

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nilotinib Viatris 50 mg harde kapsler
Nilotinib Viatris 150 mg harde kapsler
Nilotinib Viatris 200 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nilotinib Viatris 50 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder nilotinibhydrokloriddihydrat som tilsvarer 50 mg nilotinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 35 mg laktose.

Nilotinib Viatris 150 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder nilotinibhydrokloriddihydrat som tilsvarer 150 mg nilotinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 104 mg laktose.

Nilotinib Viatris 200 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder nilotinibhydrokloriddihydrat som tilsvarer 200 mg nilotinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 139 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel).

Nilotinib Viatris 50 mg harde kapsler

Hvitt til gulaktig pulver i ugjennomsiktige harde HPMC-kapsler med rød topp og lysegul bunn, størrelse 4 (lengde ca. 14,4 mm) med svart horisontalt trykk ”50 mg” på bunnen.

Nilotinib Viatris 150 mg harde kapsler

Hvitt til gulaktig pulver i røde, ugjennomsiktige harde HPMC-kapsler, størrelse 1 (lengde ca. 19,3 mm) med svart horisontalt trykk ”150 mg” på bunnen.

Nilotinib Viatris 200 mg harde kapsler

Hvitt til gulaktig pulver i lysegule, ugjennomsiktige harde HPMC-kapsler, størrelse 0 (lengde ca. 21,4 mm) med svart horisontalt trykk ”200 mg” på bunnen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nilotinib Viatris er indisert ved behandling av:

- voksne og pediatriske pasienter med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase.
- voksne pasienter med Philadelphiakromosom-positiv KML i kronisk og akselerert fase med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkludert imatinib. Effektdata hos pasienter med KML i blastkrise foreligger ikke.
- pediatriske pasienter med Philadelphiakromosom-positiv KML i kronisk fase med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkludert imatinib.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med KML.

Dosering

Behandling bør fortsette så lenge klinisk nytte er vist eller inntil uakseptabel toksisitet.

Dersom en dose glemmes, skal ikke pasienten ta en ekstra dose, men ta den neste dosen på vanlig måte som forskrevet.

Dosering for Philadelphiakromosom-positiv KML hos voksne pasienter

Anbefalt dose er:

- 300 mg to ganger daglig til pasienter nylig diagnostisert med KML i kronisk fase.
- 400 mg to ganger daglig til pasienter med kronisk eller akselerert fase KML med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling.

Dosering for Philadelphiakromosom-positiv KML hos pediatriske pasienter

Dosering hos pediatriske pasienter er tilpasset den enkelte og er basert på kroppsoverflate (mg/m²). Anbefalt dose av nilotinib er 230 mg/m² to ganger daglig, avrundet til nærmeste 50 mg dose (til en maksimal enkeltdose på 400 mg) (se tabell 1). Ulike styrker av Nilotinib Viatris harde kapsler kan kombineres for å oppnå ønsket dose.

Det er ingen erfaring med behandling av pediatriske pasienter under 2 år. Det er ingen data hos nylig diagnostiserte pediatriske pasienter under 10 år og begrenset data hos imatinibresistente eller intolerante pediatriske pasienter under 6 år.

Tabell 1 Pediatrisk doseringsregime for nilotinib 230 mg/m² to ganger daglig

Kroppsoverflate (BSA)	Dose i mg (to ganger daglig)
Inntil 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥ 1,64 m ²	400 mg

Voksne Philadelphiakromosom-positive KML-pasienter i kronisk fase som har fått nilotinib som førstelinjebehandling og som har oppnådd vedvarende dyp molekylær respons (MR4.5)

Hos voksne Philadelphiakromosom-positive (Ph⁺) KML-pasienter i kronisk fase, som er behandlet med 300 mg nilotinib to ganger daglig i minimum 3 år, kan seponering av behandling vurderes ved vedvarende dyp molekylær respons i minst ett år umiddelbart før seponering. Seponering av behandling med nilotinib bør initieres av lege med erfaring i behandling av pasienter med KML (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pasienter som seponerer behandling med nilotinib skal overvåkes månedlig i ett år med tanke på BCR-ABL-transkriptnivåer og fullstendig blodtelling med differensialtelling, hver 6. uke det andre året og deretter hver 12. uke. Monitorering av BCR-ABL-transkriptnivåer skal utføres med en kvantitativ diagnostisk test validert for måling av molekylære responsnivåer med International Scale (IS) med en sensitivitet på minst MR4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$).

Hos pasienter som mister MR4 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}$) men ikke MMR ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ IS}$) i løpet av den behandlingsfrie fasen, skal BCR-ABL-transkriptnivåene overvåkes hver andre uke til de går tilbake til mellom MR4 og MR4.5. Hos pasienter hvor BCR-ABL-nivåene forblir mellom MMR og MR4 ved minst 4 påfølgende målinger, kan man gå tilbake til den opprinnelige monitoreringsplanen.

Ved tap av MMR må pasienten gjenoppta behandling innen 4 uker etter tilbakefall. Behandling med nilotinib skal startes på nytt med 300 mg to ganger daglig, eller med en redusert dose på 400 mg én gang daglig dersom pasienten hadde redusert dosen før behandlingen ble seponert. Pasienter som gjenopptar behandling med nilotinib skal overvåkes månedlig med tanke på BCR-ABL-transkriptnivåer inntil MMR oppnås på nytt, og deretter hver 12. uke (se pkt. 4.4).

Voksne Philadelphiakromosom-positive KML-pasienter i kronisk fase, som har oppnådd vedvarende dyp molekylær respons (MR4.5) med nilotinib etter tidligere behandling med imatinib

Hos voksne Philadelphiakromosom-positive (Ph⁺) KML-pasienter i kronisk fase, som er behandlet med nilotinib i minimum 3 år, kan seponering av behandling vurderes ved vedvarende dyp molekylær respons i minst ett år umiddelbart før seponering. Seponering av behandling med nilotinib bør initieres av lege med erfaring i behandling av pasienter med KML (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pasienter som seponerer behandling med nilotinib skal overvåkes månedlig i ett år med tanke på BCR-ABL-transkriptnivåer og fullstendig blodtelling med differensialtelling, hver 6. uke det andre året og deretter hver 12. uke. Monitorering av BCR-ABL-transkriptnivåer skal utføres med en kvantitativ diagnostisk test validert for måling av molekylære responsnivåer med International Scale (IS) med en sensitivitet på minst MR4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$).

Pasienter med bekreftet tap av MR4 ($\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}$) i løpet av den behandlingsfrie fasen (to påfølgende målinger adskilt med minst 4 uker som viser tap av MR4) eller tap av MMR ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ IS}$) skal gjenoppta behandling innen 4 uker etter tilbakefall. Behandling med nilotinib skal startes på nytt med enten 300 mg eller 400 mg to ganger daglig. Pasienter som gjenopptar behandling med nilotinib skal overvåkes månedlig med tanke på BCR-ABL-transkriptnivåer inntil tidligere MMR eller MR4-nivå oppnås på nytt, og deretter hver 12. uke (se pkt. 4.4).

Dosejusteringer eller modifikasjoner

Nilotinib kan måtte stoppes midlertidig og/eller dosen reduseres på grunn av hematologisk toksisitet (nøytropeni, trombocytopeni) som ikke er relatert til den underliggende leukemien (se tabell 2).

Tabell 2 Dosejusteringer ved nøytropeni og trombocytopeni

Voksne pasienter med nylig diagnostisert KML i kronisk fase ved 300 mg to ganger daglig og imatinibresistent eller intolerant KML i kronisk fase ved 400 mg to ganger daglig	ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter < $50 \times 10^9/l$	1. Behandling med nilotinib må avbrytes og blodverdier kontrolleres. 2. Behandling må gjenopptas innen 2 uker med tidligere dose dersom ANC > $1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter > $50 \times 10^9/l$. 3. Dersom blodverdiene forblir lave kan en dosereduksjon til 400 mg én gang daglig være nødvendig.
Voksne pasienter med imatinibresistent eller intolerant KML i akselerert fase ved 400 mg to ganger daglig	ANC* < $0,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter < $1 \times 10^9/l$	1. Behandling med nilotinib må avbrytes og blodverdier kontrolleres. 2. Behandling må gjenopptas innen 2 uker med tidligere dose dersom ANC > $1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter > $20 \times 10^9/l$. 3. Dersom blodverdiene forblir lave kan en dosereduksjon til 400 mg én gang daglig være nødvendig.
Pediatiske pasienter med nylig diagnostisert KML i kronisk fase ved 230 mg/m ² to ganger daglig og imatinibresistent eller intolerant KML i kronisk fase ved 230 mg/m ² to ganger daglig	ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter < $50 \times 10^9/l$	1. Behandling med nilotinib må avbrytes og blodverdier kontrolleres. 2. Behandling må gjenopptas innen 2 uker med tidligere dose hvis ANC > $1,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter > $75 \times 10^9/l$. 3. Dersom blodverdiene forblir lave kan en dosereduksjon til 230 mg/m² én gang daglig være nødvendig. 4. Hvis hendelser oppstår etter dosereduksjon, vurder seponering av behandling.

*ANC = absolutt nøytrofilantall (absolute neutrophil count)

Behandlingen skal avbrytes dersom det oppstår en moderat eller alvorlig ikke-hematologisk toksisitet av klinisk betydning, og pasientene skal følges opp og behandles i henhold til dette. Hvis tidligere dose var 300 mg to ganger daglig hos voksne pasienter med nylig diagnostisert KML i kronisk fase, eller 400 mg to ganger daglig hos voksne pasienter med imatinibresistent eller intolerant KML i kronisk eller akselerert fase, eller 230 mg/m² to ganger daglig hos pediatiske pasienter, kan behandlingen gjenopptas med 400 mg én gang daglig hos voksne pasienter og med 230 mg/m² én gang daglig hos pediatiske pasienter når toksisiteten har gått over. Hvis tidligere dose var 400 mg én gang daglig hos voksne pasienter eller 230 mg/m² én gang daglig hos pediatiske pasienter skal behandlingen seponeres. Doseøkning til startdosen på 300 mg to ganger daglig hos voksne pasienter med nylig diagnostisert KML i kronisk fase, eller til 400 mg to ganger daglig hos voksne pasienter med imatinibresistent eller intolerant KML i kronisk eller akselerert fase, eller til 230 mg/m² to ganger daglig hos pediatiske pasienter bør vurderes dersom det er klinisk hensiktsmessig.

Forhøyet serumlipase: For grad 3-4 økninger i serumlipase bør dosen hos voksne pasienter reduseres til 400 mg én gang daglig eller behandlingen bør avbrytes. Hos pediatiske pasienter må behandlingen avbrytes inntil hendelsen går tilbake til grad ≤ 1. Deretter, hvis tidligere dose var 230 mg/m² to ganger daglig, kan behandlingen startes opp igjen med 230 mg/m² én gang daglig. Hvis tidligere dose var 230 mg/m² én gang daglig bør behandlingen seponeres. Serumlipase bør måles månedlig eller når klinisk indisert (se pkt. 4.4).

Forhøyet bilirubin og levertransaminaser: For grad 3-4 økning av bilirubin og levertransaminaser hos voksne pasienter bør dosen reduseres til 400 mg én gang daglig eller behandlingen bør seponeres. For grad ≥ 2 forhøyet bilirubin eller grad ≥ 3 forhøyet levertransaminaser hos pediatriske pasienter må behandlingen avbrytes inntil nivåene går tilbake til grad ≤ 1 . Deretter, hvis tidligere dose var 230 mg/m² to ganger daglig, kan dosen startes opp igjen med 230 mg/m² én gang daglig. Hvis tidligere dose var 230 mg/m² én gang daglig, og bedring til grad ≤ 1 tar lengre enn 28 dager, bør behandlingen seponeres. Bilirubin og levertransaminaser bør måles månedlig eller når klinisk indisert.

Spesielle populasjoner

Eldre

Tilnærmet 12 % av individene i fase III-studien med pasienter nylig diagnostisert med KML i kronisk fase og tilnærmet 30 % av individene i fase II-studien med pasienter med imatinibresistent eller intolerant KML i kronisk og akselerert fase var 65 år eller eldre. Ingen store forskjeller ble observert vedrørende sikkerhet og effekt hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med voksne fra 18 til 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført kliniske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Siden nilotinib og dens metabolitter ikke skilles ut via nyrene, er det ikke forventet en reduksjon i total clearance hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon har en beskjeden effekt på farmakokinetikken til nilotinib. Dosejustering er ikke ansett som nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør imidlertid behandles med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Hjerteproblemer

Pasienter med ukontrollert eller signifikant hjertesykdom, (f.eks. nylig gjennomgått hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi), ble ekskludert fra kliniske studier. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med relevante hjertesykdommer (se pkt. 4.4).

Økte totalkolesterolnivåer i serum er rapportert ved behandling med nilotinib (se pkt. 4.4).

Lipidprofilen bør bestemmes før oppstart med behandling med nilotinib, vurderes ved 3 og 6 måneder etter oppstart av behandling og minst årlig under kronisk behandling.

Økninger i blodglukosenivå er rapportert ved behandling med nilotinib (se pkt. 4.4).

Blodglukosenivået bør vurderes før oppstart med behandling med nilotinib og overvåkes under behandling.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av nilotinib hos pediatriske pasienter med Philadelphiakromosom-positiv KML i kronisk fase fra 2 til under 18 år har blitt fastslått (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Det er ingen erfaring fra pediatriske pasienter under 2 år eller hos pediatriske pasienter med Philadelphiakromosom-positiv KML i akselerert fase eller blastkrise. Det er ingen data fra nylig diagnostiserte pediatriske pasienter under 10 år og begrenset informasjon fra imatinibresistente eller intolerante pediatriske pasienter under 6 år.

Administrasjonsmåte

Nilotinib Viatris skal tas to ganger om dagen med ca. 12 timers mellomrom og må ikke tas sammen med mat. De harde kapslene skal svelges hele med vann. Mat må ikke inntas i løpet av 2 timer før dosen tas, og mat må ikke inntas før minst én time etter at dosen er tatt.

For pasienter med svelgevansker, inkludert pediatriske pasienter som ikke er i stand til å svelge de harde kapslene, bør **andre legemidler med nilotinib** brukes i stedet for Nilotinib Viatris.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myelosuppresjon

Behandling med nilotinib er forbundet med (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria grad 3 og -4) trombocytopeni, nøytropeni og anemi. Forekomsten av disse er hyppigere hos pasienter med imatinibresistent eller intolerant KML, særlig hos pasienter med KML i akselerert fase. Fullstendige blodtellingene bør utføres hver andre uke de første 2 månedene og deretter månedlig, eller så ofte som det er klinisk nødvendig. Myelosuppresjonen var stort sett reversibel og ble vanligvis håndtert ved å avbryte nilotinib midlertidig eller ved å redusere dosen (se pkt. 4.2).

QT-forlengelse

Nilotinib er vist å forlenge hjertets ventrikulære repolarisering, målt som QT-intervallet i overflate-EKG, på en konsentrasjonsavhengig måte hos voksne og pediatriske pasienter.

I fase III-studien med pasienter med nylig diagnostisert KML i kronisk fase, behandlet med 300 mg nilotinib to ganger daglig, var de gjennomsnittlige endringene i QTcF-intervallet ved steady-state 6 msek. Ingen av pasientene hadde QTcF > 480 msek. Ingen episoder med torsade de pointes ble observert.

I fase II-studien med imatinib-resistente og intolerante KML-pasienter i kronisk og akselerert fase behandlet med 400 mg nilotinib to ganger daglig, var de gjennomsnittlige endringene i QTcF-intervallet ved steady-state henholdsvis 5 og 8 msek. QTcF på > 500 msek ble observert hos < 1 % av disse pasientene. Ingen episoder av torsade de pointes ble observert i kliniske studier.

I en studie med friske frivillige med eksponering tilsvarende det som er observert i pasienter var gjennomsnittlig placebo-fratrukket QTcF-endring fra utgangsnivå 7 msek ($KI \pm 4$ msek). Ingen hadde QTcF > 450 msek. Det ble heller ikke observert noen klinisk relevante arytmier i løpet av studien. Spesielt ble ingen episoder med torsade de pointes (forbigående eller vedvarende) observert.

Signifikant forlengelse av QT-intervallet kan oppstå når nilotinib utilsiktet tas samtidig med sterke CYP3A4-hemmere og/eller med legemidler som er kjent for å kunne forlenge QT-intervallet og/eller samtidig med mat (se pkt. 4.5). Hypokalemi og hypomagnesemi kan forsterke denne effekten ytterligere. Forlengelse av QT-intervallet kan utsette pasienter for en risiko med et fatalt utfall.

Nilotinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har QTc-forlengelse, eller pasienter med en signifikant risiko for å utvikle dette, f.eks. pasienter:

- med medfødt lang QT-tidsyndrom
- med ukontrollert eller signifikant hjertesykdom inkludert nylig gjennomgått hjerteinfarkt, kongestiv hjertesvikt, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi
- som tar antiarytmiske legemidler eller andre legemidler som fører til QT-forlengelse.

Tett oppfølging anbefales med hensyn til effekt på QTc-intervallet og det anbefales også å ta baseline EKG før behandlingsstart med nilotinib, og når klinisk indisert. Hypokalemi eller hypomagnesemi må korrigeres før nilotinib administreres og bør undersøkes jevnlig under behandlingen.

Plutselig død

Mindre vanlige tilfeller (0,1 til 1 %) av plutselige dødsfall har blitt rapportert hos pasienter med imatinibresistent eller intolerant KML i kronisk eller akselerert fase og som har en tidligere medisinsk historie med hjertesykdom eller signifikante kardiale risikofaktorer. Det var ofte følgesykdommer til den underliggende maligniteten, og andre legemidler ble brukt samtidig. Unormal ventrikulær

repolarisering kan ha vært en bidragende faktor. Ingen tilfeller av plutselige dødsfall ble rapportert i fase III-studien med pasienter nylig diagnostiserte med KML i kronisk fase.

Væskeretensjon og ødem

Alvorlige former for legemiddelrelatert væskeretensjon slik som lungeeffusjon, lungeødem og perikardiell effusjon ble mindre vanlig (0,1 til 1 %) observert i en fase III-studie hos nylig diagnostiserte KML-pasienter. Lignende hendelser ble observert etter markedsføring. Uventet rask vektøkning bør undersøkes nøye. Dersom tegn på alvorlig væskeretensjon oppstår under behandling med nilotinib, bør etiologien evalueres og pasientene behandles i henhold til dette (se pkt. 4.2 for instruksjoner for håndtering av ikke-hematologisk toksisitet)

Kardiovaskulære hendelser

Kardiovaskulære hendelser ble rapportert i en randomisert fase III-studie hos nylig diagnostiserte KML-pasienter og ble observert etter markedsføring. I denne kliniske studien med en median behandlingstid på 60,5 måneder, inkluderte grad 3-4 kardiovaskulære hendelser som perifer arteriell okklusiv sykdom (henholdsvis 1,4 % og 1,1 % ved 300 mg og 400 mg nilotinib to ganger daglig), iskemisk hjertesykdom (henholdsvis 2,2 % og 6,1 % ved 300 mg og 400 mg nilotinib to ganger daglig) og iskemiske cerebrovaskulære hendelser (henholdsvis 1,1 % og 2,2 % ved 300 mg og 400 mg nilotinib to ganger daglig). Pasienter bør rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom de opplever akutte tegn eller symptomer på kardiovaskulære hendelser. Kardiovaskulær status til pasientene bør evalueres og kardiovaskulære risikofaktorer overvåkes og håndteres fortløpende under nilotinib-behandling i henhold til standard retningslinjer. Hensiktsmessig behandling bør forskrives for å håndtere kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.2 for instruksjoner for håndtering av ikke-hematologisk toksisitet).

Hepatitt B-reaktivering

Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av viruset har oppstått etter at disse pasientene har brukt BCR-ABL tyrosinkinasehemmere. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død.

Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med nilotinib. Ekspert på leversykdom og behandling av hepatitt B bør konsulteres før oppstart av behandling hos pasienter med positiv hepatitt B-serologi (inkludert de med aktiv sykdom) og for pasienter som tester positivt på HBV-infeksjon i løpet av behandlingen. Dersom det er nødvendig å behandle med nilotinib til tross for positiv hepatitt B-serologi, bør pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling og i flere måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Spesiell overvåking av voksne Ph+ KML-pasienter i kronisk fase som har oppnådd vedvarende dyp molekylær respons

Kvalifisering for seponering av behandling

Pasienter som bekreftes å uttrykke typiske BCR-ABL-transkripter, e13a2/b2a2 eller e14a2/b3a2, kan vurderes for seponering av behandling. Pasientene må ha typiske BCR-ABL-transkripter for å muliggjøre kvantifisering av BCR-ABL, evaluering av hvor dyp den molekylære responsen er og påvisning av mulig tap av molekylær remisjon etter seponering av behandling med nilotinib.

Overvåking av pasienter som har seponert behandlingen

Hyppig monitorering av BCR-ABL-transkriptnivåer hos pasienter som kvalifiserer for seponering av behandling skal utføres med en kvantitativ diagnostisk test validert for måling av molekylære responsnivåer med en sensitivitet på minst MR4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$). BCR-ABL-transkriptnivåene skal vurderes før og under seponering av behandling (se pkt. 4.2 og 5.1).

Tap av MMR ($\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ IS}$) hos KML-pasienter som har fått nilotinib som første- eller andrelinjebehandling, eller bekreftet tap av MR4 (to påfølgende målinger adskilt med

minst 4 uker med tap av MR4 ($MR4 = BCR\text{-}ABL/ABL \leq 0,01 \%$ IS)) hos KML-pasienter som har fått nilotinib som andrelinjebehandling vil føre til at behandling må gjenopptas innen 4 uker etter tilbakefall. Molekylære relaps kan forekomme i løpet av den behandlingsfrie fasen, og langtidsdata for utfallet er ennå ikke tilgjengelig. Det er derfor svært viktig med hyppig monitorering av BCR-ABL-nivåer og fullstendig blodtelling med differensialtelling for å oppdage mulige tilbakefall (se pkt. 4.2). Hos pasienter som ikke oppnår MMR etter tre måneders behandling etter gjenoppstart, bør det gjøres en mutasjonstest for BCR-ABL kinasedomenet.

Laboratorieprøver og monitorering

Blodlipider

I en fase III-studie med nylig diagnostiserte KML-pasienter viste 1,1 % av pasientene som ble behandlet med nilotinib 400 mg to ganger daglig en grad 3-4 økning i totalkolesterol. Det ble derimot ikke sett grad 3-4 økning i gruppen som fikk 300 mg to ganger daglig (se pkt. 4.8). Det anbefales at lipidprofilen bestemmes før oppstart av behandling med nilotinib, vurderes ved 3 og 6 måneder etter oppstart av behandling og minst årlig ved kronisk behandling (se pkt. 4.2). Dersom det er nødvendig med behandling med en HMG-CoA reduktasehemmer (et legemiddel som senker lipidnivåene) vennligst se pkt. 4.5, siden visse HMG-CoA reduktasehemmere også metaboliseres via CYP3A4.

Blodglukose

I en fase III-studie med nylig diagnostiserte KML-pasienter viste 6,9 % og 7,2 % av pasientene som ble behandlet med henholdsvis 400 mg nilotinib og 300 mg nilotinib to ganger daglig en grad 3-4 økning i blodglukose. Det anbefales at blodglukosenivået vurderes før oppstart av behandling med nilotinib, og at den monitoreres under behandling dersom klinisk nødvendig (se pkt. 4.2). Dersom testresultatene tilsier behov for behandling, bør legen følge lokal standardpraksis og retningslinjer for behandling.

Interaksjoner med andre legemidler

Samtidig bruk av nilotinib og legemidler som er potente hemmere av CYP3A4 (inkludert, men ikke begrenset til, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir) bør unngås. Dersom behandling med ett av disse legemidlene er nødvendig anbefales det at behandling med nilotinib avbrytes hvis mulig (se pkt. 4.5). Dersom midlertidig opphold i behandlingen ikke er mulig, er nøye monitorering med tanke på forlenget QT-intervall nødvendig (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2).

Samtidig bruk av nilotinib og legemidler som er potente indukere av CYP3A4 (f.eks. fenytoin, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital eller Johannesurt) kan gi en klinisk signifikant reduksjon av eksponeringen for nilotinib. Det bør derfor velges alternative legemidler med mindre potensial for induksjon av CYP3A4 til pasienter som samtidig får nilotinib (se pkt. 4.5).

Effekter av mat

Mat øker biotilgjengeligheten av nilotinib. Nilotinib Viartis skal ikke tas i forbindelse med mat (se pkt. 4.2 og 4.5) og bør tas 2 timer etter et måltid. Mat må ikke inntas før det er gått minst én time etter inntak av en dose. Grapefruktjuice og annen mat som er kjent for å hemme CYP3A4, må unngås.

For pasienter med svelgevansker, inkludert pediatriske pasienter som ikke er i stand til å svelge de harde kapslene, bør **andre legemidler med nilotinib brukes** i stedet for Nilotinib Viartis.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon har en beskjeden effekt på farmakokinetikken til nilotinib. Administrering av en enkelt dose på 200 mg nilotinib medførte en økning i AUC på 35 %, 35 % og 19 % hos pasienter med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med kontrollgruppen med normal leverfunksjon. Antatt steady-state $C_{\max}$ av nilotinib viste en økning på henholdsvis 29 %, 18 % og 22 %. Pasienter med alanintransaminase (ALAT) og/eller aspartattransaminase (ASAT) > 2,5

ganger øvre normalgrense (eller > 5 , dersom relatert til sykdom) og/eller total bilirubin $> 1,5$ ganger øvre normalgrense har blitt ekskludert fra kliniske studier. Nilotinib metaboliseres hovedsakelig gjennom lever. Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan derfor ha økt eksponering for nilotinib og bør behandles med forsiktighet (se pkt. 4.2).

Serumlipase

Økning av serumlipase har blitt observert. Forsiktighet anbefales hos pasienter med tidligere pankreatitt. Dersom abdominale symptomer oppstår i tillegg til lipaseøkninger bør behandling med nilotinib avbrytes og egnede diagnostiske tester vurderes for å ekskludere pankreatitt.

Total gastrektomi

Biotilgjengeligheten av nilotinib kan reduseres hos pasienter som har gjennomgått total gastrektomi (se pkt. 5.2). En hyppigere oppfølging av disse pasientene bør vurderes.

Tumorlysesyndrom

På grunn av den mulige forekomsten av tumorlysesyndrom (TLS) er korreksjon av klinisk signifikant dehydrering og behandling av høye urinsyrenivåer anbefalt før initiering av nilotinib-behandling (se pkt. 4.8).

Pediatrik populasjon

Unormale laboratorieverdier med mild til moderat forbigående økning av aminotransferaser og total bilirubin er blitt observert hos barn med en høyere frekvens enn hos voksne, som indikerer en høyere risiko for levertoksisitet i den pediatrike populasjonen (se pkt. 4.8). Leverfunksjon (bilirubin og levertransaminasenivåer) bør måles månedlig eller hvis klinisk indisert. Forhøyet bilirubin og levertransaminaser bør håndteres ved midlertidig å avbryte nilotinib, dosereduksjon og/eller seponering av nilotinib (se pkt. 4.2). I en studie hos en pediatrik populasjon med KML, ble veksthemming dokumentert hos pasienter behandlet med nilotinib (se pkt. 4.8). Det anbefales at veksten monitoreres nøye hos pediatrike pasienter under behandling med nilotinib.

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nilotinib kan gis i kombinasjon med hematopoetiske vekstfaktorer slik som erytropoietin eller granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), hvis klinisk indisert. Kan også gis med hydroksyurea eller anagrelid hvis klinisk indisert.

Nilotinib metaboliseres hovedsakelig i lever, hvor det forventes at den oksidative metabolismen medieres hovedsakelig via CYP3A4. Nilotinib er også substrat for legemiddel efflukspumpen P-glykoprotein (Pgp). Absorpsjon og etterfølgende eliminasjon av systemisk absorbert nilotinib kan derfor bli påvirket av substanser som påvirker CYP3A4 og/eller Pgp.

Substanser som kan øke plasmakonsentrasjonen av nilotinib

Samtidig administrering av nilotinib og imatinib (et substrat for og hemmer av Pgp og CYP3A4), hadde en svakt hemmende effekt på CYP3A4 og/eller Pgp. AUC for imatinib økte fra 18 % til 39 %, og AUC for nilotinib økte fra 18 % til 40 %. Det er lite trolig at disse endringene er klinisk relevante.

Eksposeringen for nilotinib hos friske individer ble tredoblet når det ble gitt sammen med den potente CYP3A4-hemmeren ketokonazol. Samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere inkludert ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, klaritromycin og telitromycin bør derfor unngås (se pkt. 4.4). Økt eksposering for nilotinib kan også forventes med moderate CYP3A4-hemmere. Samtidig behandling med alternative legemidler med ingen eller minimal CYP3A4-hemming bør vurderes.

Substanser som kan redusere plasmakonsentrasjonen av nilotinib

Rifampicin, en potent CYP3A4-induser, reduserer $C_{\max}$ for nilotinib med 64 % og reduserer AUC for nilotinib med 80 %. Rifampicin og nilotinib bør ikke brukes samtidig.

Samtidig bruk av andre legemidler som induserer CYP3A4 (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan gi en tilsvarende klinisk signifikant reduksjon av eksposeringen for nilotinib. Alternative legemidler med mindre potensial for enzyminduksjon bør velges hos pasienter der CYP3A4-indusere er indisert.

Nilotinib har en pH-avhengig løselighet, med lavere løselighet ved høyere pH. Hos friske individer som fikk 40 mg esomeprazol en gang daglig i 5 dager, var det en markert økning i pH i magen, men det var bare en moderat reduksjon i absorpsjonen av nilotinib (27 % reduksjon av $C_{\max}$ og 34 % reduksjon i AUC_{0-∞}). Nilotinib kan brukes samtidig med esomeprazol eller andre protonpumpehemmere når det er nødvendig.

I en studie med friske frivillige ble det ikke observert noen signifikant endring av farmakokinetikken til nilotinib ved administrering av en enkeltdose nilotinib på 400 mg 10 timer etter og 2 timer før famotidin. Når samtidig bruk av en H₂-reseptorantagonist er påkrevd, kan denne derfor gis ca. 10 timer før og ca. 2 timer etter nilotinib-dosen.

I den samme studien medførte administrering av et antacidum (aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid/simetikon) 2 timer før eller etter en enkeltdose nilotinib på 400 mg heller ingen endring av farmakokinetikken til nilotinib. Hvis nødvendig, kan derfor et antacidum gis ca. 2 timer før eller ca. 2 timer etter nilotinib-dosen.

Substanser som kan få plasmakonsentrasjonen endret av nilotinib

In vitro er nilotinib en relativt sterk hemmer av CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og UGT1A1, med lavest Ki-verdi for CYP2C9 (Ki = 0,13 mikroM).

I en legemiddelinteraksjonsstudie (enkeltdose) med friske frivillige på 25 mg warfarin, et sensitivt CYP2C9-substrat, og 800 mg nilotinib, ble det ikke sett endringer i farmakokinetiske parametere for warfarin eller warfarins farmakodynamikk målt som protrombintid (PT) og internasjonal normalisert ratio (INR). Det foreligger ingen data for "steady-state". Denne studien tyder på at en klinisk relevant legemiddelinteraksjon mellom nilotinib og warfarin er lite sannsynlig ved warfarindoser opp til 25 mg. På grunn av manglende data for "steady-state" anbefales det å kontrollere farmakodynamiske markører for warfarin (INR eller PT) etter initiering av behandling med nilotinib (minimum de 2 første ukene).

Hos KML-pasienter ga 400 mg nilotinib administrert to ganger daglig i 12 dager, en 2,6 og 2,0 ganger økning i systemisk eksposering (for henholdsvis AUC og $C_{\max}$) av oral midazolam (et substrat for CYP3A4). Nilotinib er en moderat CYP3A4-hemmer. Som et resultat kan systemisk eksposering av andre legemidler som primært metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. visse HMG-CoA reduktasehemmere) øke ved samtidig administrasjon med nilotinib. Hensiktsmessig overvåking og dosejustering kan være

nødvendig for legemidler som er substrater for CYP3A4 og har et smalt terapeutisk vindu (inkludert men ikke begrenset til alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, sirolimus og takrolimus) ved samtidig administrasjon med nilotinib.

Kombinasjon av nilotinib med de statinene som hovedsakelig elimineres via CYP3A4, kan øke potensialet for statinindusert myopati, inkludert rabdomyolyse.

Antiarytmika og andre substanser som kan forlenge QT-intervallet

Nilotinib bør administreres med forsiktighet til pasienter som har eller kan utvikle forlengelse av QT-intervallet, inkludert de pasientene som tar antiarytmika slik som amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin og sotalol, eller andre legemidler som kan føre til QT-forlengelse slik som klorokin, halofantrin, klaritromycin, haloperidol, metadon og moksifloksacin (se pkt. 4.4).

Interaksjoner med mat

Absorpsjonen og biotilgjengeligheten av nilotinib øker hvis den tas sammen med mat, og dette resulterer i høyere serumkonsentrasjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Grapefruktjuice og annen mat som er kjent for å hemme CYP3A4 bør unngås.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen med nilotinib og i inntil to uker etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av nilotinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Nilotinib skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med nilotinib. Dersom det brukes under graviditet må pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Hvis en kvinne som behandles med nilotinib overveier å bli gravid, kan avbrudd i behandlingen vurderes ut i fra utvalgskriteriene for seponering av behandlingen beskrevet i pkt. 4.2 og 4.4. Det er begrenset mengde data vedrørende graviditet hos pasienter som prøver behandlingsfri remisjon (TFR). Hvis en graviditet planlegges i en TFR-fase, må pasienten informeres om muligheten for at behandlingen med nilotinib må gjenopptas i løpet av graviditeten (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Det er ukjent om nilotinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av nilotinib i melk (se pkt. 5.3). Siden en risiko for nyfødte/spedbarn ikke kan utelukkes, bør kvinner ikke amme under behandling med nilotinib og i 2 uker etter siste dose.

Fertilitet

Dyrestudier viste ingen effekt på fertilitet hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nilotinib har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det anbefales imidlertid at pasienter som opplever svimmelhet, tretthet (fatigue), synsforstyrrelser eller andre uønskede effekter som potensielt kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner på en forsvarlig måte, bør unngå disse aktivitetene så lenge de uønskede effektene vedvarer (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen er basert på samlede data fra 3422 pasienter behandlet med nilotinib i 13 kliniske studier ved de godkjente indikasjonene: voksne og pediatriske pasienter med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom-positiv kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase (5 kliniske studier med 2414 pasienter), voksne pasienter med Philadelphiakromosom-positiv KML i kronisk og akselerert fase med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkludert imatinib (6 kliniske studier med 939 pasienter) og pediatriske pasienter med Philadelphiakromosom positiv KML i kronisk fase med resistens eller intoleranse overfor tidligere behandling, inkludert imatinib (2 kliniske studier med 69 pasienter). Disse samlede dataene representerer 9039,34 pasientår med eksponering.

Sikkerhetsprofilen til nilotinib er konsistent på tvers av indikasjonene.

De vanligste bivirkningene (forekomst $\geq 15\%$) fra de samlede sikkerhetsdataene var: utslett (26,4 %), øvre luftveisinfeksjon (inkludert faryngitt, nasofaryngitt, rhinitt) (24,8 %) hodepine (21,9 %), hyperbilirubinemi (inkludert blod bilirubin økt) (18,6 %), artralgi (15,8 %), tretthet (fatigue) (15,4 %), kvalme (16,8 %), kløe (16,7 %) og trombocytopeni (16,4 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene fra kliniske studier og rapporter etter markedsføring (tabell 3) er oppgitt i henhold til MedDRA organklasser og frekvenskategorier. Frekvenskategorier er definert ved å bruke følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3 Bivirkninger

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige:	Øvre luftveisinfeksjon (inkludert faryngitt, nasofaryngitt, rhinitt)
Vanlige:	Follikulitt, bronkitt, candida (inkludert oral candida), pneumoni, gastroenteritt, urinveisinfeksjon
Mindre vanlige:	Infeksjon forårsaket av herpesvirus, anale abscesser, candida (candida infeksjon), furunkler, sepsis, subkutane abscesser, fotsopp
Sjeldne:	Hepatitt B-reaktivering
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Mindre vanlige:	Hudpapillomer
Sjeldne:	Orale papillomer, paraproteinemi
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Anemi, trombocytopeni
Vanlige:	Leukopeni, leukocytose, nøytropeni, trombocytomi
Mindre vanlige:	Eosinofili, febril nøytropeni, lymfopeni, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	

Mindre vanlige:	Hypersensitivitet
Endokrine sykdommer	
Svært vanlige:	Veksthemming
Vanlige:	Hypothyreose
Mindre vanlige:	Hypertyreose
Sjeldne:	Sekundær hyperparatyreose, tyreoiditt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige:	Elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypomagnesemi, hyperkalemi, hypokalemi, hyponatremi, hypokalsemi, hyperkalsemi, hyperfosfatemi), diabetes mellitus, hyperglykemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, nedsatt appetitt, urinsyregikt, hyperuricemi, hypofosfatemi (inkludert redusert fosfor i blod)
Mindre vanlige:	Dehydrering, økt appetitt, dyslipidemi, hypoglykemi
Sjeldne:	Spiseforstyrrelse, tumorlysesyndrom
Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	Depresjon, insomni, angst
Mindre vanlige:	Amnesi, forvirret tilstand, desorientert
Sjeldne:	Dysfori
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine
Vanlige:	Svimmelhet, hypoestesi, parestesi, migræne
Mindre vanlige:	Cerebrovaskulær hendelse, intrakraniell/cerebral blødning, iskemisk slag, transitorisk iskemisk slag, hjerneinfarkt, tap av bevissthet (inkludert synkope), tremor, konsentrasjonsforstyrrelser, hyperestesi, dysestesi, letargi, perifer nevropati, "restless legs" syndrom, ansiktslammelse
Sjeldne:	Basilær arteriell stenose, hjerneødem, optikusnevritt
Øyesykdommer	
Vanlige:	Konjunktivitt, tørre øyne (inkludert xerofthalmi), øyeirritasjon, hyperemi (skleral, konjunktival, okulær), tåkesyn
Mindre vanlige:	Redusert syn, konjunktival blødning, redusert skarpsyn, hevelse i øyelokket, blefaritt, fotopsi, allergisk konjunktivitt, dobbelt syn, blødninger i øyet, smerter i øyet, kløe i øynene, opphovning av øyet, okulær overflatesykdom, periorbitalt ødem, fotofobi
Sjeldne:	Korioretinopati, papilleødem
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige:	Vertigo, smerter i øret, tinnitus
Mindre vanlige:	Svekket hørsel (hypacusis)
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Angina pectoris, arytmier (inkludert atrioventrikulært blokk, hjerteflimmer, ventrikulære ekstrasystoler, takykardi, atrieflimmer, bradykardi), hjertebank, QT-forlengelse på elektrokardiogram, sykdom i koronararteriene
Mindre vanlige:	Hjerneinfarkt, hjertebilyd, perikardial effusjon, hjertesvikt, diastolisk dysfunksjon, venstre grenblokk, perikarditt
Sjeldne:	Cyanose, redusert ejeksjonsfraksjon
Ikke kjent:	Ventrikulær dysfunksjon
Karsykdommer	
Vanlige:	Hypertensjon, rødming, perifer arteriell okklusiv sykdom

Mindre vanlige:	Hypertensiv krise, claudicatio intermittens, perifer arteriell stenose, hematom, arteriosklerose, hypotensjon, trombose
Sjeldne:	Hemoragisk sjokk
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlig:	Hoste
Vanlige:	Dyspné, anstrengelsesdyspné, neseblødning, orofaryngale smerter
Mindre vanlige:	Lungeødem, pleural effusjon, interstitiell lungesykdom, smerter i pleura, pleuritt, irritasjon i halsen, dysfoni, pulmonal hypertensjon, pipende pust
Sjeldne:	Faryngolaryngeale smerter
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlig:	Kvalme, smerter i øvre del av magen, forstoppelse, diaré, oppkast
Vanlige:	Pankreatitt, abdominalt ubehag, abdominal oppblåsthet, flatulens, magesmerter, dyspepsi, gastritt, gastroøsofageal reflux, hemoroider, stomatitt
Mindre vanlige:	Gastrointestinal blødning, blod i avføring, sår i munnen, øsofageale smerter, munntørhet, overfølsomhet i tennene (hyperestesi av tennene), smaksforstyrrelse, enterokolitt, magesår, gingivitt, hiatus hernia, rektal blødning
Sjeldne:	Gastrointestinale sår med perforasjon, hematemese, sår i spiserøret, øsofagitt, retroperitoneal blødning, begynnende tarmslyng
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært vanlig:	Hyperbilirubinemi (inkludert økt bilirubin i blod)
Vanlige:	Unormal leverfunksjon
Mindre vanlige:	Hepatotoksisitet, toksisk hepatitt, gulsott, kolestase, forstørret lever
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlig:	Utslett, kløe, alopesi
Vanlige:	Nattsvette, eksem, urticaria, sterk svetting, kontusjon, akne, dermatitt (inkludert allergisk eksfoliativ og acneiform), tørr hud, erytem
Mindre vanlige:	Flassende utslett, legemiddelindusert hudreaksjon, smerter i huden, ekkymose, oppsvulmet ansikt, blemmer, dermale cyster, knuterosen, hyperkeratose, petekkier, fotosensitivitet, psoriasis, misfarging av huden, flassing, hyperpigmentering av huden, hudhypertrofi, sår i huden
Sjeldne:	Erythema multiforme, hånd-fot-syndrom, talgkjertelhyperplasi, hudatrofi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlig:	Myalgi, artralgi, rygg smerter, smerter i ekstremitetene
Vanlige:	Smerter i muskler og skjelett i brystet, muskel- og skjelettsmerter, smerter i nakke, muskelsvakhet, muskelspasmer, bensmerter
Mindre vanlige:	Stivhet i muskler og skjelett, hovne ledd, artritt, smerter i siden
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	Hyppig vannlating, dysuri
Mindre vanlige:	Vannlatingstrang, hyppig vannlating om natten, kromaturi, hematuri, nyresvikt, urininkontinens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	Eretil dysfunksjon, kraftige menstruasjonsblødninger
Mindre vanlige:	Smerter i brystene, gynekomasti, hevelse i brystvortene
Sjeldne:	Harde bryst

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Tretthet (fatigue), feber
Vanlige:	Brystsmerter (inkludert ikke-kardiale brystsmerter), smerter, ubehag i brystet, utilpasshet, asteni og perifert ødem, frysninger, influensalignende sykdom
Mindre vanlige:	Ansiktsødem, gravitasjonsødem, følelse av at kroppstemperaturen endres (inkluderer det å føle seg varm, føle seg kald), lokalisert ødem
Sjeldne:	Plutselig død
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Økt alanin-aminotransferase, økt lipase
Vanlige:	Redusert hemoglobin, økt amylase i blod, økt alkalisk fosfatase i blod, økt aspartat-aminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blod, økt gamma-glutamyltransferase, økt kreatinin fosfokinase i blod, vektreduksjon, vektøkning, økt kreatinin, økt total kolesterol
Mindre vanlige:	Økt laktat dehydrogenase i blod, økt urea i blod, økt ukonjugert bilirubin i blodet, økt parathyroidhormon i blod, økte triglyserider i blod, redusert globulin, økt lipoprotein kolesterol (inkludert lav tetthet og høy tetthet), økt troponin
Sjeldne:	Redusert blodglukose, redusert insulin i blod, økt insulin i blodet, redusert insulin C-peptid

Merk: Ikke alle bivirkninger ble observert i pediatriske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Plutselig død

Mindre vanlige tilfeller (0,1 til 1 %) av plutselige dødsfall har blitt rapportert i kliniske studier og/eller ”compassionate use” programmer med nilotinib hos pasienter med imatinibresistent eller intolerant KML i kronisk fase eller akselerert fase som har en tidligere medisinsk historie med hjertesykdom eller signifikante kardiale risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Hepatitt B-reaktivering

Hepatitt B-reaktivering er rapportert i forbindelse med behandling med BCR-ABL TKIs. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten av nilotinib hos pediatriske pasienter (fra 2 til < 18 år) med Philadelphiakromosom-positiv KML i kronisk fase (n = 58) har blitt undersøkt i en hovedstudie som gikk over 60 måneder (se pkt. 5.1). Frekvens, type og alvorlighetsgrad av observerte bivirkninger hos pediatriske pasienter har generelt vært i samsvar med de sett hos voksne. Unntak er hyperbilirubinemi/økt blodbilirubin (grad 3/4: 10,3 %) og transaminaseøkning (ASAT grad 3/4: 1,7 %, ALAT grad 3/4: 12,1 %) som ble rapportert med en høyere frekvens enn hos voksne pasienter. Bilirubin og levertransaminasenivåer skal følges opp under behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Veksthemming hos den pediatriske populasjonen

Forsinket vekst (passerte minst to hovedpersentillinjer fra baseline) ble sett hos åtte pasienter i en studie utført i en pediatrisk populasjon med KML. Den mediane eksponeringstiden var 51,9 måneder hos nylig diagnostiserte pasienter og 59,9 måneder hos pasienter med imatinib/dasatinibresistent eller imatinibintolerant Ph+ KML-KF. Fem (8,6 %) passerte to hovedpersentillinjer fra baseline og tre (5,2 %) passerte tre hovedpersentillinjer fra baseline. Hendelser relatert til veksthemming ble rapportert hos 3 pasienter (5,2 %). Det anbefales at veksten monitoreres nøye hos pediatriske pasienter under behandling med nilotinib (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Isolerte tilfeller der en overdose nilotinib er tatt med vilje er rapportert. Et uspesifisert antall nilotinib harde kapsler ble inntatt i kombinasjon med alkohol og andre legemidler. Hendelser inkluderte nøytropeni, oppkast og sløvhet. Ingen EKG-forandringer eller levertoksisitet ble rapportert. Utfallet av hendelsene var at pasientene kom seg igjen.

Ved overdose må pasienten observeres og gis egnet støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, BCR-ABL tyrosinkinasehemmere, ATC-kode: L01EA03

Virkningsmekanisme

Nilotinib er en potent hemmer av aktiviteten til ABL-tyrosinasedelen av BCR-ABL onkoprotein både i cellelinjer og i primære Philadelphiakromosom-positive leukemiceller. Substansen bindes med høy affinitet til ATP-bindingssetet på en måte som gjør den til en potent hemmer av villtype BCR-ABL samtidig som aktivitet mot 32/33 imatinibresistente, mutante former av BCR-ABL opprettholdes. Som en konsekvens av den biokjemiske aktiviteten vil nilotinib selektivt hemme proliferasjon og indusere apoptose i cellelinjer og i primære Philadelphiakromosom-positive leukemiceller hos KML-pasienter. Gitt som eneste behandling i murine KML-modeller, reduserer nilotinib tumormengden og forlenger overlevelse etter oral administrering.

Farmakodynamiske effekter

Nilotinib har liten eller ingen effekt mot hovedandelen av andre undersøkte proteinkinaser, inkludert Src. Unntak er PDGF, KIT og Efrin reseptorkinase, som hemmes ved konsentrasjoner innenfor området oppnådd etter oral administrering av terapeutiske doser anbefalt for behandling av KML (se tabell 4).

Tabell 4 Kinaseprofil for nilotinib (fosforylering IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinisk effekt

Kliniske studier med pasienter nylig diagnostisert med KML i kronisk fase

En åpen, multisenter, randomisert fase III-studie ble gjennomført for å bestemme effekt av nilotinib versus imatinib hos 846 voksne pasienter med cytogenetisk bekreftet nylig diagnostisert Philadelphiakromosom-positiv KML i kronisk fase. Pasientene var i de første seks månedene etter diagnostisering og var tidligere ubehandlet, med unntak av med hydroksyurea og/eller anagrelid. Pasientene ble randomisert 1:1:1 til behandling med enten nilotinib 300 mg to ganger daglig (n = 282), nilotinib 400 mg to ganger daglig (n = 281) eller imatinib 400 mg én gang daglig (n = 283). Randomisering ble stratifisert ved Sokals risikoscore ved diagnostisering.

Baseline karakteristika var godt balansert mellom de tre behandlingsgruppene. Median alder var 47 år i begge nilotinibgruppene og 46 år i imatinibgruppen. 12,8 %, 10 % og 12,4 % av pasientene var $\geq$ 65 år i henholdsvis nilotinib 300 mg to ganger daglig, nilotinib 400 mg to ganger daglig og imatinib 400 mg én gang daglig behandlingsgruppene. Det var en svak overvekt av mannlige pasienter (56,0 %, 62,3 % og 55,8 % i henholdsvis nilotinib 300 mg to ganger daglig, 400 mg to ganger daglig og imatinib 400 mg én gang daglig behandlingsgruppene). Mer enn 60 % av pasientene var av europeisk avstamning og 25 % av pasientene var av asiatisk avstamning.

Tidspunkt for første dataanalyse var når alle 846 pasienter hadde fullført 12 måneder behandling (eller avsluttet behandlingen tidligere). Påfølgende analyser gjenspeiler når pasienter fullførte 24, 36, 48, 60 og 72 måneder med behandling (eller avsluttet tidligere). Median behandlingsvarighet var ca. 70 måneder i behandlingsgruppene med nilotinib og 64 måneder i gruppen med imatinib. Median faktisk doseintensitet var 593 mg/dag for nilotinib 300 mg to ganger daglig, 772 mg/dag for nilotinib 400 mg to ganger daglig og 400 mg/dag for imatinib 400 mg én gang daglig. Denne studien er pågående.

Det primære effektendepunktet var molekylær hovedrespons (major molecular response, MMR) etter 12 måneder. MMR var definert som $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL% i henhold til internasjonal skala (IS) målt ved RQ-PCR som korresponderer med en ≥ 3 log reduksjon av BCR-ABL transkripter fra standardisert baseline. MMR raten ved 12 måneder var statistisk signifikant høyere for nilotinib 300 mg to ganger daglig sammenlignet med imatinib 400 mg én gang daglig (44,3 % versus 22,3 %, $p < 0,0001$). Raten av MMR ved 12 måneder var også statistisk signifikant høyere for nilotinib 400 mg to ganger daglig sammenlignet med imatinib 400 mg én gang daglig (42,7 % versus 22,3 %, $p < 0,0001$).

Raten av MMR ved 3, 6, 9 og 12 måneder var 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % og 44,3 % for nilotinib 300 mg to ganger daglig, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % og 42,7 % for nilotinib 400 mg to ganger daglig og 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % og 22,3 % for imatinib 400 mg én gang daglig.

MMR-raten ved 12, 24, 36, 48, 60 og 72 måneder er presentert i tabell 5.

Tabell 5 MMR-rate

	Nilotinib 300 mg to ganger daglig n = 282 (%)	Nilotinib 400 mg to ganger daglig n = 281 (%)	Imatinib 400 mg én gang daglig n = 283 (%)
MMR ved 12 måneder			
Respons (95 % KI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR ved 24 måneder			
Respons (95 % KI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR ved 36 måneder²			
Respons (95 % KI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR ved 48 måneder³			
Respons (95 % KI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR ved 60 måneder⁴			
Respons (95 % KI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR ved 72 måneder⁵			
Respons (95 % KI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-testens p-verdi for responsrate (vs. imatinib 400 mg) $< 0,0001$

² Kun pasienter som var i MMR ved et spesifikt tidspunkt er inkludert som respondere på det tidspunktet. Totalt 199 (35,2 %) av alle pasientene var ikke evaluerbare for MMR ved 36 måneder (87 i gruppen nilotinib 300 mg to ganger daglig og 112 i imatinibgruppen) grunnet manglende/ikke evaluerbar PCR-vurdering (n = 17), atypiske transkript ved baseline (n = 7), eller avslutning før 36 måneders tidspunktet (n = 175).

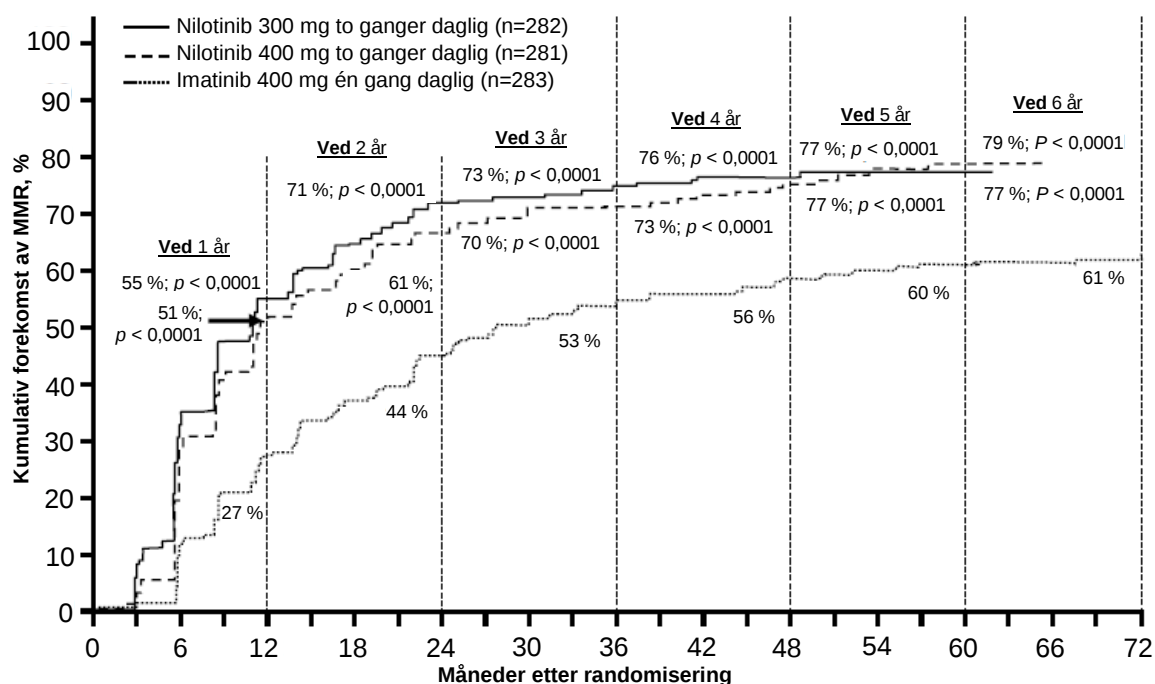
³ Kun pasienter som var i MMR ved et spesifikt tidspunkt er inkludert som respondere på det tidspunktet. Totalt 305 (36,1 %) av alle pasientene var ikke evaluerbare for MMR ved 48 måneder (98 i gruppen nilotinib 300 mg to ganger daglig, 88 i gruppen nilotinib 400 mg to ganger daglig og 119 i imatinibgruppen) grunnet manglende/ikke evaluerbar PCR-vurdering (n = 18), atypiske transkript ved baseline (n = 8), eller avslutning før 48 måneders tidspunktet (n = 279).

⁴ Kun pasienter som var i MMR ved et spesifikt tidspunkt er inkludert som respondere på det tidspunktet. Totalt 322 (38,1 %) av alle pasienter var ikke evaluerbare for MMR ved 60 måneder (99 i 300 mg nilotinib to ganger daglig gruppen, 93 i 400 mg to ganger daglig gruppen og 130 i imatinibgruppen) grunnet manglende/ikke-evaluerbar PCR-vurdering (n = 9), atypiske transkripter ved baseline (n = 8) eller avslutning før 60 måneders tidspunktet (n = 305).

⁵ Kun pasienter som var i MMR ved et spesifikt tidspunkt er inkludert som respondere på det tidspunktet. Totalt 395 (46,7 %) av alle pasienter var ikke evaluerbare for MMR ved 72 måneder (130 i 300 mg nilotinib to ganger daglig gruppen, 110 i 400 mg to ganger daglig gruppen og 155 i imatinibgruppen) grunnet manglende/ikke-evaluerbar PCR-vurdering (n = 25), atypiske transkripter ved baseline (n = 8) eller avslutning før 72 måneders tidspunktet (n = 362).

MMR-raten ved ulike tidspunkt (inkludert pasienter som oppnådde MMR ved eller før respondernes tidspunkt) er presentert i kumulativ forekomst av MMR (se figur 1).

Figur 1 Kumulativ forekomst av MMR



For alle Sokal risikogruppene, forble MMR-raten ved alle tidspunkt konsekvent høyere i de to nilotinibgruppene enn i imatinibgruppen.

I en retrospektiv analyse oppnådde 91 % (234/258) av pasientene på nilotinib 300 mg to ganger daglig BCR-ABL nivåer ≤ 10 % ved 3 måneders behandling sammenlignet med 67 % (176/264) av pasientene på imatinib 400 mg én gang daglig. Pasienter med BCR-ABL nivåer ≤ 10 % ved 3 måneders behandling viser en økt total overlevelse ved 72 måneder sammenlignet med de som ikke oppnådde det samme molekytlære responsnivået (henholdsvis 94,5 % versus 77,1 % [p = 0,0005]).

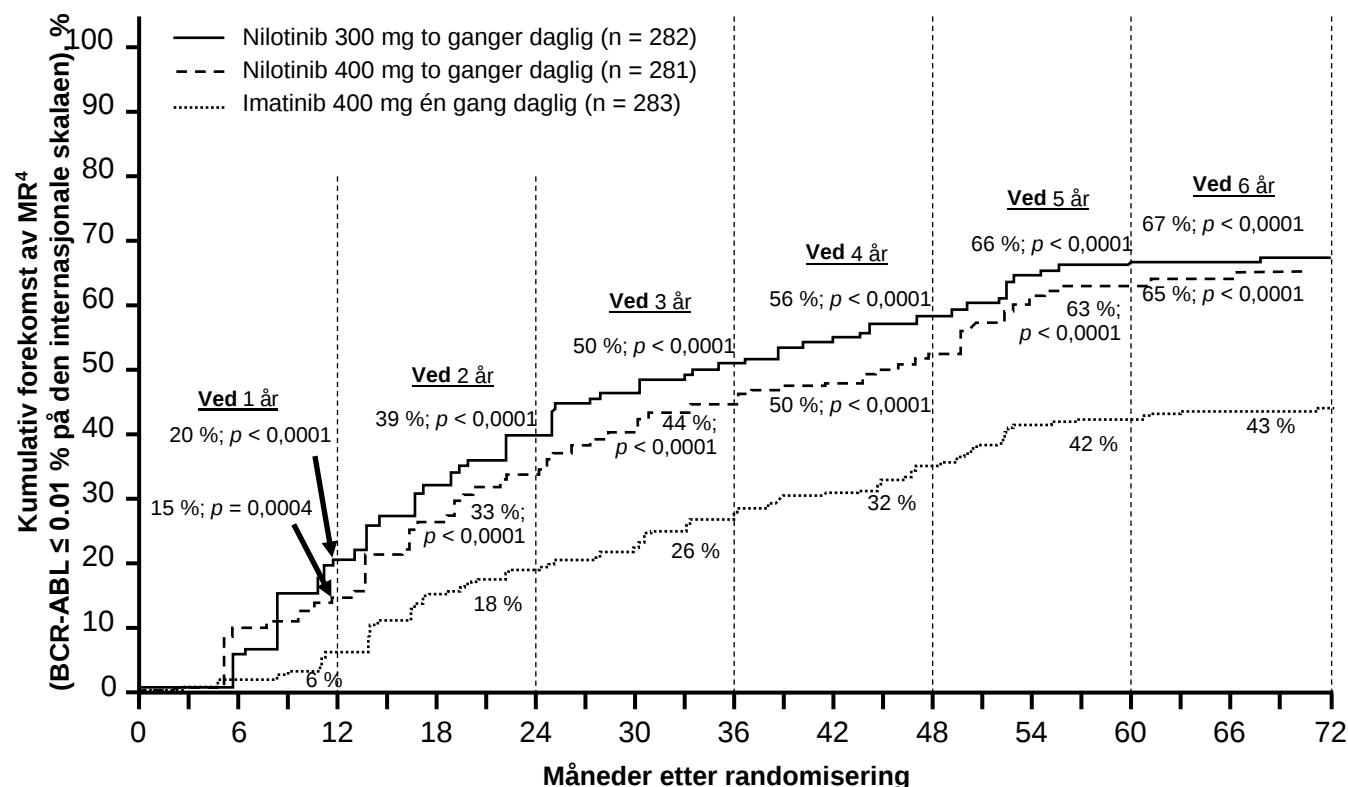
Basert på Kaplan-Meier analysen av tid til første MMR var sannsynligheten for å oppnå MMR ved ulike tidspunkt høyere for både 300 mg og 400 mg nilotinib gitt to ganger daglig sammenlignet med imatinib 400 mg gitt én gang daglig (HR = 2,17 og stratifisert log-rank $p < 0,0001$ mellom nilotinib 300 mg to ganger daglig og imatinib 400 mg én gang daglig, HR = 1,88 og stratifisert log-rank $p < 0,0001$ mellom nilotinib 400 mg to ganger daglig og imatinib 400 mg én gang daglig).

Andelen pasienter som hadde en molekyler respons på $\leq 0,01$ % og $\leq 0,0032$ % av IS ved ulike tidspunkt er presentert i tabell 6, og andelen pasienter som hadde en molekyler respons på $\leq 0,01$ % og $\leq 0,0032$ % av IS ved ulike tidspunkt er presentert i figur 2 og 3. Molekyler respons på $\leq 0,01$ % og $\leq 0,0032$ % av IS korresponderer til en henholdsvis ≥ 4 log reduksjon og $\geq 4,5$ log reduksjon av BCR-ABL transkript fra en standardisert baseline.

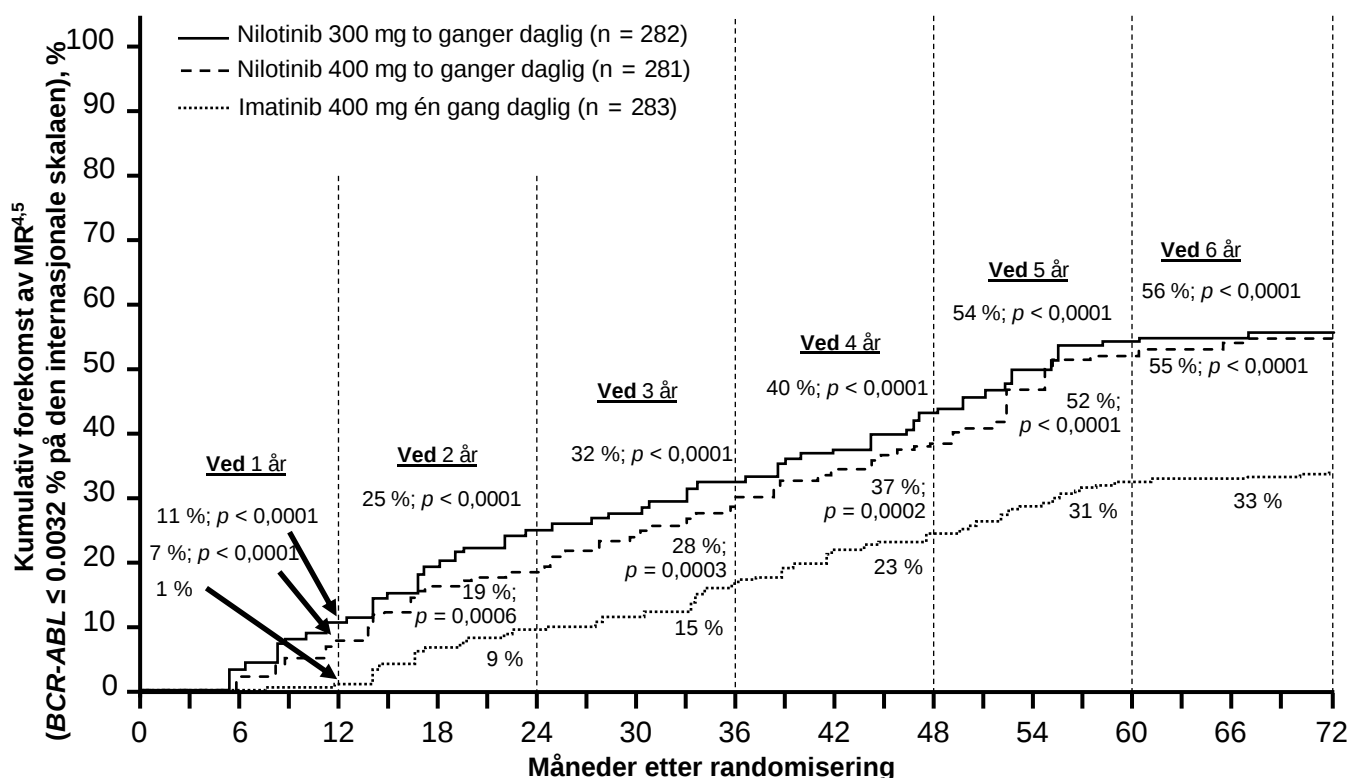
Tabell 6 Andel pasienter som hadde en molekyler respons på $\leq 0,01$ % (4 log reduksjon) og $\leq 0,0032$ % (4,5 log reduksjon)

	Nilotinib 300 mg to ganger daglig n = 282 (%)		Nilotinib 400 mg to ganger daglig n = 281 (%)		Imatinib 400 mg én gang daglig n = 283 (%)	
	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %
Ved 12 måneder	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
Ved 24 måneder	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
Ved 36 måneder	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
Ved 48 måneder	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
Ved 60 måneder	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
Ved 72 måneder	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Figur 2 Kumulativ forekomst av molekyler respons på $\leq 0,01$ % (4 log reduksjon)



Figur 3 Kumulativ forekomst av molekylær respons på $\leq 0,0032$ % (4,5 log reduksjon)



Basert på Kaplan-Meier-estimer av varigheten av første MMR var andelen av pasienter som opprettholdt responsen i 72 måneder blant pasienter som oppnådde MMR som følger: 92,5 % (95 % KI: 88,6-96,4 %) i gruppen som fikk nilotinib 300 mg to ganger daglig, 92,2 % (95 % KI: 88,5-95,9 %) i gruppen som fikk nilotinib 400 mg to ganger daglig og 88,0 % (95 % KI: 83,0-93,1 %) i gruppen som fikk imatinib 400 mg én gang daglig.

Komplett cytogenetisk respons (CCyR) ble definert som 0 % Ph+ metafaser i beinmargen basert på minimum 20 vurderte metafaser. Beste CCyR rate etter 12 måneder (inkludert pasienter som oppnådde CCyR ved eller før 12 måneder som respondere) var statistisk høyere for både nilotinib 300 mg og 400 mg to ganger daglig sammenlignet med imatinib 400 mg én gang daglig, se tabell 7.

CCyR rate etter 24 måneder (inkluderer pasienter som oppnådde CCyR ved eller før 24 måneder som respondere) var statistisk høyere for begge gruppene som fikk nilotinib 300 mg to ganger daglig og 400 mg to ganger daglig sammenlignet med gruppen som fikk imatinib 400 mg én gang daglig.

Tabell 7 Beste CCyR-rate

	Nilotinib 300 mg to ganger daglig n = 282 (%)	Nilotinib 400 mg to ganger daglig n = 281 (%)	Imatinib 400 mg én gang daglig n = 283 (%)
Etter 12 måneder			
Respons (95 % KI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Ingen respons	19,9	22,1	35,0
CMH test p-verdi for responsrate (versus imatinib 400 mg en gang daglig)	< 0,0001	0,0005	

	Nilotinib 300 mg to ganger daglig n = 282 (%)	Nilotinib 400 mg to ganger daglig n = 281 (%)	Imatinib 400 mg én gang daglig n = 283 (%)
Etter 24 måneder			
Respons (95 % KI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,37)	77,0; 81,8)
Ingen respons	13,1	15,3	23,0
CMH test p-verdi for responsrate (versus imatinib 400 mg én gang daglig)	0,0018	0,0160	

Basert på Kaplan-Meier-estimer var andelen pasienter som opprettholdt responsen i 72 måneder blant pasienter som oppnådde CCyR som følger: 99,1 % (95 % KI: 97,9-100 %) i gruppen som fikk nilotinib 300 mg to ganger daglig, 98,7 % (95 % KI: 97,1-100 %) i gruppen som fikk nilotinib 400 mg to ganger daglig og 97,0 % (95 % KI: 94,7-99,4 %) i gruppen som fikk imatinib 400 mg én gang daglig.

Progresjon til akselerert fase (AF) eller blastkrise (BK) ved behandling er definert som tiden fra randomiseringsdato til den første dokumenterte sykdomsprogresjonen til akselerert fase eller blastkrise eller KML-relatert død. Progresjon til akselerert fase eller blastkrise ved behandling ble observert hos totalt 17 pasienter: 2 pasienter på 300 mg nilotinib to ganger daglig, 3 pasienter på 400 mg nilotinib to ganger daglig og 12 pasienter på imatinib 400 mg en gang daglig. Den estimerte raten av pasienter som ikke progredierte til akselerert fase eller blastkrise ved 72 måneder var henholdsvis 99,3 %, 98,7 % og 95,2 % (HR = 0,1599 og stratifisert log-rank p = 0,0059 mellom nilotinib 300 mg to ganger daglig og imatinib én gang daglig, HR = 0,2457 og stratifisert log-rank p = 0,0185 mellom nilotinib 400 mg to ganger daglig og imatinib én gang daglig). Det var ingen nye rapporterte hendelser av progresjoner til AF/BK på behandling etter 2-årsanalysen.

Ved å inkludere klonal evolusjon som et kriterie for progresjon, progredierte totalt 25 av de behandlede pasientene til akselerert fase eller blastkrise ved cut-off datoen (3 i gruppen som fikk nilotinib 300 mg to ganger daglig, 5 i gruppen som fikk nilotinib 400 mg to ganger daglig og 17 i gruppen som fikk imatinib 400 mg én gang daglig). Den estimerte raten av pasienter som ikke progredierte til akselerert fase eller blastkrise ved 72 måneder (inkludert klonal evolusjon) var henholdsvis 98,7 %, 97,9 % og 93,2 % (HR = 0,1626 og stratifisert log-rank p = 0,0009 mellom nilotinib 300 mg to ganger daglig og imatinib én gang daglig, HR = 0,2848 og stratifisert log-rank p = 0,0085 mellom nilotinib 400 mg to ganger daglig og imatinib én gang daglig).

Totalt 55 pasienter døde under behandling eller under oppfølging etter seponering av behandling (21 i gruppen som fikk nilotinib 300 mg to ganger daglig, 11 i gruppen som fikk nilotinib 400 mg to ganger daglig og 23 i gruppen som fikk imatinib 400 mg én gang daglig). Tjueseks (26) av disse 55 dødsfallene var relatert til KML (6 i gruppen som fikk nilotinib 300 mg to ganger daglig, 4 i gruppen som fikk nilotinib 400 mg to ganger daglig og 16 i gruppen som fikk imatinib 400 mg én gang daglig). Estimert rate av pasienter som var i live etter 72 måneder var henholdsvis 91,6 %, 95,8 % og 91,4 % (HR = 0,8934 og stratifisert log-rank p = 0,7085 mellom nilotinib 300 mg to ganger daglig og imatinib, HR = 0,4632 og stratifisert log-rank p = 0,0314 mellom nilotinib 400 mg to ganger daglig og imatinib). Ved vurdering av kun KML-relaterte dødsfall var estimert rate for total overlevelse etter 72 måneder henholdsvis 97,7 %, 98,5 % og 93,9 % (HR = 0,3694 og stratifisert log-rank p = 0,0302 mellom nilotinib 300 mg to ganger daglig og imatinib, HR = 0,2433 og stratifisert log-rank p = 0,0061 mellom nilotinib 400 mg to ganger daglig og imatinib).

Kliniske studier ved imatinibresistens eller intolerant KML i kronisk fase eller akselerert fase

En åpen, ukontrollert, multisenter fase II-studie ble utført for å bestemme effekten av nilotinib hos voksne KML pasienter med resistens mot eller intoleranse overfor imatinib. Studien har separate behandlingsarmer for kronisk og akselerert fase av sykdommen. Effekten ble basert på inklusjon av 321 KF-pasienter og 137 AF-pasienter. Median varighet av behandlingen var 561 dager for pasienter i KF og 264 dager for pasienter i AF (se tabell 8). Nilotinib ble administrert kontinuerlig, (to ganger

daglig, 2 timer etter et måltid og ingen mat i minst én time etter administrering), med mindre det var tegn til mangelfull respons eller sykdomsprogresjon. Dosen var 400 mg to ganger daglig og doseøkning til 600 mg to ganger daglig var tillatt.

Tabell 8 Varighet av eksponering for nilotinib

	Kronisk fase n = 321	Akselerert fase n = 137
Median varighet av behandling i dager (25-75 percentiler)	561 (196-852)	264 (115-595)

Resistens mot imatinib inkluderte: ikke oppnådd en fullstendig hematologisk respons (etter 3 måneder), cytogenetisk respons (etter 6 måneder) eller ”major” cytogenetisk respons (etter 12 måneder) eller sykdomsprogresjonen etter tidligere cytogenetisk eller hematologisk respons. Intoleranse overfor imatinib omfattet pasienter som avsluttet behandlingen med imatinib på grunn av toksisitet og ikke var i major cytogenetisk respons da de begynte studien.

I alt var 73 % av pasientene imatinibresistente mens 27 % var intolerante overfor imatinib. Hovedandelen av pasientene hadde en lang sykdomshistorie med KML som inkluderte utstrakt tidligere behandling med andre antineoplastiske midler, inkludert imatinib, hydroksyurea, interferon og noen hadde også gjennomgått mislykket organtransplantasjon (tabell 9). Median tidligere imatinibdose hadde vært 600 mg/døgn. Den høyeste tidligere imatinibdose var ≥ 600 mg/døgn hos 74 % av pasientene, hvorav 40 % av pasientene fikk imatinibdose ≥ 800 mg/døgn.

Tabell 9 Karakteristikk av KML sykdomshistorikk

	Kronisk fase (n = 321)	Akselerert fase (n = 137)*
Median tid siden diagnose i måneder (intervall)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Resistent	226 (70 %)	109 (80 %)
Intolerant uten MCyR	95 (30 %)	27 (20 %)
Median behandlingstid med imatinib i dager (25-75 percentiler)	975 (519-1488)	857 (424-1497)
Tidligere hydroksyurea	83 %	91 %
Tidligere interferon	58 %	50 %
Tidligere benmargstransplantasjon	7 %	8 %
*mangler informasjon om status for imatinibresistens/intoleranse for en pasient.		

Det primære endepunktet hos pasienter i KF var major cytogenetisk respons (MCyR), definert som eliminasjon (CCyR komplett cytogenetisk respons) eller signifikant reduksjon til < 35 % Ph+ metafaser (partiell cytogenetisk respons) av Ph+ hematopoetiske celler. Komplette hematologisk respons (CHR) hos pasienter i KF ble evaluert som sekundært endepunkt. Det primære endepunktet hos pasienter i AF var total bekreftet hematologisk respons (HR), definert som enten en komplett hematologisk respons, ingen tegn på leukemi eller tilbakefall til kronisk fase.

Kronisk fase

Raten av MCyR hos 321 pasienter var 51 %. De fleste som responderte oppnådde sin MCyR raskt innen 3 måneder (median 2,8 måneder) etter oppstart av behandling med nilotinib og disse vedvarte. Median tid for å oppnå CCyR var litt over 3 måneder (median 3,4 måneder). Av de pasientene som oppnådde MCyR var det 77 % (95 % KI: 70 % - 84 %) der responsen vedvarte etter 24 måneder.

Median varighet av MCyR har ikke blitt nådd. Av de pasientene som oppnådde CCyR var det 85 % (95 % KI: 78 % - 93 %) der responsen vedvarte etter 24 måneder. Median varighet av CCyR har ikke blitt nådd. Pasienter med en CHR ved behandlingsstart oppnådde MCyR raskere (1,9 versus. 2,8 måneder). Av pasientene i KF uten baseline CHR oppnådde 70 % CHR. Median tid før CHR var 1 måned og median varighet av CHR var 32,8 måneder. Estimert 24 måneders total overlevelseshastighet hos KML-KP pasienter var 87 %.

Akselerert fase

Total bekreftet HR-rate hos 137 av pasientene i AF var 50 %. De fleste som responderte oppnådde HR tidlig i behandlingen med nilotinib (median 1,0 måned) og disse har vedvart (median varighet av bekreftet HR var 24,2 måneder). Av pasientene som oppnådde HR vedvarte responsen etter 24 måneder hos 53 % (95 % KI: 39 % - 67 %). Raten av MCyR var 30 % med en median tid før respons på 2,8 måneder. Av pasientene som oppnådde MCyR vedvarte responsen etter 24 måneder hos 63 % (95 % KI: 45 % - 80 %). Median varighet av MCyR var 32,7 måneder. Estimert 24-måneders total overlevelseshastighet hos KML-AP pasienter var 70 %.

Responstrate for de to behandlingsarmene er presentert i tabell 10.

Tabell 10 Respons ved KML

(Beste responstrate)	Kronisk fase			Akselerert fase		
	Intolerant (n = 95)	Resistent (n = 226)	Total (n = 321)	Intolerant (n = 27)	Resistent (n = 109)	Total* (n = 137)
Hematologisk respons (%)						
Total (95 % KI)	-	-	-	48 (29-68)	51 (42-61)	50 (42-59)
Komplett	87 (74-94)	65 (56-72)	70 ¹ (63-76)	37	28	30
NEL	-	-	-	7	10	9
Tilbakefall til KF	-	-	-	4	13	11
Cytogenetisk respons (%)						
Major (95 % KI)	57 (46-67)	49 (42-56)	51 (46-57)	33 (17-54)	29 (21-39)	30 (22-38)
Komplett	41	35	37	22	19	20
Partiell	16	14	15	11	10	10

NEL = Ingen tegn på leukemi/marg-respons

¹ 114 Pasienter i KF hadde en CHR ved behandlingsstart og var derfor ikke aktuelle for fullstendig hematologisk respons.

* mangler informasjon om status for imatinibresistens/intoleranse for en pasient.

Effektdata hos pasienter med KML-BK er foreløpig ikke tilgjengelig. Det ble også inkludert separate behandlingsarmer i fase II-studien for å undersøke nilotinib i en gruppe pasienter i KF og AF, som på forhånd hadde blitt behandlet i utstrakt grad med flere behandlingsalternativer inkludert en tyrosinkinaseinhibitor i tillegg til imatinib. Av disse pasientene var 30/36 (83 %) behandlingsresistente, ikke intolerante. Hos 22 pasienter i KF undersøkt for effekt, induserte nilotinib en MCyR-rate på 32 % og en CHR-rate på 50 %. Hos 11 pasienter, som ble undersøkt for effekt induserte behandlingen en total HR rate på 36 %.

Etter mislykket behandling med imatinib ble det oppdaget 24 ulike BCR-ABL-mutasjoner i 42 % av KML-pasientene i kronisk fase og 54 % av pasientene i akselerert fase som ble undersøkt for mutasjoner. Nilotinib viste effekt hos pasienter som hadde et mangfold av BCR-ABL-mutasjoner forbundet med imatinibresistens, unntatt T315I.

Seponering av behandling hos voksne Ph+ KML-pasienter i kronisk fase som har fått nilotinib som førstelinjebehandling og som har oppnådd vedvarende dyp molekylær respons

215 voksne pasienter med Ph+ KML i kronisk fase behandlet med nilotinib i førstelinje i ≥ 2 år, og som oppnådde MR4.5 målt ved MolecularMD MRDx BCR-ABL testen, ble inkludert i en åpen

enkeltarmet studie for å fortsette behandling med nilotinib i ytterligere 52 uker (nilotinib konsolideringsfase). 190 av 215 pasienter (88,4 %) gikk videre i fasen for behandlingsfri remisjon (TFR) etter å ha oppnådd vedvarende dyp molekyllær respons i løpet av konsolideringsfasen, definert av følgende kriterier:

- de 4 siste kvartalsvurderingene (gjort hver 12. uke) var minst MR4.0 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \%$ IS) og ble opprettholdt i ett år
- den siste vurderingen var MR4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \%$ IS)
- ikke mer enn to vurderinger mellom MR4.0 og MR4.5 ($0,0032 \%$ IS < $\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \%$ IS).

Det primære endepunktet var prosentandelen pasienter som hadde oppnådd MMR 48 uker etter oppstart av TFR-fasen (alle pasienter som måtte gjenoppta behandling ble vurdert som ikke-respondere).

Tabell 11 Behandlingsfri remisjon (TFR) etter nilotinib som førstelinjebehandling

Pasienter i TFR-fase	190	
uker etter start av TFR-fase	48 uker	264 uker
pasienter som fortsatt har MMR eller bedre	98 (51,6 %, [95 % KI: 44,2, 58,9])	79 ^[2] (41,6 %, 95 % KI: 34,5, 48,9)
Pasienter med avbrutt TFR-fase	93 ^[1]	109
på grunn av tap av MMR	88 (46,3 %)	94 (49,5 %)
på grunn av andre årsaker	5	15
Pasienter som gjenoppstartet behandling etter tap av MMR	86	91
gjenoppnådd MMR	85 (98,8 %)	90 (98,9 %)
gjenoppnådd MR4.5	76 (88,4 %)	84 (92,3 %)

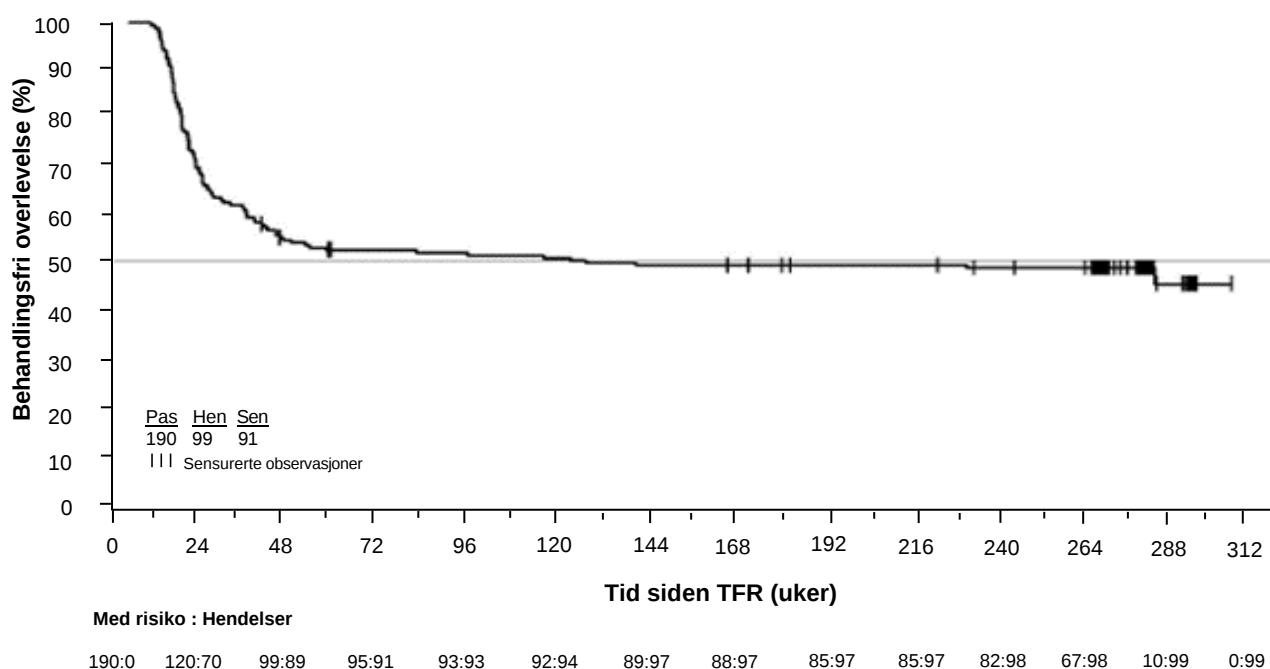
[1] En pasient hadde ikke MMR-tap ved uke 48, men avbrutt TFR-fase.

[2] For to pasienter var ikke PCR-vurdering tilgjengelig ved uke 264, og derfor ble ikke responsen deres vurdert i data cut-off-analysen ved uke 264.

Tiden til MMR og MR4.5 ble gjenoppnådd hos 50 % av alle pasientene som gjenoppstartet behandling, var henholdsvis 7 og 12,9 uker. Kumulativ rate for gjenoppnådd MMR 24 uker etter gjenoppstart av behandling, var 97,8 % (89/91 pasienter). For gjenoppnådd MR4.5 ved uke 48 var den 91,2 % (83/91 pasienter).

Kaplan-Meier-estimatet for median behandlingsfri overlevelse (TFS) var 120,1 uker (95 % KI: 36,9, ikke estimerbar [NE]) (se figur 4). 91 av 190 pasienter (47,9 %) opplevde ikke en TFS-hendelse.

Figur 4 Kaplan-Meier-estimat av behandlingsfri overlevelse etter start av TFR (fullstendig analysesett)



Seponering av behandling hos voksne KML-pasienter i kronisk fase, som har oppnådd vedvarende dyp molekylær respons ved behandling med nilotinib etter tidligere behandling med imatinib

163 voksne pasienter med Ph+ KML i kronisk fase som fikk tyrosinkinasehemmere (TKIs) i ≥ 3 år (imatinib som innledende TKI-behandling i mer enn 4 uker uten dokumentert MR4.5 på imatinib ved tidspunktet for bytte til nilotinib, deretter bytte til nilotinib i minst to år), og som oppnådde MR4.5 med behandling med nilotinib målt gjennom MolecularMD MRDx BCR-ABL testen, ble inkludert i en åpen enkeltarmet studie for å fortsette behandling med nilotinib i ytterligere 52 uker (nilotinib konsolideringsfase). 126 av 163 pasienter (77,3 %) gikk videre i fasen for behandlingsfri remisjon (TFR) etter å ha oppnådd vedvarende dyp molekylær respons i løpet av konsolideringsfasen, definert av følgende kriterier:

- De 4 siste kvartalsvurderingene (gjort hver 12. uke) viste ikke bekreftet tap av MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS) i løpet av ett år.

Det primære endepunktet var andelen pasienter som ikke hadde bekreftet tap av MR4.0 eller tap av MMR innen 48 uker etter seponering av behandling.

Tabell 12 Behandlingsfri remisjon etter nilotinibbehandling etter tidligere imatinibbehandling

Pasienter i TFR-fase	126	
uker etter start av TFR-fase	48 uker	264 uker
pasienter som fortsatt har MMR uten bekreftet tap av MR4.0 og uten gjenoppstart av nilotinib	73 (57,9 %, [95 % KI: 48,8, 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95 % KI: 34,1, 52,0])
Pasienter med avbrutt TFR-fase	53	74 ^[1]
på grunn av bekreftet tap av MR4.0 eller tap av MMR	53 (42,1 %)	61 (82,4 %)
på grunn av andre årsaker	0	13

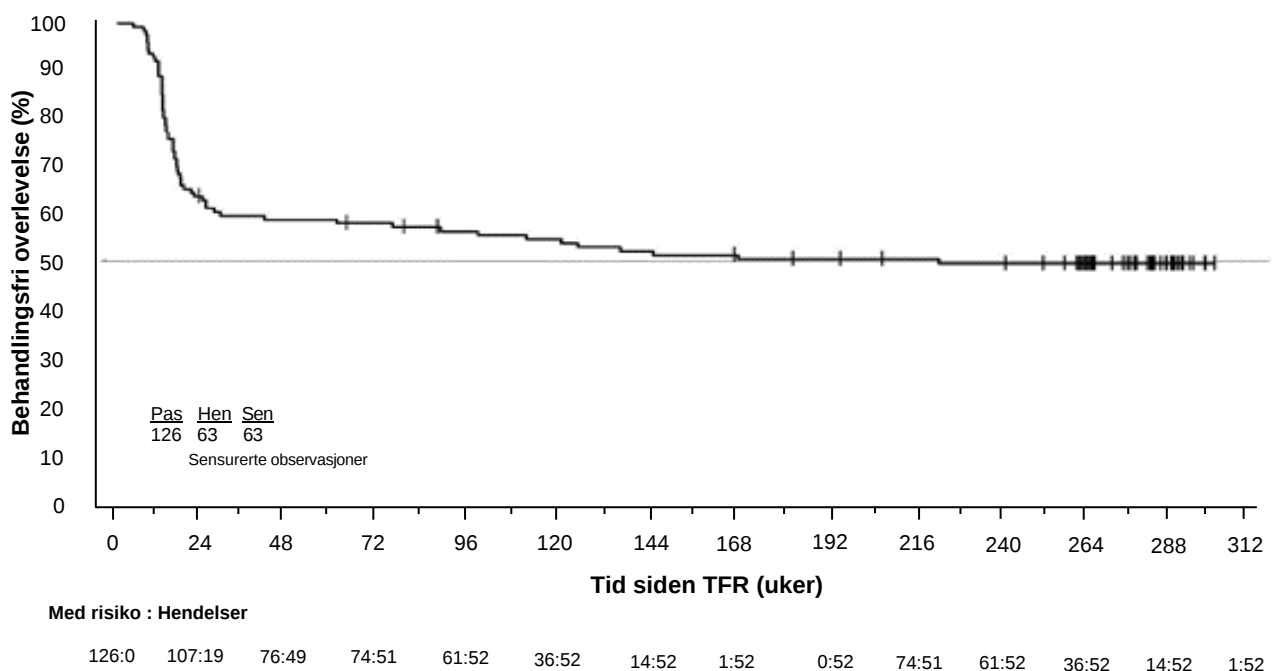
Pasienter i TFR-fase	126	
Pasienter som gjenoppstartet behandling etter tap av MMR eller bekreftet tap av MR4.0	51	59
gjenoppnådd MR4.0	48 (94,1 %)	56 (94,9 %)
gjenoppnådd MR4.5	47 (92,2 %)	54 (91,5 %)

[1] to pasienter hadde MMR (PCR-vurdering) ved uke 264, men hadde senere avbrudd og hadde ingen flere PCR-vurderinger.

Kaplan-Meier-estimert median tid til MR4.0 og MR4.5 ble oppnådd på nytt ved nilotinibbehandling, var henholdsvis 11,1 uker (95 % KI: 8,1, 12,1) og 13,1 uker (95 % KI: 12,0, 15,9). Kumulativ rate for gjenoppnådd MR4.0 og MR4.5 innen 48 uker etter gjenoppstart av behandling, var henholdsvis 94,9 % (56/59 pasienter) og 91,5 % (54/59 pasienter).

Median Kaplan-Meier-estimat for TFS (behandlingsfri overlevelse) er 224 uker (95 % KI: 39,9, NE) (se figur 5). 63 av 126 pasienter (50,0 %) opplevde ikke en TFS-hendelse.

Figur 5 Kaplan-Meier-estimat av behandlingsfri overlevelse etter start av TFR (fullstendig analysesett)



Pediatriisk populasjon

I den pediatrike hovedstudien med nilotinib fikk totalt 58 pasienter fra 2 til < 18 år (25 pasienter nylig diagnostisert med Ph+ KML i kronisk fase og 33 pasienter med imatinib/dasatinib-resistent eller imatinibintolerant Ph+ KML i kronisk fase) behandling med nilotinib med doseringen 230 mg/m² to ganger daglig, avrundet til nærmeste 50 mg dose (til en maksimal enkeltdose på 400 mg). De viktigste studiedataene er oppsummert i tabell 13.

Tabell 13 Oppsummerte data for den pediatrike hovedstudien med nilotinib

	Nylig diagnostisert Ph+ KML-KF (n = 25)	resistent eller intolerant Ph+ KML-KF (n = 33)
Median behandlingsvarighet i måneder, (intervall)	51,9 (1,4-61,2)	60,5 (0,7-63,5)
Median (intervall) faktisk doseintensitet (mg/m ² /dag)	377,0 (149-468)	436,9 (196-493)
Relativ doseintensitet (%) sammenlignet med planlagt dose på 230 mg/m ² to ganger daglig		
Median (intervall)	82,0 (32-102)	95,0 (43-107)
Antall pasienter med > 90 %	12 (48,0 %)	19 (57,6 %)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) ved 12 sykluser, (95 % KI)	60 %, (38,7, 78,9)	48,5 %, (30,8, 66,5)
MMR ved syklus 12, (95 % KI)	64,0 %, (42,5, 82,0)	57,6 %, (39,2, 74,5)
MMR ved syklus 66, (95 % KI)	76,0 %, (54,9, 90,6)	60,6 %, (42,1, 77,1)
Median tid til MMR i måneder (95 % KI)	5,56 (5,52, 10,84)	2,79 (0,03, 5,75)
Ant. pasienter (%) som oppnådde MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) innen syklus 66	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)
Ant. pasienter (%) som oppnådde MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS) innen syklus 66	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Bekreftet tap av MMR blant pasienter som oppnådde MMR	3 av 19	Ingen av 20
Mutasjon som oppsto under behandling	Ingen	Ingen
Sykdomsprogresjon under behandling	1 pasient oppfylte midlertidig den tekniske definisjonen for progresjon til AF/BK *	1 pasient progredierte til AF/BK etter 10,1 måneder med behandling
Total overlevelse		
Ant. hendelser	0	0
Dødsfall under behandling	3 (12 %)	1 (3 %)
Dødsfall under overlevelsesoppfølging	Ikke estimerbart	Ikke estimerbart

* én pasient oppfylte midlertidig den tekniske definisjonen for progresjon til AF/BK (grunnet forhøyet nivå av basofile celler) én måned etter oppstart med nilotinib (med midlertidig behandlingsavbrudd i 13 dager under første syklus). Pasienten ble værende i studien, gikk tilbake til KF og var i CHR og CCyR innen 6 sykluser med nilotinib-behandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal konsentrasjon av nilotinib oppnås 3 timer etter oral administrering. Nilotinibs absorpsjon etter oral administrering var ca. 30 %. Absolutt biotilgjengelighet for nilotinib er ikke fastslått. Sammenlignet med en oral drikkeløsning (pH 1,2 til 1,3) er relativ biotilgjengelighet for nilotinib kapsler ca. 50 %. Hos friske frivillige økte C_{max} og areal under plasmakonsentrasjons-tidskurven (AUC) for nilotinib med henholdsvis 112 % og 82 % sammenlignet med fastende tilstand når nilotinib ble gitt sammen med mat. Administrering av nilotinib 30 minutter eller 2 timer etter matinntak økte biotilgjengeligheten av nilotinib med henholdsvis 29 % og 15 % (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Absorpsjon av nilotinib (relativ biotilgjengelighet) kan reduseres med ca. 48 % og 22 % hos pasienter som har gjennomgått henholdsvis total og partiell gastrektomi.

Distribusjon

Blod/plasma-ratio for nilotinib er 0,71. Basert på *in vitro* forsøk er plasmaproteinbinding ca. 98 %.

Biotransformasjon

Hovedveier for metabolisme identifisert hos friske individer er oksidering og hydroksylering. Nilotinib er den viktigste sirkulerende komponenten som sirkulerer i serum. Ingen av metabolittene bidrar signifikant til den farmakologiske aktiviteten av nilotinib. Nilotinib metaboliseres hovedsaklig av CYP3A4 med et mulig mindre bidrag fra CYP2C8.

Eliminasjon

Etter at én enkeltdose radiomerket nilotinib ble gitt til friske individer ble mer enn 90 % av dosen eliminert innen 7 dager, hovedsaklig i fæces (94 % av dosen). Uendret nilotinib utgjorde 69 % av dosen.

Halveringstid for eliminasjonen estimert ut fra gjentatt dose farmakokinetikk med daglig dosering var ca. 17 timer. Variasjonen i nilotinibs farmakokinetikk mellom pasienter var moderat til høy.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposering for nilotinib ved steady-state var doseavhengig med en økning i systemisk eksposering som var mindre enn doseproposjonal når det ble gitt doser på mer enn 400 mg én gang daglig. Daglig systemisk eksposering for nilotinib når 400 mg ble gitt to ganger daglig var ved steady-state 35 % høyere enn 800 mg gitt en gang daglig. Systemisk eksposering (AUC) av nilotinib ved steady state ved et dosenivå på 400 mg to ganger daglig var tilnærmet 13,4 % høyere enn ved et dosenivå på 300 mg to ganger daglig. Gjennomsnittlige snittmåling og maks konsentrasjoner over 12 måneder var tilnærmet 15,7 % og 14,8 % høyere etter dosering med 400 mg to ganger daglig sammenlignet med 300 mg to ganger daglig. Det var ingen relevant økning i eksposering for nilotinib når dosen ble økt fra 400 mg to ganger daglig til 600 mg to ganger daglig.

Steady-state ble hovedsakelig oppnådd ved dag 8. Økning i eksposering for nilotinib i serum mellom første dose og steady-state var ca. 2 ganger for daglig dosering og 3,8 ganger for to ganger daglig dosering.

For pasienter med svelgevansker, inkludert pediatrike pasienter som ikke er i stand til å svelge de harde kapslene, bør **andre legemidler med nilotinib brukes** i stedet for Nilotinib Viatrix.

Pediatrisk populasjon

Etter at nilotinib 230 mg/m² ble gitt til pediatriske pasienter to ganger daglig, avrundet til nærmeste 50 mg dose (til en maksimal enkeltdose på 400 mg), var steady-state eksponering og clearance av nilotinib tilsvarende (innenfor 2 ganger) som for voksne pasienter behandlet med 400 mg to ganger daglig. Den farmakokinetiske eksponeringen av nilotinib etter en enkeltdose eller flere doser syntes å være sammenlignbar mellom pediatriske pasienter fra 2 år til < 10 år og fra ≥ 10 år til < 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nilotinib har blitt undersøkt i sikkerhetsfarmakologiske-, gjentatt dose toksisitets-, genotoksitets-, reproduksjonstoksitets-, fototoksitets- og karsinogenitetsstudier (rotter og mus).

Farmakologiske sikkerhetsstudier

Nilotinib hadde ikke effekt på CNS eller respiratoriske funksjoner. *In vitro* sikkerhetsstudier på hjerte, med nilotinib i isolerte kaninhjarter, viste preklinisk et tegn til QT forlengelse basert på blokkering av hERG-strøm og forlengelse av aksjonspotensialets varighet. Det ble ikke sett effekter ved EKG-målinger på hunder og aper behandlet i opp til 39 uker eller i en spesiell telemetristudie hos hunder.

Gjentatt dose toksisitetsstudier

Gjentatt dose toksisitetsstudier i hunder med opp til 4 ukers varighet og i cynomolgusaper med opp til 9 måneders varighet, viste at leveren var hovedmålorgan for nilotinibs toksisitet. Endringer inkluderte økt alaninaminotransferase og alkalisk fosfatase-aktivitet, og histopatologiske funn (hovedsaklig sinusoidalcelle eller Kuppfercelle hyperplasi/hypertrofi, hyperplasi i galleveier og periportal fibrose). Generelt var endringene i klinisk kjemi fullt reversible etter en fire ukers periode uten behandling, og histologiske endringer viste en delvis reversibilitet. Eksponeringer ved de laveste dosenivåene der det ble sett levereffekter var lavere enn eksponeringen i mennesker med en dose på 800 mg/døgn. Kun mindre endringer ble sett hos mus og rotter som ble behandlet i opp til 26 uker. Hovedsaklig reversible økninger i kolesterolnivåer ble sett hos rotter, hunder og aper.

Gentoksisitetsstudier

Gentoksisitetsstudier i bakterielle *in vitro*-systemer og mammalske *in vitro*- og *in vivo*-systemer med og uten metabolsk aktivering, viste ikke mutagen potensial for nilotinib.

Karsinogenitetsstudie

I den 2 år lange karsinogenitetsstudien på rotter var uterus hovedmålorganet for ikke-neoplastiske lesjoner (dilatasjon, vaskulær ektasi, hyperplasi i endotelceller, inflammasjon og/eller epitelhyperplasi). Det var ingen tegn til karsinogenitet ved administrering av nilotinibdosser på 5, 15 og 40 mg/kg/dag. Eksponeringen (basert på AUC) ved de høyeste dosenivåene representerte tilnærmet 2x til 3x human daglig eksponering for nilotinib ved steady state (basert på AUC) ved bruk av en dose på 800 mg/dag.

I en 26-ukers karsinogenitetsstudie med Tg.rasH2 mus, hvor nilotinib ble gitt som 30, 100 og 300 mg/kg/dag, ble hud papillomer/karsinomer oppdaget ved 300 mg/kg, hvilket tilsvarer ca. 30 til 40 ganger (basert på AUC) human eksponering ved maksimal godkjent dose på 800 mg/dag (gitt som 400 mg to ganger daglig). Det No-Observed-Effect-Level for neoplastiske lesjoner i huden var 100 mg/kg/dag, hvilket tilsvarer ca. 10 til 20 ganger human eksponering ved maksimal godkjent dose på 800 mg/dag (gitt som 400 mg to ganger daglig). De viktigste målorganene for ikke-neoplastiske lesjoner var huden (epidermal hyperplasi), voksende tenner (degenerasjon/atrofi av emaljeorganet i øvre fortenner og betennelse i tannkjøttet/odontogent epitel av fortenner) og tymus (økt forekomst og/eller alvorlighetsgrad av redusert antall lymfocytter).

Reproduksjonstoksisitets- og fertilitetsstudier

Nilotinib induerte ikke teratogenitet, men viste embryo- og fostertoksisitet ved doser som også viste toksisitet overfor moren. Økt post-implantasjonstap ble observert i begge fertilitetsstudiene, som inkluderte behandling av både hanner og hunner, og embryotoksisitetsstudien som inkluderte behandling av hunner. Dødelighet av embryo og fostereffekter i rotter (hovedsakelig redusert fostervekt, prematur sammenvoksning av ansiktsbenene (sammenvokst kjeveben/kinnben), viscerale endringer og skjelettendringer), og økt resorpsjon av foster og skjelettendringer i kaniner var tilstede i embryotoksisitetsstudiene. I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter førte maternal eksponering overfor nilotinib til redusert kroppsvekt hos de nyfødte. Dette ble assosiert med endringer i fysiske utviklingsparametere og redusert brunst og fertilitetsindeks hos avkommet. Eksponering for nilotinib i hunner ved No-Observed-Adverse-Effect-Levels var generelt lavere eller likt det i mennesker ved 800 mg/døgn.

Det ble ikke observert effekt på spermietall eller –motilitet, eller på fertilitet hos hann- og hunnrotter opptil den høyeste undersøkte dosen, som var ca. 5 ganger høyere enn anbefalt dose hos mennesker.

Studier hos juvenile dyr

I en juvenil utviklingsstudie ble nilotinib gitt via en oral gavage til juvenile rotter fra første uken etter fødsel til ung voksen (dag 70 etter fødsel) ved doser på 2, 6 og 20 mg/kg/dag. Ved siden av standard studieparametere ble vurdering av milepæler i utviklingen, CNS effekter, brunsttid og fertilitet utført. Basert på reduksjon i kroppsvekt hos begge kjønn og en forsinket preputial separasjon hos hanner (som kan være forbundet med vektreduksjonen) ble det No-observed-Effect-Level hos juvenile rotter vurdert til å være 6 mg/kg/dag. Juvenile dyr viste ikke økt sensitivitet overfor nilotinib i forhold til voksne. I tillegg var toksisitetsprofilen observert hos juvenile rotter tilsvarende den observert hos voksne rotter.

Fototoksisitetsstudier

Nilotinib har vist å absorbere lys i UV-B og UV-A-området, blir distribuert i huden og viste et fototoksisk potensial *in vitro*, men dette er ikke observert *in vivo*. Risikoen for at nilotinib skal forårsake fotosensitivisering er derfor ansett som veldig liten.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Nilotinib Viartis 50 mg harde kapsler

Kapselinnhold
Laktosemonohydrat
Krysspovidon type A (E1202)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskall
Hypromellose (E464)
Karragenan (E407)
Kaliumklorid (E508)
Erytrosin (E127)
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)
Titandioksid (E171)
Vann, renset

Fargestoffer, svart
Skjellakk (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroksid (E525)
Jernoksid, svart (E172)

Nilotinib Viatris 150 mg harde kapsler

Kapselinnhold
Laktosemonohydrat
Krysspovidon type A (E1202)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskall
Hypromellose (E464)
Karragenan (E407)
Kaliumklorid (E508)
Erytrosin (E127)
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)
Titandioksid (E171)
Vann, rensset

Fargestoffer, svart
Skjellakk (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroksid (E525)
Jernoksid (E172)

Nilotinib Viatris 200 mg harde kapsler

Kapselinnhold
Laktosemonohydrat
Krysspovidon type A (E1202)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskall
Hypromellose (E464)
Karragenan (E407)
Kaliumklorid (E508)
Jernoksid, gult (E127)
Titandioksid (E171)
Vann, rensset

Fargestoffer, svart
Skjellakk
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroksid (E525)
Jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Nilotinib Viatris 50 mg harde kapsler: Oppbevares ved høyst 30°C.

Nilotinib Viatris 150 mg harde kapsler: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Nilotinib Viatris 200 mg harde kapsler: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Nilotinib Viatris er tilgjengelig i følgende pakningsstørrelser:

50 mg

Enkeltpakninger som inneholder 112 og 120 harde kapsler og multipakninger. Multipakninger som inneholder 112 (4 pakninger à 28) og 120 (3 pakninger à 40) harde kapsler i PVC/PE/PVdC/Alu blistere eller OPA/Alu/PVC/Alu blistere.

Enkeltpakninger som inneholder 112 x 1 og 120 x 1 harde kapsler og multipakninger som inneholder 112 x 1 (4 pakninger à 28 x 1) eller 120 (3 pakninger à 40 x 1) harde kapsler i PVC/PE/PVdC/Alu blistere eller OPA/Alu/PVC/Alu perforerte endoseblistere.

150 mg

Enkeltpakninger som inneholder 28, 112 og 120 harde kapsler og multipakninger som inneholder 112 (4 pakninger à 28) eller 392 (14 pakninger à 28) harde kapsler i PVC/PE/PVdC/Alu blistere eller OPA/Alu/PVC/Alu perforerte endoseblistere.

Enkeltpakninger som inneholder 112 x 1 og 120 x 1 harde kapsler og multipakninger som inneholder 112 x 1 (4 pakninger à 28 x 1) harde kapsler i PVC/PE/PVdC/Alu blistere eller OPA/Alu/PVC/Alu perforerte endoseblistere.

200 mg

Enkeltpakninger som inneholder 28, 112 og 120 harde kapsler 112 (4 pakninger à 28), 120 (3 pakninger à 40) eller 392 (14 pakninger à 28) harde kapsler i PVC/PE/PVdC/Alu blistere eller OPA/Alu/PVC/Alu blistere.

Enkeltpakninger som inneholder 112 x 1 og 120 x 1 harde kapsler og multipakninger som inneholder 112 x 1 (4 pakninger à 28 x 1) harde kapsler i PVC/PE/PVdC/Alu blistere eller OPA/Alu/PVC/Alu perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg: 23-15470
150 mg: 23-15471
200 mg: 23-15472

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. september 2024

10. OPPDATERINGSDATO

18.03.2025