x 1 (neljä 28 x 1 kapselin pakkausta) tai 120 x 1 (kolme 40 x 1 kapselin pakkausta) tai 392 x 1 (neljätoista 28 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia perforoiduissa, yksittäispakatuissa PVC/PE/PVDC//Al- tai OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkauksissa.

Nilotinib Stada 200 mg kovat kapselit

Yksikköpakkaukset, joissa on 28 tai 40 kovaa kapselia ja monipakkaukset, joissa on 112 (neljä 28 kapselin pakkausta), 120 (kolme 40 kapselin pakkausta) tai 392 (neljätoista 28 kapselin pakkausta) kovaa kapselia PVC/PE/PVDC//Al-läpipainopakkauksissa tai OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkauksissa.

Yksikköpakkaukset, joissa on 28 x 1 tai 40 x 1 kovaa kapselia ja monipakkaukset, joissa on 112 x 1 (neljä 28 x 1 kapselin pakkausta), 120 x 1 (kolme 40 x 1 kapselin pakkausta) tai 392 x 1 (neljätoista 28 x 1 kapselin pakkausta) kovaa kapselia perforoiduissa, yksittäispakatuissa PVC/PE/PVDC//Al- tai OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

50 mg: 42536
150 mg: 42537
200 mg: 42538

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.7.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nilotinib STADA 50 mg hårda kapslar
Nilotinib STADA 150 mg hårda kapslar
Nilotinib STADA 200 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Nilotinib Stada 50 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller nilotinibhydrokloriddihydrat motsvarande 50 mg nilotinib.

Hjälpämne med känd effekt

En hård kapsel innehåller 35 mg laktos.

Nilotinib Stada 150 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller nilotinibhydrokloriddihydrat motsvarande 150 mg nilotinib.

Hjälpämne med känd effekt

En hård kapsel innehåller 104 mg laktos.

Nilotinib Stada 200 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller nilotinibhydrokloriddihydrat motsvarande 200 mg nilotinib.

Hjälpämne med känd effekt

En hård kapsel innehåller 139 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel).

Nilotinib Stada 50 mg hårda kapslar

Vitt till gulaktigt pulver i hård hypromelloskapsel med röd ogenomskinlig överdel och ljusgul ogenomskinlig underdel, storlek 4 (ungefärlig längd 14,4 mm) med svart horisontell prägling ”50 mg” på underdelen.

Nilotinib Stada 150 mg hårda kapslar

Vitt till gulaktigt pulver i röda, ogenomskinliga, hårda hypromelloskapslar, storlek 1 (ungefärlig längd 19,3 mm) med svart horisontell prägling ”150 mg” på underdelen.

Nilotinib Stada 200 mg hårda kapslar

Vitt till gulaktigt pulver i ljusgula, ogenomskinliga, hårda hypromelloskapslar, storlek 0 (ungefärlig längd 21,4 mm) med svart horisontell prägling ”200 mg” på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nilotinib Stada är indicerat för behandling av:

- vuxna och pediatrika patienter med nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas,
- vuxna patienter med Philadelphia-kromosompositiv KML i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått. Det finns inga effektdata tillgängliga för patienter med KML i blastkris.
- pediatrika patienter med Philadelphia-kromosompositiv KML i kronisk fas med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör inledas av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av patienter med KML.

Dosering

Behandlingen bör fortsätta så länge som klinisk nytta kan ses eller tills oacceptabel toxicitet inträffar.

Om en dos glöms bort bör patienten inte ta en extra dos utan endast ta nästa föreskrivna dos.

Dosering för vuxna patienter med Philadelphia-kromosompositiv KML

Rekommenderad dos är:

- 300 mg två gånger dagligen till nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas,
- 400 mg två gånger dagligen till patienter med KML i kronisk eller accelererad fas, med resistens eller intolerans mot tidigare behandling.

Dosering för pediatrika patienter med Philadelphia-kromosompositiv KML

Dosering för pediatrika patienter är individualiserad och baseras på kroppsytan (mg/m^2). Den rekommenderade dosen av nilotinib är $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ två gånger dagligen, avrundat till närmaste 50 mg dos (till en maximal singeldos på 400 mg) (se tabell 1). Olika styrkor av Nilotinib Stada hårda kapslar kan kombineras för att uppnå önskad dos.

Det finns ingen erfarenhet av behandling hos pediatrika patienter under 2 år. Det finns inga data hos nydiagnostiserade pediatrika patienter under 10 år och begränsade data hos imatinib-resistenta eller intoleranta pediatrika patienter under 6 år.

Tabell 1 Doseringsschema för nilotinib $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ två gånger dagligen för pediatrika patienter

Kroppsytan (BSA)	Dos i mg (två gånger dagligen)
Upp till $0,32 \text{ m}^2$	50 mg
$0,33\text{--}0,54 \text{ m}^2$	100 mg
$0,55\text{--}0,76 \text{ m}^2$	150 mg
$0,77\text{--}0,97 \text{ m}^2$	200 mg
$0,98\text{--}1,19 \text{ m}^2$	250 mg
$1,20\text{--}1,41 \text{ m}^2$	300 mg
$1,42\text{--}1,63 \text{ m}^2$	350 mg
$\geq 1,64 \text{ m}^2$	400 mg

Vuxna patienter med Philadelphia-kromosompositiv KML i kronisk fas som behandlats med nilotinib som förstahandsbehandling och har uppnått en varaktig djup molekylär respons (MR4.5)

Utsättning av behandling kan övervägas hos vuxna patienter med Philadelphia kromosom positiv (Ph+) KML i kronisk fas som behandlats med nilotinib 300 mg två gånger dagligen under minst 3 år och haft ett kvarstående, varaktigt djupt molekyllärt svar i minst ett år precis innan behandlingen avslutas. Utsättning av behandlingen med nilotinib ska inledas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med KML (se avsnitt 4.4 och 5.1).

För de patienter som bedöms lämpliga att avbryta sin behandling med nilotinib måste nivåerna av BCR-ABL transkript och fullständig blodstatus med differentialräkning kontrolleras månatligen under ett år och därefter var 6:e vecka under det andra året och var 12:e vecka därefter. Kontroller av nivåer av BCR-ABL-transkript måste utföras med ett kvantitativt diagnostiskt test validerat för att mäta molekyllära svarsnivåer på den Internationella skalan (IS) med en känslighet på minst MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS).

För patienter som förlorar MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS) men inte MMR (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % IS) under den behandlingsfria perioden ska nivåerna av BCR-ABL transkript kontrolleras varannan vecka till dess att de återgår till ett intervall mellan MR4 och MR4.5. Patienter som bibehåller BCR-ABL nivåer mellan MMR och MR4 under minst 4 på varandra följande mätningar kan återgå till det ursprungliga schemat för uppföljning.

Patienter som förlorar MMR måste återuppta behandlingen inom 4 veckor från det att det blev känt att förlust av remissionen inträffat. Behandlingen med nilotinib ska återinsättas med 300 mg två gånger dagligen eller med en reducerad dos om 400 mg en gång dagligen om patienten hade reducerat dosen innan behandlingen sattes ut.

Nivåerna av BCR-ABL transkript ska kontrolleras månatligen till dess att MMR återetableras och därefter var 12:e vecka hos patienter som återupptar behandlingen med nilotinib (se avsnitt 4.4).

Vuxna patienter med Philadelphiakromosompositiv KML i kronisk fas som uppnått ett varaktigt djupt molekyllärt svar (MR4.5) med nilotinib efter tidigare behandling med imatinib

Utsättning av behandling kan övervägas hos vuxna patienter med Philadelphiakromosompositiv (Ph+) KML i kronisk fas som behandlats med nilotinib i minst 3 år om de haft ett kvarstående djupt molekyllärt svar i minst ett år precis innan behandlingen sätts ut. Utsättning av behandlingen med nilotinib ska inledas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med KML (se avsnitt 4.4 och 5.1).

För patienter som avbryter behandlingen med nilotinib måste nivåerna av BCR-ABL transkript och fullständig blodstatus med differentialräkning kontrolleras månatligen under ett år och därefter var 6:e vecka under det andra året och var 12:e vecka därefter. Kontroller av nivåer av BCR-ABL-transkript måste utföras med ett kvantitativt diagnostiskt test validerat för att mäta molekyllära svarsnivåer på den Internationella skalan (IS) med en känslighet på minst MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS).

Patienter med bekräftad förlust av MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS) under den behandlingsfria perioden (förlust av MR4 konstaterad vid två på varandra följande mätningar med minst fyra veckor emellan) eller förlust av betydande molekyllärt svar (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % IS) måste återuppta behandlingen inom 4 veckor från det att det blev känt att förlust av remissionen inträffat. Behandling med nilotinib ska återinsättas med antingen 300 mg eller 400 mg två gånger om dagen. Nivåerna av BCR-ABL transkript ska kontrolleras månatligen till dess att tidigare betydande molekyllärt svar eller MR4 nivån återetableras och därefter var 12:e vecka hos patienter som återupptar behandlingen med nilotinib (se avsnitt 4.4).

Dosjustering eller modifiering

Nilotinib kan behöva utsättas temporärt och/eller dosen behöva minskas vid hematologisk toxicitet (neutropeni, trombocytopeni) som inte är relaterad till den bakomliggande leukemin (se tabell 2).

Tabell 2 Dosjustering vid neutropeni och trombocytopeni

<p>Vuxna patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas vid dosen 300 mg två gånger dagligen och KML i kronisk fas, med resistens eller intolerans mot imatinib, vid dosen 400 mg två gånger dagligen</p>	<p>ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $<50 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Behandling med nilotinib måste avbrytas och blodvärdena övervakas. 2. Behandling måste återupptas inom 2 veckor med tidigare dosering vid ANC $>1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $>50 \times 10^9/l$. 3. Om de låga blodvärdena kvarstår, kan minskning av dosen till 400 mg en gång dagligen vara nödvändig.
<p>Vuxna patienter med KML i accelererad fas, med resistens eller intolerans mot imatinib, vid dosen 400 mg två gånger dagligen</p>	<p>ANC* $<0,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $<10 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Behandling med nilotinib måste avbrytas och blodvärdena övervakas. 2. Behandling måste återupptas inom 2 veckor med tidigare dosering vid ANC $>1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $>20 \times 10^9/l$. 3. Om de låga blodvärdena kvarstår, kan minskning av dosen till 400 mg en gång dagligen vara nödvändig.
<p>Pediatriska patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas vid dosen 230 mg/m² två gånger dagligen och KML i kronisk fas, med resistens eller intolerans mot imatinib, vid dosen 230 mg/m² två gånger dagligen</p>	<p>ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $<50 \times 10^9/l$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Behandling med nilotinib måste avbrytas och blodvärdena övervakas. 2. Behandling måste återupptas inom 2 veckor med tidigare dosering vid ANC $>1,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $>75 \times 10^9/l$. 3. Om de låga blodvärdena kvarstår, kan minskning av dosen till 230 mg/m² en gång dagligen vara nödvändig. 4. Om händelsen kvarstår efter minskning av dosen, överväg att sätta ut behandlingen.

*ANC = absolut neutrofilantal

Om kliniskt signifikant, måttlig eller svår icke-hematologisk toxicitet utvecklas, bör behandlingen avbrytas och patienterna ska övervakas och behandlas i enlighet därmed. Om den tidigare dosen var 300 mg två gånger dagligen hos vuxna patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas eller 400 mg två gånger dagligen hos vuxna patienter med KML i kronisk eller accelererad fas med resistens eller intolerans mot imatinib eller 230 mg/m² två gånger dagligen hos pediatrika patienter, kan doseringen återupptas med 400 mg en gång dagligen hos vuxna patienter och med 230 mg/m² en gång dagligen hos pediatrika patienter så snart som toxiciteten försvunnit. Om den tidigare dosen var 400 mg en gång dagligen hos vuxna patienter eller 230 mg/m² en gång dagligen hos pediatrika patienter ska behandlingen sättas ut. Om kliniskt lämpligt bör återupptrappning av dosen till startdosen 300 mg två gånger dagligen hos vuxna nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas eller till 400 mg två gånger dagligen hos vuxna patienter med KML i kronisk eller accelererad fas,

med resistens eller intolerans mot imatinib, eller till 230 mg/m² två gånger dagligen hos pediatrika patienter övervägas.

Förhöjda serumlipaser: Vid förhöjda serumlipasvärden grad 3–4 skall dosen hos vuxna patienter minskas till 400 mg en gång dagligen eller avbrytas. Hos pediatrika patienter måste behandlingen avbrytas tills händelsen återgår till grad ≤ 1 . Därefter, om den tidigare dosen var 230 mg/m² två gånger dagligen, kan behandlingen återupptas med 230 mg/m² en gång dagligen. Om den tidigare dosen var 230 mg/m² en gång dagligen ska behandlingen sättas ut. Serumlipasnivåer skall kontrolleras månatligen eller när kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4).

Förhöjda bilirubinvärden och levertransaminaser: Vid förhöjda bilirubin och levertransaminasvärden grad 3–4 hos vuxna patienter, skall dosen minskas till 400 mg en gång dagligen eller avbrytas. Vid förhöjda bilirubinvärden grad ≥ 2 eller levertransaminasvärden grad ≥ 3 hos pediatrika patienter, ska behandlingen avbrytas tills värdena återgår till grad ≤ 1 . Om den tidigare dosen var 230 mg/m² två gånger dagligen, kan behandlingen därefter återupptas med 230 mg/m² en gång dagligen. Om den tidigare dosen var 230 mg/m² en gång dagligen och återhämtning till grad ≤ 1 tar längre tid än 28 dagar ska behandlingen sättas ut. Nivån på bilirubin och levertransaminaser skall kontrolleras månatligen eller när kliniskt indicerat.

Särskilda populationer

Äldre

Cirka 12 % av försökspersonerna i Fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas och cirka 30 % av försökspersonerna i Fas II-studien på patienter med KML i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot imatinib, var 65 år eller äldre. Inga större skillnader sågs vad gäller säkerhet och effekt hos patienter ≥ 65 år, jämfört med vuxna i åldern 18–65 år.

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion.

Eftersom nilotinib och dess metaboliter inte utsöndras via njurarna, förväntas inte någon nedgång i totalt kropps Clearance hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion har en måttlig effekt på nilotinibs farmakokinetik. Dosjustering anses inte nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion. Dock skall försiktighet iaktas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt hjärtfunktion

I kliniska studier har patienter med okontrollerad eller signifikant hjärtsjukdom (t.ex. nyligen inträffad hjärtinfarkt, kronisk hjärtsvikt, instabil angina eller kliniskt signifikant bradykardi) uteslutits.

Försiktighet skall iaktas vid behandling av patienter med relevanta hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.4).

Ökningar i serumnivåerna av totalkolesterol har rapporterats vid behandling med nilotinib (se avsnitt 4.4). En bestämning av lipidprofiler bör göras före behandlingsstart med nilotinib, och bedömning 3 och 6 månader efter start av behandling och åtminstone årligen under långvarig behandling.

Ökningar i blodglukosnivån har rapporterats vid behandling med nilotinib (se avsnitt 4.4). En bedömning av blodglukosnivån bör göras före behandlingsstart med nilotinib och kontrolleras under behandling.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för nilotinib hos pediatrika patienter med Philadelphia-kromosompositiv KML i kronisk fas från 2 till under 18 år har fastställts (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2). Det finns ingen erfarenhet hos pediatrika patienter under 2 år eller hos pediatrika patienter med Philadelphia-kromosompositiv

KML i accelererad fas eller blastkris. Det finns inga data från nydiagnostiserade pediatrika patienter yngre än 10 år och begränsade data hos imatinibresistenta eller intoleranta patienter under 6 år.

Administreringssätt

Nilotinib Stada ska tas två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum och skall inte tas tillsammans med mat. De hårda kapslarna ska sväljas hela tillsammans med ett glas vatten. Mat skall inte intas under 2 timmar före och minst en timme efter dosintag.

För patienter med sväljsvårigheter, inklusive pediatrika patienter som inte kan svälja de hårda kapslarna, **ska andra läkemedel som innehåller nilotinib användas** istället för Nilotinib Stada.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Benmärgshämning

Behandling med nilotinib förknippas med trombocytopeni, neutropeni och anemi (grad 3 och 4 enligt National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Detta inträffar oftare hos KML-patienter som tidigare visat resistens eller intolerans mot imatinib, särskilt patienter med KML i accelererad fas. Fullständig blodbild skall tas varannan vecka under de första 2 månaderna och sedan varje månad, eller när det är kliniskt indicerat. Benmärgshämningen var i allmänhet reversibel och hanterades vanligen genom temporär utsättning av nilotinib eller genom dosminskning (se avsnitt 4.2).

QT-förlängning

Nilotinib har visat sig förlänga ventrikulär repolarisation i hjärtat på ett koncentrationsberoende sätt vid mätning av QT-intervall med EKG hos vuxna och pediatrika patienter.

I Fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas, som fick 300 mg nilotinib två gånger dagligen, var förlängningen i det genomsnittliga, tidsberäknade QTcF-intervallet vid steady state 6 msek. Ingen patient hade ett QTcF-värde om >480 msek. Inga episoder av ”torsade de pointes” observerades.

I Fas II-studien på KML-patienter i den kroniska och accelererade fasen, som visat resistens och intolerans mot imatinib och som fick 400 mg nilotinib två gånger dagligen, var förlängningen i det genomsnittliga, tidsberäknade QTcF-intervallet vid steady state 5 msek respektive 8 msek. Ett QTcF-värde om >500 msek sågs hos <1 % av dessa patienter. Inga episoder av ”torsade de pointes” observerades i kliniska prövningar.

I en studie på friska frivilliga med exponeringar som var jämförbara med dem som setts hos patienter var den genomsnittliga tidsberäknade QTcF-förlängningen, med avdrag för placebo, 7 msek (CI ± 4 msek) Ingen försöksperson hade ett QTcF >450 msek. Inga kliniskt relevanta arytmier sågs heller under prövningens gång. Framför allt sågs inga episoder av ”torsade de pointes” (tillfälligt eller varaktigt).

Signifikant förlängning av QT-intervallet kan inträffa när nilotinib tas på ett olämpligt sätt med starka CYP3A4-hämmare och/eller läkemedel med känd potential för förlängning av QT-intervallet, och/eller föda (se avsnitt 4.5). Hypokalemi och hypomagnesemi kan ytterligare förstärka denna effekt. Förlängning av QT-intervallet kan utsätta patienter för dödlig risk.

Nilotinib skall användas med försiktighet till patienter som har eller löper signifikant risk att utveckla QTc-förlängning, som dem:

- med medfödd, lång QT-förlängning
- med okontrollerad eller signifikant hjärtsjukdom inklusive nyligen inträffad hjärtinfarkt, kronisk hjärtsvikt, instabil angina eller klinisk signifikant bradykardi.
- som tar läkemedel mot arytmier eller andra substanser som leder till QT-förlängning.

Noggrann monitorering av effekt på QTc-intervallet är tillrådligt och ett EKG rekommenderas före inledande av nilotinib behandling och när kliniskt indicerat. Hypokalemi eller hypomagnesemi måste åtgärdas före behandling med nilotinib och monitoreras tidvis under behandlingen.

Plötslig död

Plötslig död har i mindre vanliga fall (0,1 till 1 %) rapporterats hos KML-patienter i kronisk eller accelererad fas, med resistens eller intolerans mot imatinib, och med tidigare medicinsk historia av hjärtsjukdom eller signifikanta kardiella riskfaktorer. Komorbiditet utöver den underliggande maligniteten var också vanligt förekommande liksom annan samtidig behandling. Avvikelse i ventrikulär repolarisation kan också ha varit en bidragande faktor. Inga fall av plötslig död har rapporterats i Fas III-studien på nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas.

Vätskeretention och ödem

Svåra former av läkemedelsrelaterad vätskeretention såsom pleurautgjutning, lungödem och perikardiell utgjutning var mindre vanligt förekommande (0,1 till 1 %) i en fas III-studie på nydiagnostiserade KML-patienter. Liknande händelser observerades i rapporter efter marknadsintroduktion. Övriga tecken bör utredas noggrant. Vid tecken på svår vätskeretention vid behandling med nilotinib bör etiologin utredas och patienter bli behandlade därefter (se avsnitt 4.2 för instruktioner vid hantering av icke-hematologisk toxicitet).

Kardiovaskulära händelser

Kardiovaskulära händelser har rapporterats i en randomiserad fas III-studie på nydiagnostiserade KML-patienter samt observerats i rapporter efter marknadsintroduktion. I denna kliniska studie med en behandlingstid på 60,5 månader (median), inkluderade grad 3-4 kardiovaskulära händelser perifer arteriell ocklusiv sjukdom (1,4 % och 1,1 % vid 300 mg respektive 400 mg nilotinib två gånger dagligen), ischemisk hjärtsjukdom (2,2 % och 6,1 % vid 300 mg respektive 400 mg nilotinib två gånger dagligen) och ischemiska cerebrovaskulära händelser (1,1 % och 2,2 % vid 300 mg respektive 400 mg nilotinib två gånger dagligen). Patienter bör rådas att omedelbart söka läkarvård vid akuta tecken eller symtom på kardiovaskulära händelser. Kardiovaskulär status bör utvärderas och kardiovaskulära riskfaktorer bör övervakas och hanteras aktivt hos patienter enligt standardiserade riktlinjer vid behandling med nilotinib. Lämplig behandling bör ordinerats för att hantera kardiovaskulära riskfaktorer (se avsnitt 4.2 för instruktioner vid hantering av icke-hematologisk toxicitet).

Hepatit B-reakivering

Hos kroniska bärare av hepatit B virus har reaktivering av hepatit B förekommit efter att dessa patienter fått BCR-ABL tyrosinkinashämmare. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med nilotinib påbörjas. Specialister på leversjukdomar och på behandling av hepatit B bör konsulteras innan behandling påbörjas hos patienter som testats positivt för hepatit B-serologi (inräknat dem med aktiv sjukdom) och vid patienter som testats positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver

behandling med nilotinib ska följas noga avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

Särskild övervakning av vuxna Ph+ KML patienter i kronisk fas och som har uppnått ett varaktigt djupt molekyllärt svar.

Förutsättningar för utsättning av behandling

För lämpliga patienter som bekräftats uttrycka de typiska BCR-ABL transkripten e13a2/b2a2 eller e14a2/b3a2 kan man överväga att avbryta behandlingen. Patienterna måste ha typiska BCR-ABL transkript för att möjliggöra kvantifiering av BCR-ABL, utvärdering av djupet av det molekyllära svaret och fastställande av en eventuell förlust av molekyllär remission efter att behandlingen med nilotinib avbrutits.

Övervakning av patienter som avbrutit behandling

Frekvent övervakning av nivåer av BCR-ABL-transkript hos patienter som är lämpade för att avsluta behandlingen måste utföras med ett kvantitativt diagnostiskt test validerat för att mäta molekyllära svarnivåer med en känslighet på minst $MR^{4,5}$ ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032$ % IS). Nivåer av BCR-ABL-transkript skall bedömas innan och under den behandlingsfria perioden (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Förlust av betydande molekyllärt svar ($MMR=BCR-ABL/ABL \leq 0,1$ % IS) hos KML patienter som fått nilotinib som första eller andra linjens behandling eller konstaterad förlust av MR^4 (förlust av $MR^4 (=BCR-ABL/ABL \leq 0,01$ % IS) konstaterad vid två på varandra följande mätningar med minst fyra veckor emellan) hos KML patienter som fått nilotinib som andra linjens behandling, innebär återupptagande av behandlingen inom 4 veckor från det att det blev känt att förlusten av remissionen inträffat. Molekyllär relaps kan förekomma under den behandlingsfria perioden och långtidsdata är ännu inte tillgängliga. Det är därför avgörande att frekvent övervakning av nivåerna av BCR-ABL-transkript och fullständig blodstatus med differentialräkning utförs för att upptäcka eventuell förlust av remission (se avsnitt 4.2). För patienter som inte uppnått MMR tre månader efter återinsatt behandling ska mutationstest av BCR-ABL kinasdomän utföras.

Laboratorietester och monitorering

Blodlipider

I en fas III-studie på nydiagnostiserade KML-patienter, visade 1,1 % av patienterna som behandlats med 400 mg nilotinib två gånger dagligen en grad 3-4 ökning av total kolesterol; emellertid observerades ingen grad 3-4 ökning i gruppen som fått 300 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att lipidprofilen bestäms före behandlingsstart med nilotinib, utvärderas 3 och 6 månader efter start av behandling och åtminstone årligen under långvarig behandling (se avsnitt 4.2). Om en HMG-CoA reductasinhämmare (ett lipidsänkande medel) behövs, se avsnitt 4.5, innan behandling påbörjas eftersom vissa HMG-CoA reductasinhämmare också metaboliseras av CYP3A4-systemet.

Blodglukos

I en fas III-studie på nydiagnostiserade KML-patienter, visade 6,9 % respektive 7,2 % av patienterna som behandlats med 400 mg nilotinib respektive 300 mg nilotinib två gånger dagligen en grad 3-4 ökning av blodglukos. Det rekommenderas att blodglukosnivån bedöms före behandlingsstart med nilotinib och monitoreras under behandling, när kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2). Om provresultaten motiverar behandling bör läkaren följa lokala standarder för praxis och behandlingsriktlinjer.

Interaktioner med andra läkemedel

Administrering av nilotinib tillsammans med medel som är kraftiga hämmare av CYP3A4 (inklusive men inte begränsat till ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir) bör undvikas. Om behandling med något av dessa medel skulle bli nödvändigt, rekommenderas att nilotinib behandlingen om möjligt avbryts (se avsnitt 4.5). Om behandlingen inte kan avbrytas

tillfälligt, skall patienten monitoreras noggrant vad avser förlängning av QT-intervallet (se avsnitten 4.2, 4.5 och 5.2).

Samtidig användning av nilotinib och läkemedel som är potenta inducerare av CYP3A4 (t.ex. fenytoin, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört) minskar sannolikt exponeringen för nilotinib i kliniskt relevant utsträckning. För patienter som får nilotinib skall därför alternativt läkemedel med mindre risk för CYP3A4-inducering väljas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.5).

Påverkan från föda

Nilotinibs biotillgänglighet ökar vid intag tillsammans med måltid. Nilotinib Stada skall inte tas tillsammans med måltid (se avsnitten 4.2 och 4.5), utan bör tas 2 timmar efter måltid. Måltid ska inte intas förrän tidigast minst en timme efter dosintag. Grapefruktjuice och annan föda som är känd för att hämma CYP3A4 skall undvikas.

För patienter med sväljsvårigheter, inklusive pediatrika patienter som inte kan svälja de hårda kapslarna, **ska andra läkemedel som innehåller nilotinib användas** istället för Nilotinib Stada.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion har en måttlig effekt på nilotinibs farmakokinetik. Singeldosadministrering av 200 mg nilotinib resulterade i öknings i AUC med 35 %, 35 % och 19 % hos försökspersoner med mild, måttlig respektive svårt nedsatt leverfunktion, jämfört med en kontrollgrupp bestående av försökspersoner med normal leverfunktion. Förutspådd C_{max} av nilotinib vid steady-state visade en ökning på 29 %, 18 % respektive 22 %. I kliniska studier har patienter med alaninaminotransaminas (ALAT) och/eller aspartataminotransaminas (ASAT) >2,5 (eller >5 om relaterat till sjukdomen) gånger övre normalgränsen och/eller totalt bilirubin >1,5 gånger övre normalgränsen uteslutits. Nilotinib metaboliseras främst genom levern. Patienter med nedsatt leverfunktion kan därför ha ökad exponering för nilotinib och försiktighet bör iakttagas vid behandling (se avsnitt 4.2).

Serumlipas

Förhöjt serumlipasvärde har observerats. Försiktighet rekommenderas hos patienter med pankreatit i anamnesen. Om de förhöjda lipasvärdena åtföljs av buksymtom skall nilotinib behandlingen avbrytas och lämpliga diagnostiska åtgärder övervägas för att utesluta pankreatit.

Total gastrektomi

Biotillgängligheten av nilotinib kan vara reducerad hos patienter med total gastrektomi (se avsnitt 5.2). Mer frekvent uppföljning av dessa patienter bör övervägas.

Tumörlyssyndrom

På grund av en eventuell förekomst av tumörlyssyndrom (TLS) rekommenderas korrigerande dehydrering, om klinisk signifikant, samt behandling av höga urinsyranivåer före insättning av nilotinib (se avsnitt 4.8).

Pediatrik population

Laboratorieavvikelse från mild till måttlig övergående ökning av aminotransferaser och totalbilirubin har observerats i en högre frekvens hos barn än hos vuxna, vilket indikerar en högre risk för hepatotoxicitet hos den pediatrika populationen (se avsnitt 4.8). Leverfunktionen (nivåer av bilirubin och levertransaminaser) ska övervakas månatligen eller som kliniskt indicerat. Förhöjda värden av bilirubin och levertransaminaser ska hanteras genom tillfälligt uppehåll av behandlingen med

nilotinib, dosreduktion och/eller att avbryta behandlingen med nilotinib (se avsnitt 4.2). Påverkan på tillväxten har dokumenterats hos patienter som behandlats med nilotinib i en studie i den pediatrika KML-populationen (se avsnitt 4.8). Noga övervakning av tillväxten hos pediatrika patienter rekommenderas under behandling med nilotinib.

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Om kliniskt indicerat, kan nilotinib ges i kombination med hematopoetiska tillväxtfaktorer såsom erythropoetin eller granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF). Om kliniskt indicerat, kan det ges tillsammans med hydroxyurea eller anagrelid.

Nilotinib metaboliseras främst i levern och CYP3A4 antas vara den viktigaste bidragsfaktorn till oxidativ metabolism. Nilotinib är också ett substrat för multidrog-effluxpumpen, P-glykoprotein (Pgp). Absorption och åtföljande eliminering av systemiskt absorberat nilotinib kan därför påverkas av substanser som påverkar CYP3A4 och/eller Pgp.

Substanser som kan öka serumkoncentrationerna av nilotinib

Samtidig administrering av nilotinib med imatinib (ett substrat och moderator av Pgp och CYP3A4) påvisade en svagt hämmande effekt på CYP3A4 och/eller Pgp. AUC för imatinib ökade med 18 % till 39 % och AUC för nilotinib ökade med 18 % till 40 %. Dessa förändringar saknar sannolikt klinisk betydelse.

Exponering för nilotinib hos friska försökspersoner ökade 3-faldigt vid samtidig behandling med den kraftiga CYP3A4-hämmaren ketokonazol. Samtidig behandling med kraftiga CYP3A4-hämmare, inklusive ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, ritonavir, klaritromycin och telitromycin bör därför undvikas (se avsnitt 4.4). Ökad exponering för nilotinib kan också förväntas med måttliga CYP3A4-hämmare. Alternativ samtidig behandling med läkemedel med ingen eller minimal CYP3A4-hämning bör övervägas.

Substanser som kan minska serumkoncentrationerna av nilotinib

Rifampicin, en potent inducerare av CYP3A4, minskar C_{max} för nilotinib med 64 % och minskar nilotinibs AUC med 80 %. Rifampicin och nilotinib skall inte användas samtidigt.

Samtidig administrering av andra läkemedel som inducerar CYP3A4 (t ex fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört) minskar sannolikt på samma sätt exponeringen för nilotinib i kliniskt relevant utsträckning. Hos patienter där CYP3A4-inducerare är indicerat, skall alternativa läkemedel med mindre risk för enzyminduktion väljas.

Nilotinib har pH-beroende löslighet med lägre löslighet vid högre pH. Hos friska frivilliga som fått esomeprazol 40 mg en gång dagligen under 5 dagar var pH i magen påfallande förhöjt, men absorptionen av nilotinib var bara något minskad (27 % minskning av C_{max} och 34 % minskning av $AUC_{0-\infty}$).

Nilotinib kan användas tillsammans med esomeprazol eller andra protonpumpshämmare om det behövs.

I en studie med friska försökspersoner, observerades ingen signifikant skillnad i nilotinibs farmakokinetik när en enkel 400 mg dos av nilotinib administrerades 10 timmar efter och 2 timmar före famotidin. Således, när samtidig användning med en H₂-blockerare är nödvändig, så kan det administreras ungefär 10 timmar innan och ungefär 2 timmar efter dosen av nilotinib.

I samma studie som ovan, ändrades inte nilotinibs farmakokinetik vid administrering av en antacid (aluminium hydroxid/magnesium hydroxid/simetikon) 2 timmar innan eller efter en enkel 400 mg dos av nilotinib. Således, om nödvändigt, så kan en antacida administreras ungefär 2 timmar före eller ungefär 2 timmar efter dosen av nilotinib.

Substanser som kan få förändrad systemisk koncentration på grund av nilotinib

In vitro är nilotinib en relativt stark hämmare av CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 och UGT1A1, med lägst K_i -värde för CYP2C9 ($K_i = 0,13$ mikroM).

En läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga med engångsdos 25 mg warfarin, ett känsligt CYP2C9 substrat, och 800 mg nilotinib resulterade inte i någon förändring av warfarins farmakokinetiska parametrar eller farmakodynamik mätt i protrombintid (PT) och international normalised ratio (INR). Steady-state data saknas. Studien tyder på att en klinisk betydelsefull läkemedelsinteraktion mellan nilotinib och warfarin är mindre sannolik vid en dos upp till 25 mg warfarin.

På grund av avsaknad av steady-statedata rekommenderas kontroll av farmakodynamiska markörer för warfarin (INR eller PT) vid påbörjad behandling med nilotinib (åtminstone under de två första veckorna).

Hos KML patienter ökade nilotinib, 400 mg administrerat två gånger dagligen under 12 dagar, den systemiska exponeringen (AUC och C_{max}) av oralt midazolam (ett substrat till CYP3A4) 2,6-faldigt respektive 2,0-faldigt. Nilotinib är en moderat CYP3A4 inhibitor. Som ett resultat av detta kan den systemiska exponeringen av andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. vissa HMG-CoA reductasinhistorer) öka vid samtidig administrering av nilotinib. Adekvat monitorering och dosjustering kan vara nödvändig för läkemedel som är CYP3A4-substrat och har ett smalt terapeutiskt index (inklusive men ej begränsat till alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, sirolimus och takrolimus) vid samtidig administrering med nilotinib.

Kombinationen av nilotinib med de statiner som huvudsakligen elimineras av CYP3A4 kan öka risken för statininducerad myopati, inklusive rbdomyolys.

Antiarytmiska läkemedel och andra substanser som kan förlänga QT-intervallet

Nilotinib bör användas med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängning av QT-intervallet, inklusive de patienter som tar antiarytmiläkemedel, såsom amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin och sotalol eller andra läkemedel som kan leda till QT-förlängning, såsom klorokin, halofantrin, klaritromycin, haloperidol, metadon och moxifloxacin (se avsnitt 4.4).

Interaktioner med föda

Absorptionen och biotillgängligheten av nilotinib ökar om det tas tillsammans med måltid, vilket ger högre serumkoncentrationer (se avsnitten 4.2, 4.4 och 5.2). Grapefruktjuice och annan föda som är känd för att hämma CYP3A4 skall undvikas.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel

Fertila kvinnor skall använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med nilotinib och upp till två veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av nilotinib i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Nilotinib skall endast användas under graviditet om kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med nilotinib. Om det används under graviditet måste patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Om en kvinna som behandlas med nilotinib överväger graviditet, kan avbrytande av behandlingen övervägas baserat på de kriterier för avbrytande av behandlingen som beskrivs i avsnitt 4.2 och 4.4. Det finns en begränsad mängd data om graviditeter hos patienter under försök till behandlingsfri remission (TFR). Om graviditet planeras under TFR-fasen måste patienten informeras om ett eventuellt behov av att påbörja nilotinib behandling under graviditeten (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Det är okänt om nilotinib utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat att nilotinib utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). Kvinnor ska inte amma under behandling med nilotinib och 2 veckor efter den sista dosen eftersom en risk för det nyfödda barnet/spädbarnet inte kan uteslutas.

Fertilitet

Djurstudier visade ingen effekt på fertiliteten hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nilotinib har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det rekommenderas dock att patienter som upplever yrsel, trötthet, försämrad syn eller andra negativa effekter som eventuellt kan påverka förmågan att säkert framföra fordon eller använda maskiner bör avstå från dessa aktiviteter så länge som effekten kvarstår (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen är baserad på sammanslagna data från 3 422 patienter som behandlats med nilotinib i 13 kliniska studier på de godkända indikationerna: vuxna och pediatrika patienter med nydiagnostiserad Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas (5 kliniska studier med 2 414 patienter); vuxna patienter med Philadelphiakromosompositiv KML i kronisk och accelererad fas med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått (6 kliniska studier med 939 patienter) och pediatrika patienter med Philadelphiakromosompositiv KML med resistens eller intolerans mot tidigare behandling där imatinib ingått. (2 kliniska studier med 69 patienter). Dessa sammanslagna data representerar 9 039,34 patientår av exponering.

Säkerhetsprofilen för nilotinib är överensstämmande över alla indikationer.

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 15\%$) från de ovan beskrivna sammanslagna data var: utslag (26,4 %), övre luftvägsinfektion (inklusive faryngit, nasofaryngit, rinit) (24,8 %), huvudvärk

(21,9 %), hyperbilirubinemi (inklusive ökning av bilirubinhalten i blodet) (18,6 %), artralgi (15,8 %), trötthet (15,4 %), illamående (16,8 %), klåda (16,7 %) och trombocytopeni (16,4 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar från kliniska studier och rapporter efter godkännande för försäljning (tabell 3) är listade enligt MedDRA systemets organklassificering och frekvenskategorier. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3 Biverkningar

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Övre luftvägsinfektion (inklusive faryngit, nasofaryngit, rinit)
Vanliga:	Follikulit, bronkit, candida-infektion (inklusive oral candida-infektion), lunginflammation, gastroenterit, urinvägsinfektion
Mindre vanliga:	Herpesvirusinfektion, anal abscess, candida-infektion (kandidos), furunkel, sepsis, subkutan abscess, tinea pedis
Sällsynta	Hepatit B reaktivering
Neoplasier; beakta, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Mindre vanliga:	Hudpapillom
Sällsynta:	Oral papillom, paraproteinemi
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, trombocytopeni
Vanliga:	Leukopeni, leukocytos, neutropeni, trombocytemi
Mindre vanliga:	Eosinofili, febril neutropeni, lymfopeni, pancytopeni
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	Överkänslighet
Endokrina systemet	
Mycket vanliga:	Tillväxthämning
Vanliga:	Hypotyreos
Mindre vanliga:	Hypertyreos
Sällsynta:	Sekundär hyperparatyreoidism, tyreoidit
Metabolism och nutrition	
Vanliga:	Elektrolytobalans (inklusive hypomagnesemi, hyperkalemi, hypokalemi, hyponatremi, hypokalcemi, hyperkalcemi, hyperfosfatemi), diabetes mellitus, hyperglykemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, minskad aptit, gikt, hyperurikemi, hypofosfatemi (inklusive minskade halter av fosfater i blodet)
Mindre vanliga:	Dehydrering, ökad aptit, dyslipidemi, hypoglykemi
Sällsynta:	Aptitstörning, tumörlyssyndrom
Psyksiska störningar	
Vanliga:	Depression, insomni, oro
Mindre vanliga	Amnesi, förvirringstillstånd, desorientering
Sällsynta	Dysfori
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Yrsel, hypoestesi, parestesi, migrän
Mindre vanliga:	Cerebrovaskulär händelse, intrakraniell/cerebral blödning, ischemisk stroke, transitorisk ischemisk attack, cerebral infarkt, medvetandeförlust (inklusive synkope), tremor, uppmärksamhetsstörning, hyperestesi, dysestesi, letargi, perifer neuropati, restless legs, ansiktsförämlning

Sällsynta	Stenos i arteria basilaris, hjärnödemed, optikusneurit
Ögon	
Vanliga:	Konjunktivit, torra ögon (inkluderande xeroftalmi), ögonirritation, hyperemi (skleral, konjunktival, okulär), dimsyn
Mindre vanliga:	Synnedstättning, konjunktival blödning, reducerad synskärpa, ögonlocksödem, blefarit, fotopsi, allergisk konjunktivit, diplopi, ögonblödning, ögonsmärta, ögonpruritus, ögonsvullnad, sjukdom på ögonytan, periorbitalt ödem, fotofobi
Sällsynta:	Korioretinopati, papillödem
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Vertigo, öronsmärta, tinnitus
Mindre vanliga:	Hörselhedsättning (övergående dövhet)
Hjärtat	
Vanliga:	Angina pectoris, arytmier (inklusive atrioventrikulärt block, hjärtfladder, ventrikulära extrasystole, takykardi, förmaksflimmer, bradykardi), palpitationer, förlängt EKG-QT, koronarartärsjukdom
Mindre vanliga:	Hjärtinfarkt, hjärtblåsljud, perikardiell utgjutning, hjärtsvikt, diastolisk dysfunktion, vänstersidigt grenblock, perikardit
Sällsynta:	Cyanos, minskad ejektionsfraktion
Ingen känd frekvens:	Ventrikulär dysfunktion
Blodkärl	
Vanliga:	Hypertoni, flushing, perifer ocklusiv artärsjukdom
Mindre vanliga:	Hypertensiv kris, claudicatio intermittens, perifer artärstenos, hematoma, arteriell skleros, hypotoni, trombos
Sällsynta	Hemorragisk chock
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Hosta
Vanliga:	Dyspné, ansträngningsdyspné, epistaxis, smärta i (mun)svalget
Mindre vanliga:	Lungödem, pleurautgjutning, interstitiell lungsjukdom, pleurasmärta, pleurit, halsirritation, dysfoni, pulmonell hypertension, väsande andning
Sällsynta:	Smärta i svalg/strupe
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Illamående, smärta i övre delen av buken, förstoppning, diarré, kräkningar
Vanliga:	Pankreatit, magbesvär, utspänd buk, väderspänning, buksmärta, dyspepsi, gastrit, gastroesofageal reflux, hemorrojder, stomatit
Mindre vanliga:	Gastrointestinal blödning, melena, munsår, esofagal smärta, muntorrhet, känslighet i tänderna (hyperestesi), dysgeusi, enterokolit, magsår, gingivit, hiatusbräck, rektal blödning
Sällsynta:	Gastrointestinalt sår med perforation, hematemes, esofagus sår, ulcerös esofagit, retroperitoneal blödning, subileus
Lever och gallvägar	
Mycket vanliga:	Hyperbilirubinemi (inklusive ökning av bilirubinhalten i blodet)
Vanliga:	Onormal leverfunktion
Mindre vanliga:	Hepatotoxicitet, toxisk hepatit, gulsot, kolestas, hepatomegali
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hudutslag, klåda, alopeci
Vanliga:	Nattliga svettningar, eksem, urtikaria, hyperhidros, kontusion, akne, dermatit (inklusive allergisk, exfolierande och akneform), torr hud, erytem
Mindre vanliga:	Exfoliativt utslag, läkemedelsutslag, hudsmärta, ekkymos, ansiktssvullnad, blåsor, hudcystor, erythema nodosum, hyperkeratos, petekier, ljusöverkänslighet, psoriasis, hudmissfärgning, hudexfoliering, hudhyperpigmentering, hudhypertrofi, hudsår

Sällsynta:	Erythema multiforme, palmar plantar erythrodysestesi syndrom, sebaceus hyperplasi, hudatrofi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Myalgi, artralgi, ryggsmärta, smärta i extremiteter
Vanliga:	Muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal smärta, nacksmärta, muskelsvaghet, muskelpasmer, skelettsmärta
Mindre vanliga:	Muskuloskeletal stelhet, svullna leder, artrit, flanksmärta
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Pollakisuri, dysuri
Mindre vanliga:	Urinträngningar, nokturi, kromaturi, hematuri, njursvikt, urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Erektill dysfunktion, menorrhagi
Mindre vanliga:	Ont i bröstet, gynekomasti, svullna bröstvårtor
Sällsynta:	Bröstinduration
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet, pyrexia
Vanliga:	Bröstsmärta (inkluderande icke kardiell bröstsmärta), smärta, bröstbesvär, sjukdomskänsla, asteni och perifert ödem, frossa, influensaliknande sjukdom
Mindre vanliga:	Ansiktsödem, gravitationsödem, känsla av kroppstemperaturförändringar (inkluderande värmekänsla, köldkänsla), lokaliserat ödem
Sällsynta:	Plötslig död
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Ökat alaninaminotransferas, ökat lipas
Vanliga:	Minskat hemoglobin, ökat blodamylas, ökat aspartataminotransferas, ökat alkaliskt fosfat i blod, ökat gamma-glutamyltransferas, ökat blodkreatininfosfokinas, viktneidgång, viktökning, förhöjt kreatinin, ökat total kolesterol
Mindre vanliga:	Ökat blodlaktatdehydrogenas, ökat blodurea, ökat okonjugerat bilirubin i blodet, ökat paratyreoideahormon i blodet, förhöjda triglycerider i blodet, minskning av globuliner, förhöjt lipoproteinkolesterol (inklusive låg densitet och hög densitet), ökat troponin
Sällsynta:	Minskat blodglukos, minskning av insulin i blodet, ökning av insulin i blodet, minskning av insulin C-peptid

Notera: Alla biverkningar observerades inte i pediatrika studier.

Beskrivning av valda biverkningar

Plötslig död

Plötslig död har i mindre vanliga fall (0,1 till 1 %) rapporterats i kliniska studier och/eller uppföljande studieprogram med nilotinib hos patienter med KML i kronisk eller accelererad fas, med resistens eller intolerans mot imatinib, med tidigare medicinsk historia av hjärtsjukdom eller signifikanta kardiella riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

Hepatit B-reakivering

Hepatit B-reakivering har rapporterats i samband med BCR-ABL TKI. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerheten för nilotinib hos pediatrika patienter (från 2 till <18 år) med Philadelphiakromosompositiv KML i kronisk fas (n=58) har undersökts i en huvudstudie under en period om 60 månader (se avsnitt 5.1). Hos pediatrika patienter har frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningarna som observerats generellt överensstämmt med de som observerats

hos vuxna, med undantag för hyperbilirubinemi/ökning av blodbilirubin (grad 3/4: 10,3 %) och transaminashöjning (ASAT grad 3/4: 1,7 %, ALAT grad 3/4: 12,1 %) som rapporterades vid en högre frekvens än hos vuxna patienter. Nivåer av bilirubin- och levertransaminaser ska övervakas under behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Tillväxtpåverkan i den pediatrika populationen

I en studie som genomfördes i den pediatrika KML populationen, med en median exponering på 51,9 månader hos patienter med nydiagnostiserad Ph+KML-CP och 59,9 månader hos patienter med imatinib/dasatinib-resistent eller intolerant Ph+KML-CP, observerades en tillväxtminskning (definierat som: korsning av minst 2 percentiler [5, 10, 25, 50, 75, 90, 95] jämfört med studiestart) hos åtta patienter: fem (8,6 %) korsade två percentiler jämfört med studiestart och tre (5,2 %) korsade tre percentiler jämfört med studiestart. Händelser relaterade till tillväxthämning rapporterades hos 3 patienter (5,2 %). Noggrann övervakning av tillväxten hos pediatrika patienter som behandlas med nilotinib rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Enstaka rapporter med avsiktlig överdosering med nilotinib har rapporterats där ett okänt antal nilotinib hårda kapslar har intagits i kombination med alkohol och andra medicinska produkter. Händelser inkluderade neutropeni, kräkningar och dåsighet. Inga förändringar av EKG eller hepatotoxicitet rapporterades. Utfallet rapporterades som återhämtande.

Vid överdosering bör patienten övervakas och lämplig understödande behandling insättas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, BCR-ABL tyrosinkinashämmare, ATC-kod: L01EA03.

Verkningsmekanism

Nilotinib är en potent hämmare av ABL-tyrosinkinasaktiviteten hos BCR-ABL-onkoprotein, både i cellinjer och i primära Philadelphiakromosompositiva leukemiceller. Substansen binds med hög affinitet till ATP-bindningsstället på ett sådant sätt att den kraftigt hämmar vildtyps-BCR-ABL och bibehåller aktiviteten mot 32/33 imatinibresistenta, mutanta former av BCR-ABL. Som en följd av denna biokemiska aktivitet hämmar nilotinib proliferationen selektivt och inducerar apoptos i cellinjer och primära leukemiceller från patienter med Philadelphiakromosompositiv KML. I musmodeller av KML minskar nilotinib, givet som enda medel, tumörbördan och förlänger överlevnaden efter peroral administrering.

Farmakodynamisk effekt

Nilotinib har liten eller ingen effekt på majoriteten av andra proteinkinaser som undersökts, inklusive Src, utom på PDGF, KIT- och efrinreceptorkinaser, som hämmas vid koncentrationer inom det område som uppnås efter peroral administrering av de terapeutiska doser som rekommenderas vid behandling av KML (se tabell 4).

Tabell 4 Nilotinibs kinasprofil (fosforylering IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinisk effekt

Kliniska studier på nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas

En öppen, multicenter, randomiserad studie i Fas III har genomförts för att fastställa effekten hos nilotinib, jämfört med imatinib, hos 846 vuxna patienter med cytogenetiskt bekräftad, nyligen diagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv KML i kronisk fas. Patienterna befann sig inom sex månader efter diagnos och var tidigare obehandlade, förutom med hydroxyurea och/eller anagrelid. Patienterna randomiserades 1:1:1 till att få antingen nilotinib 300 mg två gånger dagligen (n=282), nilotinib 400 mg två gånger dagligen (n=281) eller imatinib 400 mg en gång dagligen (n=283). Randomiseringen stratifierades enligt Sokal risk score vid tiden för diagnosen.

Karakteristika vid baslinjen balanserades väl mellan de tre behandlingsarmarna. Medianåldern var 47 år i båda nilotinibarmarna och 46 år i imatinibarmen, och 12,8 %, 10,0 % och 12,4 % av patienterna var ≥65 år i behandlingsarmen för nilotinib 300 mg två gånger dagligen, nilotinib 400 mg två gånger dagligen respektive imatinib 400 mg en gång dagligen. Det fanns något fler manliga än kvinnliga patienter (56,0 %, 62,3 % och 55,8 % för nilotinib 300 mg två gånger dagligen, 400 mg två gånger dagligen respektive imatinib 400 mg en gång dagligen). Mer än 60 % av patienterna var kaukasier och 25 % var asiater.

Tidpunkten för den primära dataanalysen var när alla 846 patienterna hade fullföljt 12 månaders behandling (eller tidigare om behandlingen utsatts). Efterföljande analyser reflekterar när patienterna hade fullföljt 24, 36, 48, 60 och 72 månader av behandling (eller tidigare om behandlingen utsatts). Mediantiden för behandling var cirka 70 månader i de grupper som behandlades med nilotinib och 64 månader i imatinibgruppen. Den faktiska mediantiosen var 593 mg/dag för nilotinib 300 mg två gånger dagligen, 772 mg/dag för nilotinib 400 mg två gånger dagligen och 400 mg/dag för imatinib 400 mg en gång dagligen. Studien pågår.

Det primära effektmåttet var betydande molekyllärt svar (MMR) efter 12 månader. MMR definierades som ≤0,1 % BCR-ABL/ABL % enligt den internationella skalan (IS) som uppmätts genom RQ-PCR, vilket motsvarar en logminskning om ≥3 av BCR-ABL-återgivningen från den standardiserade baslinjen. MMR-frekvensen vid 12 månader var statistiskt signifikant högre för nilotinib 300 mg två gånger dagligen, jämfört med imatinib 400 mg en gång dagligen (44,3 % mot 22,3 %, p <0,0001). MMR-frekvensen vid 12 månader var även statistiskt signifikant högre för nilotinib 400 mg två gånger dagligen, jämfört med imatinib 400 mg en gång dagligen (42,7 % mot 22,3 %, p <0,0001).

MMR-frekvenserna vid 3, 6, 9 och 12 månader var 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % och 44,3 % för nilotinib 300 mg två gånger dagligen, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % och 42,7 % för nilotinib 400 mg två gånger dagligen och 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % och 22,3 % för imatinib 400 mg en gång dagligen.

MMR-frekvensen vid 12, 24, 36, 48, 60 och 72 månader presenteras i tabell 5.

Tabell 5 Betydande molekyllärt svar (MMR)

	Nilotinib 300 mg två gånger dagligen n=282 (%)	Nilotinib 400 mg två gånger dagligen n=281 (%)	Imatinib 400 mg en gång dagligen n=283 (%)
MMR vid 12 månader			
Svarsfrekvens (95 % KI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR vid 24 månader			
Svarsfrekvens (95 % KI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR vid 36 månader²			
Svarsfrekvens (95 % KI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR vid 48 månader³			
Svarsfrekvens (95 % KI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR vid 60 månader⁴			
Svarsfrekvens (95 % KI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR vid 72 månader⁵			
Svarsfrekvens (95% CI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Cochran-Mantel-Haenzsel (CMH)-test p-värde för svarsfrekvens (mot imatinib 400 mg) <0,0001

² Enbart patienter som medverkade i MMR vid en specifik tidpunkt är inkluderade för den givna tidpunkten. Totalt var 199 (35,2 %) av alla patienter inte utvärderbara för MMR vid 36 månader (87 i nilotinib-gruppen på 300 mg två gånger dagligen och 112 i imatinib-gruppen) på grund av missad/icke-utvärderbar PCR-bedömning (n=17), atypiska transkripter vid baslinjen (n=7), eller utsättning före tidpunkten på 36 månader (n=175).

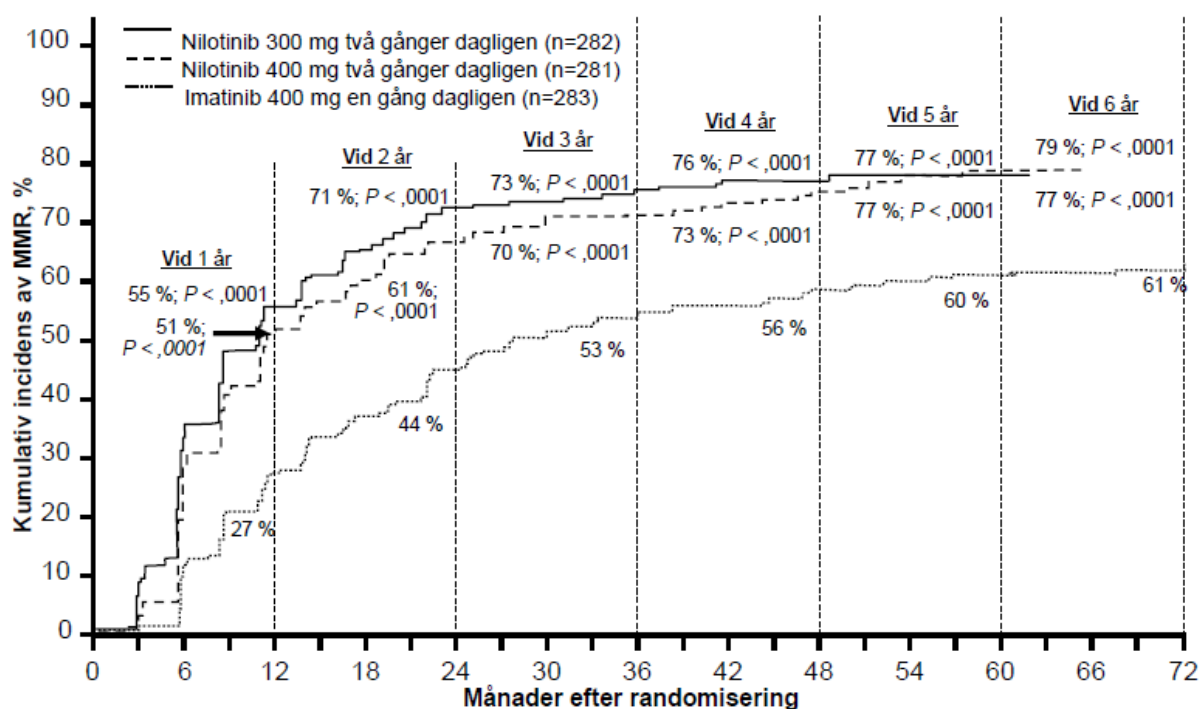
³ Enbart patienter som uppnått MMR vid en specifik tidpunkt är inkluderade för den givna tidpunkten. Totalt var 305 (36,1 %) av alla patienter inte utvärderbara för MMR vid 48 månader (98 i nilotinib-gruppen på 300 mg två gånger dagligen, 88 i nilotinib-gruppen på 400 mg två gånger dagligen och 119 i imatinib-gruppen) på grund av missad/icke-utvärderbar PCR-bedömning (n=18), atypiska transkripter vid baslinjen (n=8), eller utsättning före tidpunkten på 48 månader (n=279).

⁴ Enbart patienter som uppnått MMR vid en specifik tidpunkt är inkluderade för den givna tidpunkten. Totalt var 322 (38,1%) av alla patienter inte utvärderbara för MMR vid 60 månader (99 i nilotinib-gruppen på 300 mg två gånger dagligen, 93 i nilotinib-gruppen på 400 mg två gånger dagligen och 130 i imatinib-gruppen) på grund av missad/icke-utvärderbar PCR-bedömning (n=9), atypiska transkripter vid baslinjen (n=8), eller utsättning före tidpunkten på 60 månader (n=305).

⁵ Enbart patienter som uppnått MMR vid en specifik tidpunkt är inkluderade för den givna tidpunkten. Totalt var 395 (46,7%) av alla patienter inte utvärderbara för MMR vid 72 månader (130 i nilotinib-gruppen på 300 mg två gånger dagligen, 110 i nilotinib-gruppen på 400 mg två gånger dagligen och 155 i imatinib-gruppen) på grund av missad/icke-utvärderbar PCR-bedömning (n=25), atypiska transkripter vid baslinjen (n=8), eller utsättning före tidpunkten på 72 månader (n=362).

MMR-frekvensen vid olika tidpunkter (inklusive patienter som uppnådde MMR vid eller före dessa tidpunkter) presenteras i den kumulativa incidensen av MMR (se Figur 1).

Figur 1 Kumulativ incidens av MMR



För alla Sokal-riskgrupperna, förblev MMR-svarsfrekvenserna vid alla tidpunkter genomgående högre i de två nilotinib-grupperna än i imatinib-gruppen.

I en retrospektiv analys uppnådde 91 % (234/258) av patienterna med nilotinib 300 mg två gånger dagligen BCR-ABL nivåer ≤ 10 % vid 3 månaders behandling jämfört med 67 % (176/264) av patienterna med imatinib 400 mg en gång dagligen. Patienter med BCR-ABL nivåer ≤ 10 % vid 3 månaders behandling uppvisar en högre total överlevnad vid 72 månader jämfört med dem som inte uppnådde denna molekylära svarsnivå (94,5 % respektive 77,1 % [$p=0,0005$]).

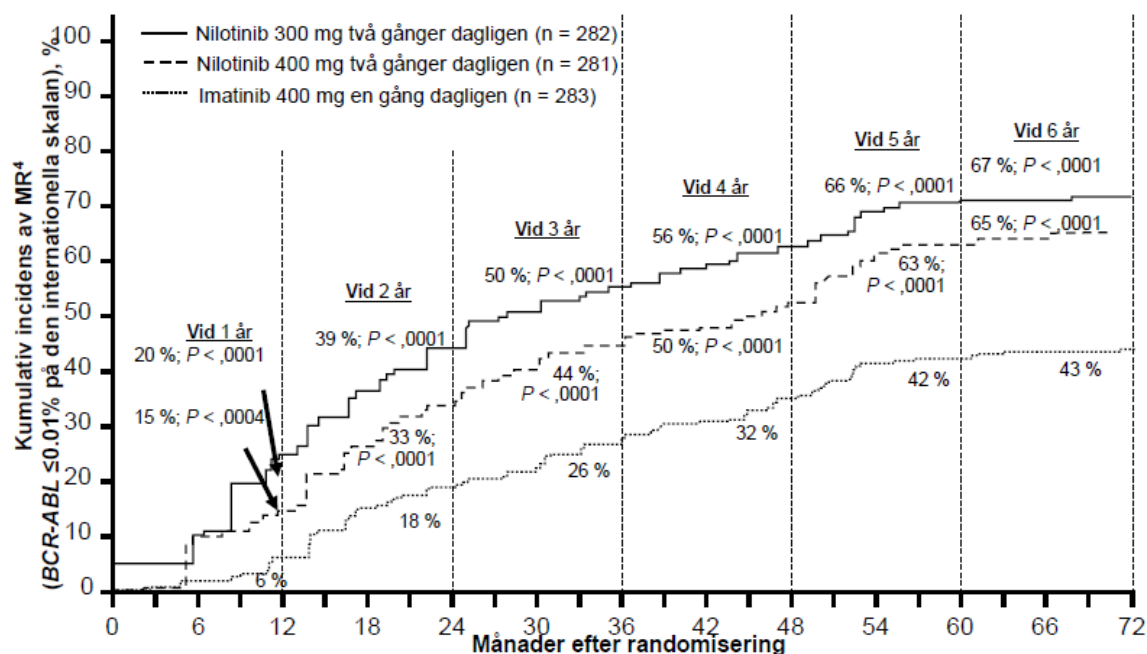
Baserat på Kaplan-Meier-analysen av tiden till första MMR var sannolikheten för att uppnå MMR vid olika tidpunkter högre för både nilotinib 300 mg och 400 mg två gånger dagligen, jämfört med imatinib 400 mg en gång dagligen (HR=2,17 och stratifierad logrankning $p < 0,0001$ mellan nilotinib 300 mg två gånger dagligen och imatinib 400 mg en gång dagligen, HR=1,88 och stratifierad logrankning $p < 0,0001$ mellan nilotinib 400 mg två gånger dagligen och imatinib 400 mg en gång dagligen).

Andelen patienter som uppnådde ett molekylärt svar om $\leq 0,01$ % och $\leq 0,0032$ % enligt IS vid olika tidpunkter presenteras i tabell 6 och andelen patienter som uppnådde ett molekylärt svar om $\leq 0,01$ % och $\leq 0,0032$ % enligt IS vid olika tidpunkter presenteras i Figureerna 2 och 3. Molekylärt svar om $\leq 0,01$ % och $\leq 0,0032$ % enligt IS svarar mot en ≥ 4 logminskning respektive $\geq 4,5$ logminskning av BCR-ABL-transkripten från en standardiserad baslinje.

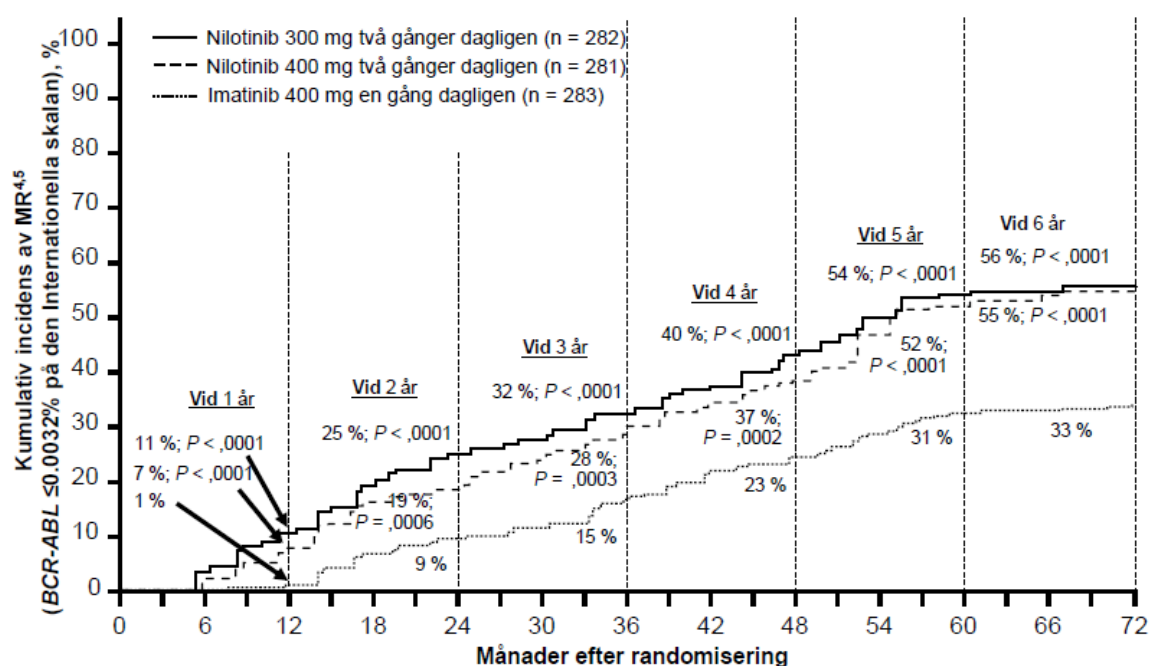
Tabell 6 Andelen patienter med molekyllärt svar om $\leq 0,01\%$ (4 logminskning) och $\leq 0,0032\%$ (4,5 logminskning)

	Nilotinib 300 mg två gånger dagligen n=282 (%)		Nilotinib 400 mg två gånger dagligen n=281 (%)		Imatinib 400 mg en gång dagligen n=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
Vid 12 månader	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
Vid 24 månader	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
Vid 36 månader	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
Vid 48 månader	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
Vid 60 månader	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
Vid 72 månader	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Figur 2 Kumulativ incidens av molekyllärt svar om $\leq 0,01\%$ (4-log reduktion)



Figur 3 Kumulativ incidens av molekyllärt svar om $\leq 0,0032\%$ (4.5 log reduktion)



Baserat på Kaplan-Meier skattning av varaktigheten av första MMR var andelen patienter som bibehöll svar under 72 månader av de som uppnått MMR 92,5 % (95 % KI: 88,6-96,4 %) i gruppen nilotinib 300 mg två gånger dagligen, 92,2 % (95 % KI: 88,5-95,9 %) i gruppen nilotinib 400 mg två gånger dagligen och 88,0 % (95 % KI: 83,0-93,1 %) i gruppen imatinib 400 mg en gång dagligen.

Fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR) definierades som 0 % Ph⁺-metafaser i benmärg, baserat på ett minimum om 20 utvärderade metafaser. Bästa CCyR-frekvens vid 12 månader (inkluderande patienter som uppnådde CCyR vid eller före 12 månaderstidpunkten som svarare) var statistiskt högre för både nilotinib 300 mg och 400 mg två gånger dagligen, jämfört med imatinib 400 mg en gång dagligen, se tabell 7.

CCyR-frekvens vid 24 månader (inkluderande patienter som uppnådde CCyR vid eller före 24 månaderstidpunkten) var statistiskt högre för både gruppen nilotinib 300 mg två gånger dagligen och 400 mg två gånger dagligen jämfört med gruppen imatinib 400 mg en gång dagligen.

Tabell 7 Bästa CCyR

	Nilotinib 300 mg två gånger dagligen n=282 (%)	Nilotinib 400 mg två gånger dagligen n=281 (%)	Imatinib 400 mg en gång dagligen n=283 (%)
Vid 12 månader			
Svar (95 % KI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Inget svar	19,9	22,1	35,0
CMH test-p-värde för svarsfrekvens (mot imatinib 400 mg en gång dagligen)	<0,0001	0,0005	
Vid 24 månader			
Svar (95 % KI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Inget svar	13,1	15,3	23,0
CMH test-p-värde för	0,0018	0,0160	

svarsfrekvens (mot imatinib 400 mg en gång dagligen)			
------------------------------------------------------	--	--	--

Baserat på Kaplan-Meier skattning var andelen patienter som bibehöll svar under 72 månader av de som uppnådde CCyR 99,1 % (95 % KI: 97,9–100 %) i gruppen nilotinib 300 mg två gånger dagligen, 98,7 % (95 % KI: 97,1–100 %) i gruppen nilotinib 400 mg två gånger dagligen och 97,0 % (95 % KI: 94,7–99,4 %) i gruppen imatinib 400 mg en gång dagligen.

Progression till accelererad fas (AP) eller blastkris (BK) under behandling definieras som tiden från randomisering till första dokumenterade sjukdomsprogressionen till accelererad fas eller blastkris eller KML-relaterad död. Progression till accelererad fas eller blastkris under behandlingen sågs hos totalt 17 patienter: 2 patienter som fick nilotinib 300 mg två gånger dagligen, 3 patienter som fick nilotinib 400 mg två gånger dagligen och 12 patienter som fick imatinib 400 mg en gång dagligen. Beräknad frekvens patienter som var fri från progression till accelererad fas eller blastkris vid 72 månader var 99,3 %, 98,7 % respektive 95,2 % (HR=0,1599 och stratifierat log-rank p=0,0059 mellan nilotinib 300 mg två gånger dagligen och imatinib en gång dagligen, HR=0,2457 och stratifierat log-rank p=0,0185 mellan nilotinib 400 mg två gånger dagligen och imatinib en gång dagligen). Inga nya händelser av progression till AP/BK har rapporterats sedan 2-årsanalysen.

Vid inkluderande av klonal evolution som kriterium för progression progredierade totalt 25 patienter till accelererad fas eller blastkris efter behandling vid avbrytande (3 i gruppen nilotinib 300 mg två gånger dagligen, 5 i gruppen nilotinib 400 mg två gånger dagligen och 17 i gruppen imatinib 400 mg en gång dagligen). Beräknad frekvens patienter som var fri från progression till accelererad fas eller blastkris inkluderande klonal evolution vid 72 månader var 98,7%, 97,9 % respektive 93,2 % (HR=0,1626 och stratifierat log-rank p=0,0009 mellan nilotinib 300 mg två gånger dagligen och imatinib en gång dagligen, HR=0,2848 och stratifierat log-rank p=0,0085 mellan nilotinib 400 mg två gånger dagligen och imatinib en gång dagligen).

Totalt 55 patienter avled under behandling och under uppföljningen efter avslutad behandling (21 i gruppen nilotinib 300 mg två gånger dagligen, 11 i gruppen nilotinib 400 mg två gånger dagligen och 23 i gruppen imatinib 400 mg en gång dagligen). Tjugosex (26) av dessa 55 dödsfall var relaterade till KML (6 i gruppen nilotinib 300 mg två gånger dagligen, 4 i gruppen nilotinib 400 mg två gånger dagligen och 16 i gruppen imatinib 400 mg en gång dagligen). Beräknad frekvens patienter som levde vid 72 månader var 91,6 %, 95,8 % respektive 91,4 % (HR=0,8934 och stratifierat log-rank p=0,7085 mellan nilotinib 300 mg två gånger dagligen och imatinib, HR=0,4632 och stratifierat log-rank p=0,0314 mellan nilotinib 400 mg två gånger dagligen och imatinib). För enbart händelsen KML-relaterad död var beräknad frekvens total överlevnad vid 72 månader 97,7 %, 98,5 % respektive 93,9 % (HR=0,3694 och stratifierat log-rank p=0,0302 mellan nilotinib 300 mg två gånger dagligen och imatinib, HR=0,2433 och stratifierat log-rank p=0,0061 mellan nilotinib 400 mg två gånger dagligen och imatinib).

Kliniska studier av patienter med KML i kronisk och accelererad fas, med resistens eller intolerans mot imatinib

En öppen, okontrollerad, multicenterstudie i fas II har utförts för att utvärdera effekten av nilotinib hos vuxna patienter med KML med resistens eller intolerans mot imatinib med separata behandlingsarmar för kronisk och accelererad sjukdomsfas. Effekten baserades på de 321 patienter i kronisk fas och 137 patienter i accelererad fas som tagits in i studien. Medianduration för behandlingen var 561 dagar för patienter i kronisk fas och 264 dagar för patienter i accelererad fas (se tabell 8). Nilotinib gavs kontinuerligt (två gånger dagligen, 2 timmar efter måltid, samt utan måltid under minst en timme efter administreringen), såvida det inte fanns tecken på otillräckligt svar eller sjukdomsprogression. Dosen var 400 mg två gånger dagligen och dosupptrappning till 600 mg två gånger dagligen var tillåtet.

Tabell 8 Exponeringsduration för nilotinib

	Kronisk fas n=321	Accelererad fas n=137
Medianduration för behandling, antal dagar (25:e-75:e percentilen)	561 (196–852)	264 (115–595)

Resistens mot imatinib inkluderade misslyckat försök att uppnå komplett hematologiskt svar på behandlingen (efter 3 månader), cytogenetiskt svar (efter 6 månader) eller betydande cytogenetiskt svar (efter 12 månader), eller sjukdomsprogression efter tidigare cytogenetiskt eller hematologiskt svar. Imatinibintolerans inkluderade patienter hos vilka behandlingen med imatinib utsattes på grund av toxicitet och som inte visat betydande cytogenetiskt svar vid tiden för inträde i studien.

Totalt sett var 73 % av patienterna resistent mot imatinib, medan 27 % var intoleranta mot imatinib. Majoriteten av patienterna hade en lång sjukdomshistoria av KML, med omfattande behandlingar med andra antineoplastiska medel, inkluderande imatinib, hydroxyurea och interferon, och vissa patienter hade även misslyckat utfall av organtransplantation (tabell 9). Medianvärdet för högsta dos som tidigare getts av imatinib var 600 mg/dag. Högsta imatinibdosen som getts tidigare var ≥ 600 mg/dag hos 74 % av alla patienter; 40 % av patienterna hade fått imatinibdoser om ≥ 800 mg/dag.

Tabell 9 Karaktistika för KMLs sjukdomshistoria

	Kronisk fas (n=321)	Accelererad fas (n=137)*
Mediantid sedan diagnos, antal månader (variationsbredd)	58 (5–275)	71 (2–298)
Imatinib		
Resistens	226 (70 %)	109 (80 %)
Intolerans utan MCyR	95 (30 %)	27 (20 %)
Mediantid för behandling med imatinib, antal dagar (25:e-75:e percentilen)	975 (519–1 488)	857 (424–1 497)
Tidigare hydroxyurea	83 %	91 %
Tidigare interferon	58 %	50 %
Tidigare benmärgstransplantation	7 %	8 %

* Information om imatinib-resistens/intolerans status saknas för en patient.

Det primära effektmåttet för patienterna i kronisk fas var betydande cytogenetiskt svar (MCyR), definierat som elimination (CCyR, fullständigt cytogenetiskt svar) eller signifikant reduktion till <35 % Ph⁺-metafaser (partiellt cytogenetiskt svar) av de Ph⁺-hematopoetiska cellerna. Fullständigt hematologiskt svar (CHR) hos patienterna i kronisk fas bedömdes som ett sekundärt effektmått. Det primära effektmåttet hos patienterna i accelererad fas var bekräftat totalt hematologiskt svar (HR), definierat som antingen fullständigt hematologiskt svar, inga tecken på leukemi eller återgång till kronisk fas.

Kronisk fas

MCyR-frekvensen hos 321 patienter i kronisk fas var 51 %. De flesta som svarade på behandlingen uppnådde MCyR snabbt inom 3 månader (median 2,8 månader) efter start av behandling med nilotinib, och detta upprätthölls. Mediantiden för att uppnå CCyR var strax över 3 månader (median 3,4 månader). Av de patienter som uppnådde MCyR, svarade 77 % (95 % CI 70 % - 84 %) på behandlingen efter 24 månader. Medianduration av MCyR har ej uppnåtts. Av de patienter som uppnådde CCyR, svarade 85 % (95 % CI: 78 % - 93 %) på behandlingen efter 24 månader. Mediandurationen av CCyR har ej uppnåtts. Patienter med ett CHR vid baslinjen uppnådde MCyR snabbare (1,9 månader jämfört med 2,8 månader). Av patienterna i kronisk fas utan CHR vid baslinjen, uppnådde 70 % CHR, mediantiden till CHR var 1 månad och mediandurationen till CHR var 32,8 månader. Den förväntade totala överlevnaden av KML patienter i kronisk fas efter 24 månader var 87 %.

Accelererad fas

Bekräftad total HR-frekvens hos 137 patienter i accelererad fas var 50 %. De flesta som svarade på behandlingen uppnådde HR tidigt med nilotinib (median 1 månad), och detta har varit bestående (mediandurationen av bekräftad HR var 24,2 månader). Av de patienter som uppnådde HR, svarade 53 % (95 % CI: 39 % - 67 %) på behandlingen efter 24 månader. MCyR-frekvensen var 30 % med en mediantid till svar om 2,8 månader. Av de patienter som uppnådde HR, svarade 63 % (95 % CI: 45 % - 80 %) på behandlingen efter 24 månader. Mediandurationen av MCyR var 32,7 månader. Den förväntade totala överlevnaden av KML patienter i accelererad fas efter 24 månader var 70 %.

Svarsfrekvenserna för de två behandlingsarmarna framgår av tabell 10.

Tabell 10 Svar hos KML-patienter

(Bästa svarsfrekvens)	Kronisk fas			Accelererad fas		
	Intolerans (n=95)	Resistens (n=226)	Totalt (n=321)	Intolerans (n=27)	Resistens (n=109)	Totalt* (n=137)
Hematologiskt svar (%)						
Totalt (95 % CI)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Fullständigt NEL	87 (74-94)	65 (56-72)	70 ¹ (63-76)	37	28	30
Återgång till kronisk fas	-	-	-	7	10	9
	-	-	-	4	13	11
Cytogenetiskt svar (%)						
Betydande (95 % CI)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Fullständigt	41	35	37	22	19	20
Partiellt	16	14	15	11	10	10

NEL = inga tecken på leukemi/märg-svar

¹ 114 patienter i kronisk fas hade CHR vid baslinjen och kunde därför inte bedömas vad gäller fullständigt hematologiskt svar.

*Information om imatinib resistens/intolerans status saknas för en patient.

Effektdata för patienter med KML i blastkris är ännu inte tillgängliga. Separata behandlingsarmar var också inkluderade i fas II-studien för att undersöka nilotinib på en grupp patienter i kronisk och accelererad fas, som tidigare fått omfattande behandlingar med ett flertal läkemedel, inkluderande tyrosinkinashämmare, i kombination med imatinib. Av dessa patienter var 30/36 (83 %) behandlingsresistenta, ej intoleranta. Hos 22 patienter i kronisk fas, som utvärderats vad avser effekt, medförde nilotinib en MCyR-frekvens om 32 % och en CHR-frekvens om 50 %. Hos 11 patienter i accelererad fas som utvärderats vad avser effekt medförde behandlingen en total HR-frekvens om 36 %.

Efter sviktande behandling med imatinib noterades 24 olika BCR-ABL-mutationer hos 42 % av patienterna i kronisk fas och hos 54 % av patienterna i accelererad fas av KML, som utvärderats vad gäller mutationer. Nilotinib visades vara effektivt hos patienter som hade en mångfald av BCR-ABL-mutationer, förknippade med imatinibresistens, utom T315I.

Utsättande av behandling hos vuxna patienter med Ph+ KML i kronisk fas som har behandlats med nilotinib som förstahandsbehandling och uppnått ett varaktigt djupt molekylärt svar

I en öppen, enarmad studie inkluderades 215 vuxna patienter med Ph+ KML i kronisk fas som behandlats med nilotinib i första linjen under ≥ 2 år och som uppnått MR^{4.5} mätt med MolecularMD MRDx BCR-ABL test. Patienterna fick fortsätta behandlingen med nilotinib under ytterligare 52 veckor (nilotinib konsolideringsfas). Av de 215 patienterna gick 190 (88,4 %) in i TFR-fasen efter att

de uppnått ett varaktigt djupt molekylärt svar under konsolideringsfasen, definierat av följande kriterier:

- de 4 sista kvartalsmätningarna (tagna var 12:e vecka) var minst MR^{4.0} (BCR-ABL/ABL ≤0,01 % IS), och bibehölls under ett år
- den sista mätningen var MR^{4.5} (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS)
- inte mer än två mätningar med utfall mellan MR^{4.0} och MR^{4.5} (0,0032 % IS <BCR-ABL/ABL ≤0,01 % IS).

Det primära effektmåttet var andelen patienter i MMR 48 veckor efter att den behandlingsfria fasen startat (patienter som behövt återuppta behandlingen ansågs vara non-responders).

Tabell 11 Behandlingsfri remission efter nilotinib som första linjens behandling

Patienter som gick in i TFR fasen	190	
veckor efter start av TFR fasen	48 veckor	264 veckor
Patienter kvar i MMR eller bättre	98 (51,6 %, [95 % KI: 44,2; 58,9])	79 ^[2] (41,6 %, 95 % KI: 34,5; 48,9)
Patienter som avbröt TFR fasen	93 ^[1]	109
på grund av förlust av MMR	88 (46,3 %)	94 (49,5 %)
av andra skäl	5	15
Patienter som återstartat behandling efter förlust av MMR	86	91
återfått MMR	85 (98,8 %)	90 (98,9 %)
återfått MR ^{4.5}	76 (88,4%)	84 (92,3 %)

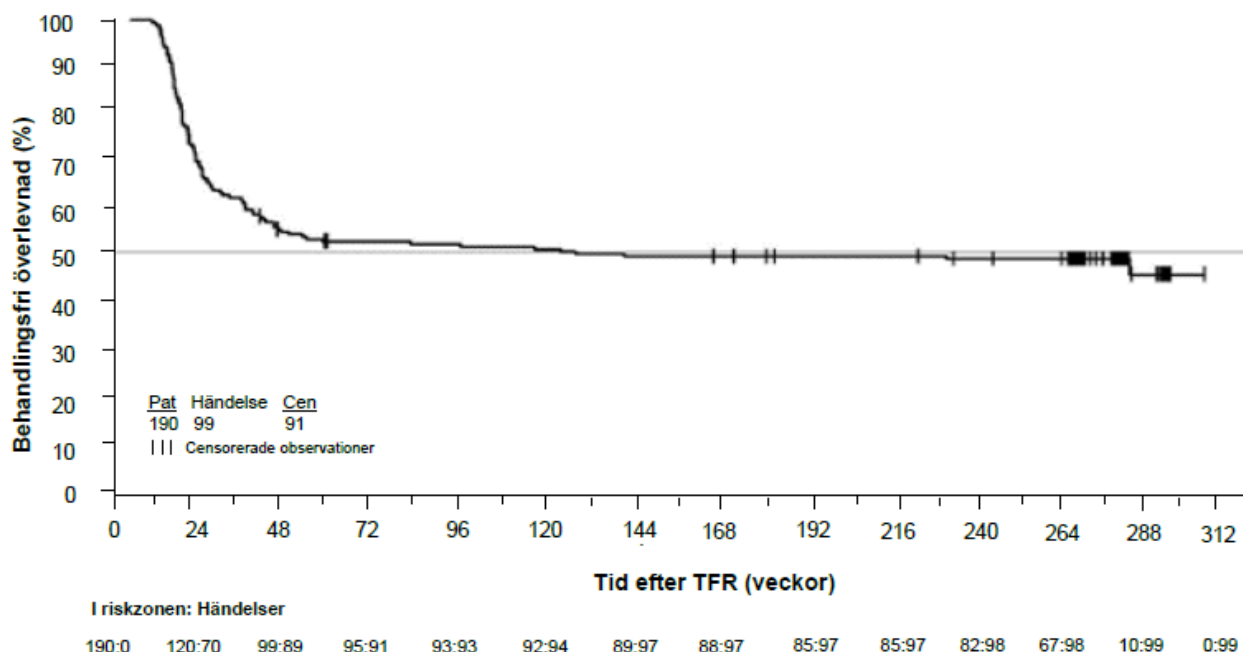
[1] En patient förlorade inte MMR vid vecka 48 men avbröt TFR fasen.

[2] För 2 patienter var PCR-bedömning inte tillgänglig vid vecka 264 varför deras svar inte beaktades i analysen med brytdatum för data vecka 264.

Tiden vid vilken 50 % av de patienter som återstartade behandling återfick MMR och MR^{4.5} var 7 respektive 12,9 veckor. Den kumulativa andelen som återfick MMR vid 24 veckor efter återinsatt behandling var 97,8 % (89/91 patienter) och andelen som återfick MR^{4.5} vid 48 veckor var 91,2 % (83/91 patienter).

Kaplan Meier beräkning av median behandlingsfri överlevnad (treatment free survival, TFS) var 120,1 veckor (95 % KI: 36,9; ej uppskattningsbar (not-estimable [NE])) (figur 4); 91 av 190 patienter (47,9 %) hade inte en TFS händelse.

Figur 4 Kaplan-Meier kurva för behandlingsfri överlevnad efter start av TFR (full analysis set)



Utsättande av behandling hos vuxna patienter med KML i kronisk fas som har uppnått ett varaktigt djupt molekyllärt svar under behandling med nilotinib efter tidigare behandling med imatinib

I en öppen, enarmad studie inkluderades 163 vuxna patienter med Ph+ KML i kronisk fas som behandlats med tyrosinkinashämmare (TKI) i ≥ 3 år (imatinib som första behandling i mer än 4 veckor, utan dokumenterad MR^{4,5} på imatinib vid tidpunkten för byte till nilotinib, sedan behandling med nilotinib i minst två år) och som uppnått MR^{4,5} under behandling med nilotinib mätt med MolecularMD MRDx BCR-ABL test. Patienterna fick fortsätta behandling med nilotinib under ytterligare 52 veckor (nilotinib konsolideringsfas). Av 163 patienter gick 126 in i den behandlingsfria fasen efter att de uppnått ett varaktigt djupt molekyllärt svar under konsolideringsfasen, definierat av följande kriterie:

- De sista 4 kvartalsmätningarna under ett år (tagna var 12:e vecka) visade ingen konstaterad förlust av MR^{4,5} (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS).

Det primära effektmåttet var andelen patienter utan bekräftad förlust av MR^{4,0} eller MMR inom 48 veckor efter avslutad behandling.

Tabell 12 Behandlingsfri remission efter behandling med nilotinib följt av tidigare behandling med imatinib

Patienter som gick in i TFR fasen	126	
	48 veckor	264 veckor
Patienter kvar i MMR, ingen bekräftad förlust av MR ^{4,0} och ingen återstart av behandling med nilotinib	73 (57,9 %, [95 % KI: 48,8; 66,7])	54 (42,9 % [54/126, 95 % KI: 34,1; 52,0])
Patienter som avbröt TFR fasen	53	74 ^[1]
på grund av bekräftad förlust av MR ^{4,0} eller förlust av MMR	53 (42,1 %)	61 (82,4 %)
av andra skäl	0	13

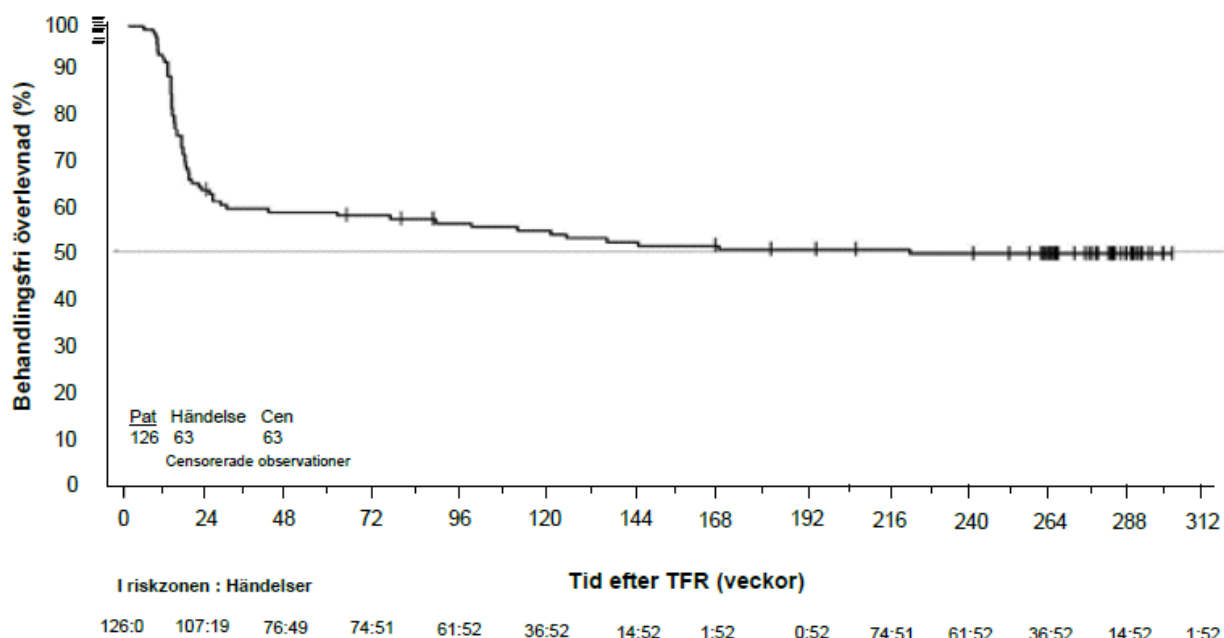
Patienter som återstartat behandling efter förlust av MMR eller bekräftad förlust av MR4,0	51	59
återfått MR ^{4,0}	48 (94,1 %)	56 (94,9 %)
återfått MR ^{4,5}	47 (92,2 %)	54 (91,5 %)

[1] två patienter hade MMR (PCR bedömt) vid 264 veckor men avbröt senare och hade ingen ytterligare PCR bedömning.

Kaplan-Meier beräkning av mediantiden på behandling med nilotinib för att återfå MR^{4,0} och MR^{4,5} var 11,1 veckor (95 % KI: 8,1; 12,1) respektive 13,1 veckor (95 % KI: 12,0; 15,9). Den kumulativa andelen som återfick MR4 och MR4,5 vid 48 veckor efter återinsatt behandling var 94,9 % (56/59 patienter) respektive 91,5 % (54/59 patienter).

Kaplan-Meier beräkning av median TFS är 224 veckor (95 % KI: 39,9; ej uppskattningsbart) (figur 5); 63 av 126 patienter (50,0 %) hade inte en TFS händelse.

Figur 5 Kaplan-Meier kurva över behandlingsfri överlevnad efter start av TFR (full analysis set)



Pediatrik population

I den pediatrika huvudstudien som genomfördes med nilotinib fick totalt 58 patienter från 2 till <18 år (25 patienter med nydiagnostiserad Ph+ KML i kronisk fas och 33 patienter med imatinib/dasatinibresistent eller imatinib intolerant Ph+ KML i kronisk fas) behandling med nilotinib i dosen 230 mg/m² två gånger dagligen, avrundat till närmsta 50 mg dos (till en maximal singeldos på 400 mg). Viktiga studiedata sammanfattas i tabell 13.

Tabell 13 Sammanfattning av data från den pediatrika huvudstudien med nilotinib

	Nydiagnostiserad Ph+ KML-Kronisk fas (n=25)	Resistent eller intolerant Ph+ KML-Kronisk fas (n=33)
Mediantid på behandling, antal månader, (intervall)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)

Faktisk dosintensitet i median (intervall) (mg/m ² /dag)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Relativ dosintensitet (%) jämfört med den planerade dosen om 230 mg/m ² två gånger dagligen Median (intervall) Antal patienter med >90%	82,0 (32–102) 12 (48,0 %)	95,0 (43–107) 19 (57,6 %)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1 % IS) vid 12 cykler, (95 % KI)	60 %, (38,7; 78,9)	48,5 %, (30,8; 66,5)
MMR vid cykel 12, (95 % KI)	64,0 %, (42,5; 82,0)	57,6 %, (39,2; 74,5)
MMR vid cykel 66, (95 % KI)	76,0 %, (54,9; 90,6)	60,6 %, (42,1; 77,1)
Mediantid till MMR, antal månader (95 % KI)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Antal patienter (%) som uppnådde MR4,0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01 % IS) vid cykel 66	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)
Antal patienter (%) som uppnådde MR ^{4.5} (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS) vid cykel 66	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Bekräftad förlust av MMR hos patienter som uppnådde MMR	3 av 19	Ingen av 20
Mutation som tillkommit under behandling	Ingen	Ingen
Sjukdomsprogression under behandling	1 patient matchade tillfälligt den tekniska definitionen för progression till AP/BC *	1 patient progredierade till AP/BC efter 10,1 månader på behandling
Total överlevnad Antal händelser Dödsfall under behandling Dödsfall under uppföljning för överlevnad	0 3 (12%) Ej uppskattningsbart	0 1 (3%) Ej uppskattningsbart

* en patient matchade tillfälligt den tekniska definitionen för progression till AP/BC (på grund av ökat basofilantal) en månad efter starten av nilotinib (med ett tillfälligt behandlingsavbrott på 13 dagar under den första cykeln). Patienten stannade i studien, återgick till CP och var i CHR och CCyR vid 6 cykler av nilotinib behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximala koncentrationer av nilotinib uppnås 3 timmar efter peroral administrering. Nilotinibs absorption efter peroral administrering var cirka 30 %. Den absoluta biotillgängligheten för nilotinib har inte fastställts. Vid jämförelse med en oral dryckeslösning (pH 1,2 till 1,3), så är den relativa biotillgängligheten för nilotinib kapsel ungefär 50 %. Hos friska frivilliga ökar nilotinibs C_{max} och AUC i serum med 112 % respektive 82 %, då nilotinib ges tillsammans med måltid, jämfört med vid fasta. Administrering av nilotinib 30 minuter eller 2 timmar efter måltid ökade nilotinibs biotillgänglighet med 29 % respektive 15 % (se avsnitten 4.2, 4.4 och 4.5).

Absorptionen av nilotinib (relativ biotillgänglighet) kan reduceras med ca 48 % och 22 % hos patienter med total gastrektomi respektive partiell gastrektomi.

Distribution

Nilotinibs-blod-plasma-kvot är 0,71. Baserat på *in vitro*-studier är plasmaproteinbindningen cirka 98 %.

Metabolism

De främsta metaboliseringsvägarna som identifierats hos friska försökspersoner är oxidering och hydroxylering. Nilotinib är den största cirkulerande komponenten i serum. Ingen av metaboliterna bidrar signifikant till nilotinibs farmakologiska aktivitet. Nilotinib metaboliseras primärt av CYP3A4, med eventuellt mindre bidrag från CYP2C8.

Eliminering

Efter en engångsdos av radioaktivt märkt nilotinib till friska försökspersoner eliminerades mer än 90 % av dosen inom 7 dagar, huvudsakligen i feces (94 % av dosen). Omärkt nilotinib svarade för 69 % av dosen.

Apparent eliminationshalveringstid, som faststälts från farmakokinetiken vid multipla doser som doserats en gång dagligen var cirka 17 timmar. De interindividuella variationerna hos nilotinibs farmakokinetik var måttliga till höga.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen för nilotinib vid steady state var dosberoende, med mindre än dosproportionerliga öknningar av den systemiska exponeringen vid högre dosnivåer än 400 mg, givet en gång dagligen. Daglig systemisk exponering för nilotinib med 400 mg två gånger dagligen vid steady state var 35 % högre än med 800 mg en gång dagligen. Systemisk exponering (AUC) av nilotinib vid steady state vid en dosnivå om 400 mg två gånger dagligen var cirka 13,4 % högre än vid en dosnivå om 300 mg två gånger dagligen. De genomsnittliga dal- och maxkoncentrationerna av nilotinib över 12 månader var cirka 15,7 % och 14,8 % högre efter 400 mg två gånger dagligen, jämfört med 300 mg två gånger dagligen. Exponeringen för nilotinib ökade inte relevant när dosen ökades från 400 mg två gånger dagligen till 600 mg två gånger dagligen.

Steady state uppnåddes i huvudsak efter 8 dagar. Vid dosering en gång dagligen sågs en 2-faldig ökning av serumexponeringen för nilotinib mellan den första dosen och steady state. Vid dosering två gånger dagligen var ökningen 3,8-faldig.

För patienter med sväljsvårigheter, inklusive pediatrika patienter som inte kan svälja de hårda kapslarna, **ska andra läkemedel som innehåller nilotinib användas** istället för Nilotinib Stada.

Pediatrik population

Efter administrering av nilotinib till pediatrika patienter vid dosen 230 mg/m² två gånger dagligen, avrundat till närmsta 50 mg dos (upp till en maximal singeldos om 400 mg) visades steady-state exponering och clearance för nilotinib vara likartade (inom 2-faldig) som för vuxna patienter som behandlats med 400 mg två gånger dagligen. Den farmakokinetiska exponeringen av nilotinib efter en eller flera doser visade sig vara jämförbar mellan pediatrika patienter från 2 år till <10 år och från ≥10 år till <18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nilotinib har utvärderats i studier av säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, reproduktionstoxicitet, fototoxicitet och karcinogenicitet (råttor och möss).

Farmakologiska säkerhetsstudier

Nilotinib påverkade inte det centrala nervsystemet eller andningsfunktionen. Kardiella säkerhetsstudier *in vitro* har visat prekliniska tecken på QT-förlängning, baserat på blockad av hERG-strömmarna och förlängning av aktionspotentialens duration i isolerade kaninhjärtan, på grund av nilotinib. Ingen effekt sågs vid EKG-mätningar på hund eller apa, som fick behandling i upp till 39 veckor, eller i en särskild telemetristudie på hund.

Toxicitetsstudier vid upprepad dosering

I toxicitetsstudier vid upprepad dosering på hund i upp till 4 veckor och på cynomolgusapa i upp till 9 månader visades att levern var främsta målorganet för toxicitet på grund av nilotinib. Förändringarna inkluderade ökning av alaninaminotransferas- och alkaliskt fosfatasaktiviteten samt histopatologiska fynd (huvudsakligen sinusoidalcell- eller Kupffer-cellhyperplasi/hypertrofi, gallvägshyperplasi och periportal fibros). I allmänhet var förändringarna i den kliniska kemien helt reversibla efter en 4-veckors återhämningsperiod, och de histologiska förändringarna visade partiell reversibilitet. Exponeringar för de lägsta dosnivåerna, då levereffekterna sågs, var lägre än exponeringen hos människa vid en dos om 800 mg/dag. Endast mindre leverförändringar sågs hos mus eller råtta som behandlades i upp till 26 veckor. Huvudsakligen reversibla ökningarna i kolesterolnivåerna sågs hos råtta, hund och apa.

Genotoxicitetsstudier

Genotoxicitetsstudier på bakteriesystem *in vitro* och på mammaliesystem *in vitro* och *in vivo*, med och utan metabolisk aktivering, visade inga tecken på mutagen potential hos nilotinib.

Karcinogenicitetsstudier

I den 2-åriga karcinogenicitetsstudien på råtta var målorganet för icke-neoplastiska förändringar livmodern (dilatation, vaskulär utvidgning, endotelcellshyperplasi, inflammation och/eller epitelhyperplasi). Det fanns inga tecken på karcinogenicitet vid administrering av nilotinib 5, 15 och 40 mg/kg/dag. Exponering (i form av AUC) vid den högsta dosnivån motsvarade ungefär 2 till 3 gånger daglig human steady state exponering (baserat på AUC) för nilotinib vid dosen 800 mg/dag.

I 26-veckors Tg.rasH2 karcinogenicitetsstudien på mus, i vilken nilotinib administrerades i doser om 30, 100 och 300 mg/kg/dag upptäcktes hudpapillom/karcinom vid 300 mg/kg motsvarande cirka 30 till 40 gånger (baserat på AUC) den humana exponeringen av den högsta godkända dosen om 800 mg/dag (administrerat som 400 mg två gånger dagligen). No-Observed-Effect-Level för neoplastiska hudförändringar var 100 mg/kg/dag vilket motsvarar cirka 10 till 20 gånger den humana exponeringen av den högsta godkända dosen om 800 mg/dag (givet som 400 mg två gånger dagligen). De huvudsakliga målorganen för icke-neoplastiska förändringar var huden (epidermal hyperplasi), växande tänder (degeneration/atrofi av emaljorganet i övre framtänderna och inflammation i tandköttet/odontogena epitel i framtänderna) och tymus (ökad incidens och/eller svårighetsgrad av minskat antal lymfocyter).

Reproduktionstoxicitet och fertilitetsstudier

Nilotinib inducerade inte teratogenicitet, men visade embryo- och fostertoxicitet vid doser som också visade maternell toxicitet. Ökad förlust efter implantation observerades i såväl fertilitetsstudien, som inkluderade behandling av både hon- och handjur, som embryotoxicitetsstudien, som inkluderade behandling av handjur. Embryodödighet och fostereffekter (huvudsakligen minskad fostervikt, för tidig sammanväxning av ansiktsbenen (sammansmält maxilla/zygomatikus) visceral och skeletala variationer) hos råtta samt ökad resorption av foster och skeletala variationer hos kanin har setts i embryotoxicitetsstudier. Vid en studie på pre- och postnatal utveckling hos råtta orsakade exponering för nilotinib till mödrarna minskad födelsevikt med tillhörande förändringar i fysiska utvecklingsparametrar samt även minskad parning och fertilitet hos avkomman. Exponeringen för

nilotinib hos hondjur vid NOAEL (nivån för ingen observerad toxisk effekt) var i allmänhet mindre eller likvärdig den hos människa vid 800 mg/dag.

Inga effekter noterades på spermieantal/motilitet eller på fertilitet hos han- och honråttor upp till högsta testade dos, ungefär 5 gånger den rekommenderade dosen hos människa.

Juvenila djurstudier

I en juvenil utvecklingsstudie gavs nilotinib via oral sondmatning till unga råttor från den första veckan post partum upp till unga vuxna (dag 70 post partum) i doser om 2, 6 och 20 mg/kg/dag. Förutom standardparametrarna för studien utvärderades de utvecklingsmässiga milstolparna, CNS-effekter, parning och fertilitet. Baserat på en minskning av kroppsvikten hos båda könen samt en fördröjd preputial separering hos handjur (vilket kan associeras med viktnedgången), ansågs NOEL-nivån hos unga råttor vara 6 mg/kg/dag. De unga djuren utvecklade ingen ökad känslighet mot nilotinib, jämfört med vuxna djur. Toxicitetsprofilen hos unga råttor var också jämförbar med den som sågs hos vuxna råttor.

Fototoxicitetsstudier

Nilotinib visades kunna absorbera ljuset inom UV-B- och UV-A-området och distribueras in i huden. Fototoxisk potential har påvisats *in vitro*, men inga effekter *in vivo*. Risken för fotosensibilisering hos patienter på grund av nilotinib anses därför mycket låg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Nilotinib Stada 50 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat
Krospovidon Typ A (E1202)
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal

Hypromellos (E464)
Karragenan (E407)
Kaliumklorid (E508)
Erytrosin (E127)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Renat vatten

Trycksvärta, svart

Shellack (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroxid (E525)
Svart järnoxid (E172)

Nilotinib Stada 150 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat
Krospovidon Typ A (E1202)
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal

Hypromellos (E464)
Karragenan (E407)
Kaliumklorid (E508)
Erytrosin (E127)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Renat vatten

Trycksvärta, svart

Shellack (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroxid (E525)
Svart järnoxid (E172)

Nilotinib Stada 200 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat
Krospovidon Typ A (E1202)
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal

Hypromellos (E464)
Karragenan (E407)
Kaliumklorid (E508)
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Renat vatten

Trycksvärta, svart

Shellack (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroxid (E525)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Endast för styrkan 50 mg förpackade i aluminium-PVC/PE/PVdC-blistor:
Förvaras vid högst 30 °C.

För styrkorna 150, 200 mg förpackade i aluminium-PVC/PE/PVdC-bli­ster:
och

För styrkorna 50, 150, 200 mg förpackade i aluminium-OPA/Al/PVC-bli­ster:
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Nilotinib Stada tillhandahålls i följande förpackningsstorlekar:

Nilotinib Stada 50 mg hårda kapslar

Förpackningar innehållande 40 hårda kapslar och multiförpackningar innehållande 120 (3 förpackningar med 40) hårda kapslar i PVC/PE/PVdC//Al blister eller OPA/Al/PVC//Al blister. Förpackningar innehållande 40 × 1 hårda kapslar och multiförpackningar innehållande 120 × 1 (3 förpackningar med 40 × 1) hårda kapslar i PVC/PE/PVdC//Al eller OPA/Al/PVC//Al perforerade endosblister.

Nilotinib Stada 150 mg hårda kapslar

Förpackningar innehållande 28, 40 hårda kapslar och multiförpackningar innehållande 112 (4 förpackningar om 28), 120 (3 förpackningar om 40) och 392 (14 förpackningar med 28) hårda kapslar i PVC/PE/PVdC//Al eller OPA/Al/PVC//Al blister. Förpackningar innehållande 28 × 1, 40 × 1 hårda kapslar och multiförpackningar innehållande 112 × 1 (4 förpackningar om 28 × 1), 120 × 1 (3 förpackningar om 40 × 1) och 392 × 1 (14 förpackningar med 28 × 1) hårda kapslar i PVC/PE/PVdC//Al eller OPA/Al/PVC//Al perforerade endosblister.

Nilotinib Stada 200 mg hårda kapslar

Förpackningar innehållande 28, 40 hårda kapslar och multiförpackningar innehållande 112 (4 förpackningar om 28), 120 (3 förpackningar om 40) och 392 (14 förpackningar om 28) hårda kapslar i PVC/PE/PVdC//Al eller OPA/Al/PVC//Al blister. Förpackningar innehållande 28 × 1, 40 × 1 hårda kapslar och multiförpackningar innehållande 112 × 1 (4 förpackningar om 28 × 1), 120 × 1 (3 förpackningar om 40 × 1) och 392 × 1 (14 förpackningar med 28 × 1) hårda kapslar i PVC/PE/PVdC//Al eller OPA/Al/PVC//Al perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg: 42536
150 mg: 42537
200 mg: 42538

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.7.2024