

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nilotinib EG 50 mg gélules
Nilotinib EG 150 mg gélules
Nilotinib EG 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nilotinib EG 50 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate dihydraté de nilotinib équivalent à 50 mg de nilotinib.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 35 mg de lactose.

Nilotinib EG 150 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate dihydraté de nilotinib équivalent à 150 mg de nilotinib.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 104 mg de lactose.

Nilotinib EG 200 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate dihydraté de nilotinib équivalent à 200 mg de nilotinib.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 139 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Nilotinib EG 50 mg gélules

Poudre blanche à jaunâtre dans des gélules en HPMC composées d'une coiffe rouge opaque et d'un corps opaque de couleur jaune clair de taille 4 (longueur approximative de 14,4 mm), portant l'inscription horizontale « 50 mg » imprimée en noir sur le corps de la gélule.

Nilotinib EG 150 mg gélules

Poudre blanche à jaunâtre dans des gélules opaques en HPMC de couleur rouge de taille 1 (longueur approximative de 19,3 mm), portant l'inscription horizontale « 150 mg » imprimée en noir sur le corps de la gélule.

Nilotinib EG 200 mg gélules

Poudre blanche à jaunâtre dans des gélules en HPMC opaques de couleur jaune clair de taille 0 (longueur approximative de 21,4 mm), portant l'inscription horizontale « 200 mg » imprimée en noir sur le corps de la gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nilotinib EG est indiqué dans le traitement :

- des patients adultes et pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive en phase chronique nouvellement diagnostiquée,
- des patients adultes atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Les données d'efficacité chez les patients ayant une LMC en crise blastique ne sont pas disponibles,
- des patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la LMC.

Posologie

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce qu'il entraîne une toxicité inacceptable.

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante selon le schéma posologique habituel.

Posologie pour les patients adultes atteints de LMC chromosome Philadelphie positive

La posologie recommandée est :

- 300 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée,
- 400 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique et phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur.

Posologie pour les patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphie positive

La posologie chez les patients pédiatriques est individualisée et est basée sur la surface corporelle (mg/m²). La posologie recommandée du nilotinib est de 230 mg/m² deux fois par jour, arrondie aux 50 mg les plus proches (jusqu'à une dose unique maximale de 400 mg) (voir Tableau 1). Différents dosages de gélules de Nilotinib EG peuvent être combinés pour obtenir la dose souhaitée.

On ne dispose pas d'expérience sur le traitement des patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans. Il n'y a pas de données chez les patients pédiatriques âgés de moins de 10 ans nouvellement diagnostiqués et les données relatives aux patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans résistants ou intolérants à l'imatinib sont limitées.

Tableau 1 Schéma posologique pédiatrique du nilotinib 230 mg/m² deux fois par jour

Surface corporelle (SC)	Dose en mg (deux fois par jour)
Jusqu'à 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

$\geq 1,64 \text{ m}^2$	400 mg
-------------------------	--------

Patients adultes atteints de LMC chromosome Philadelphia positive en phase chronique ayant reçu le nilotinib en première ligne de traitement et ayant obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde (RM4.5)

L'arrêt du traitement peut être envisagé chez les patients adultes atteints de LMC chromosome Philadelphia positive (Ph+) en phase chronique, éligibles, qui ont été traités par le nilotinib à la posologie de 300 mg deux fois par jour pendant 3 ans minimum si une réponse moléculaire profonde est maintenue pendant un an minimum juste avant l'arrêt du traitement. L'arrêt du nilotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints de LMC (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les patients éligibles qui arrêtent le nilotinib doivent faire l'objet d'une surveillance de leurs taux de transcrits BCR-ABL et de leur numération-formule sanguine avec formule leucocytaire chaque mois pendant un an, puis toutes les 6 semaines la deuxième année, et ensuite toutes les 12 semaines. La surveillance des taux de transcrits BCR-ABL doit être effectuée à l'aide d'un test de diagnostic quantitatif validé permettant de mesurer les taux de réponse moléculaire sur l'échelle internationale (EI) avec une sensibilité d'au moins RM4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ EI}$).

Pour les patients qui perdent la RM4 ($\text{RM4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ EI}$) mais pas la RMM ($\text{RMM} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ EI}$) durant la phase sans traitement, les taux de transcrits BCR-ABL devraient être surveillés toutes les 2 semaines jusqu'à ce que les taux BCR-ABL reviennent à une valeur comprise entre RM4 et RM4.5.

Les patients qui maintiennent leur taux BCR-ABL entre la RMM et la RM4 pendant un minimum de 4 mesures consécutives peuvent reprendre le schéma de surveillance initial.

Les patients qui perdent la RMM doivent reprendre le traitement dans les 4 semaines qui suivent la date connue de la perte de rémission. Le traitement par le nilotinib doit être repris à la posologie de 300 mg deux fois par jour, ou à une posologie réduite de 400 mg une fois par jour, si le patient avait fait l'objet d'une réduction de la posologie avant l'arrêt du traitement.

Les patients qui reprennent le traitement par le nilotinib doivent faire l'objet d'une surveillance mensuelle de leurs taux de transcrits BCR-ABL jusqu'à ce que la RMM soit rétablie et ensuite toutes les 12 semaines (voir rubrique 4.4).

Patients adultes atteints de LMC chromosome Philadelphia positive en phase chronique qui ont obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde (RM4.5) avec le nilotinib après un traitement préalable par l'imatinib

L'arrêt du traitement peut être envisagé chez les patients adultes atteints de LMC chromosome Philadelphia positive (Ph+) en phase chronique, éligibles, qui ont été traités par le nilotinib pendant 3 ans minimum si une réponse moléculaire profonde est maintenue pendant un an minimum juste avant l'arrêt du traitement. L'arrêt du nilotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints de LMC (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les patients éligibles qui arrêtent le nilotinib doivent faire l'objet d'une surveillance de leurs taux de transcrits BCR-ABL et de leur numération-formule sanguine avec formule leucocytaire chaque mois pendant un an, puis toutes les 6 semaines la deuxième année, et ensuite toutes les 12 semaines. La surveillance des taux de transcrits BCR-ABL doit être effectuée à l'aide d'un test de diagnostic quantitatif validé permettant de mesurer les taux de réponse moléculaire sur l'échelle internationale (EI) avec une sensibilité d'au moins RM4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ EI}$).

Les patients présentant une perte confirmée de RM4 ($\text{RM4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ EI}$) durant la phase sans traitement (deux mesures consécutives séparées d'au moins 4 semaines indiquant une perte de RM4) ou une perte de réponse moléculaire majeure ($\text{RMM} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ EI}$) doivent reprendre le traitement dans les 4 semaines qui suivent la date connue de la perte de rémission. Le traitement par le nilotinib doit être repris à la posologie de 300 mg ou 400 mg deux fois par jour. Les patients qui reprennent le traitement par le nilotinib doivent faire l'objet d'une surveillance mensuelle

de leurs taux de transcrits BCR-ABL jusqu'à ce que la réponse moléculaire majeure ou le niveau RM4 antérieurs soient rétablis et ensuite toutes les 12 semaines (voir rubrique 4.4).

Adaptations ou modifications de la posologie

Il peut être nécessaire d'interrompre provisoirement le traitement par le nilotinib et/ou de réduire la posologie en cas de toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie) non liées à la leucémie sous-jacente (voir Tableau 2).

Tableau 2 Adaptations posologiques en cas de neutropénie et de thrombopénie

Patients adultes atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée à la posologie de 300 mg deux fois par jour et de LMC en phase chronique résistants ou intolérants à l'imatinib à la posologie de 400 mg deux fois par jour	NAN* < $1,0 \times 10^9/l$ et/ou numération plaquettaire < $50 \times 10^9/l$	1. Le traitement par le nilotinib doit être interrompu et la numération-formule sanguine doit être surveillée. 2. Le traitement doit être repris dans les 2 semaines à la dose initiale, si la NAN est > $1,0 \times 10^9/l$ et/ou la numération plaquettaire est > $50 \times 10^9/l$. 3. Si les valeurs de la numération-formule sanguine restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 400 mg une fois par jour.
Patients adultes atteints de LMC en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib à la posologie de 400 mg deux fois par jour	NAN* < $0,5 \times 10^9/l$ et/ou numération plaquettaire < $10 \times 10^9/l$	1. Le traitement par le nilotinib doit être interrompu et la numération-formule sanguine doit être surveillée. 2. Le traitement doit être repris dans les 2 semaines à la dose initiale, si la NAN est > $1,0 \times 10^9/l$ et/ou la numération plaquettaire est > $20 \times 10^9/l$. 3. Si les valeurs de la numération-formule sanguine restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 400 mg une fois par jour.
Patients pédiatriques atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée à la posologie de 230 mg/m ² deux fois par jour et de LMC en phase chronique résistants ou intolérants à l'imatinib à la posologie de 230 mg/m ² deux fois par jour	NAN* < $1,0 \times 10^9/l$ et/ou numération plaquettaire < $50 \times 10^9/l$	1. Le traitement par le nilotinib doit être interrompu et la numération-formule sanguine doit être surveillée. 2. Le traitement doit être repris dans les 2 semaines à la dose initiale, si la NAN est > $1,5 \times 10^9/l$ et/ou la numération plaquettaire est > $75 \times 10^9/l$. 3. Si les valeurs de la numération-formule sanguine restent faibles, il pourra être nécessaire de réduire la posologie à 230 mg/m² une fois par jour. 4. Si un événement survient après une réduction de la dose, il convient d'envisager l'arrêt du

		traitement.
--	--	-------------

*NAN = numération absolue des neutrophiles

En cas de toxicité non hématologique modérée ou sévère cliniquement significative, le traitement doit être interrompu, et les patients doivent être surveillés et traités en conséquence. Si la dose initiale était de 300 mg deux fois par jour chez les patients adultes atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, ou de 400 mg deux fois par jour chez les patients adultes atteints de LMC en phase chronique ou accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib, ou de 230 mg/m² deux fois par jour chez les patients pédiatriques, le traitement pourra être repris à la dose de 400 mg une fois par jour chez les patients adultes et à la dose de 230 mg/m² une fois par jour chez les patients pédiatriques après résolution de la toxicité. Si la dose initiale était de 400 mg une fois par jour chez les patients adultes ou de 230 mg/m² une fois par jour chez les patients pédiatriques, le traitement doit être arrêté. Si cela est cliniquement justifié, il convient d'envisager une nouvelle augmentation de la posologie à la dose initiale de 300 mg deux fois par jour chez les patients adultes atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, à 400 mg deux fois par jour chez les patients adultes atteints de LMC en phase chronique ou accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib ou à 230 mg/m² deux fois par jour chez les patients pédiatriques.

Elévation des taux sériques de lipase : en cas d'élévation des taux sériques de lipase de grade 3 ou 4 chez les patients adultes, il faut réduire la posologie à 400 mg une fois par jour ou interrompre le traitement. Chez les patients pédiatriques, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que l'événement revienne à un grade ≤ 1 . Ensuite, si la dose initiale était de 230 mg/m² deux fois par jour, le traitement peut être repris à la dose de 230 mg/m² une fois par jour. Si la dose initiale était de 230 mg/m² une fois par jour, le traitement doit être arrêté. Les taux sériques de lipase doivent être contrôlés une fois par mois ou lorsque cela est cliniquement justifié (voir rubrique 4.4).

Elévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques : en cas d'élévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques de grade 3 ou 4 chez les patients adultes, il faut réduire la posologie à 400 mg une fois par jour ou interrompre le traitement. En cas d'élévation de la bilirubine de grade ≥ 2 ou d'élévation des transaminases hépatiques de grade ≥ 3 chez les patients pédiatriques, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les taux reviennent à un grade ≤ 1 . Ensuite, si la dose initiale était de 230 mg/m² deux fois par jour, le traitement peut être repris à la dose de 230 mg/m² une fois par jour. Si la dose initiale était de 230 mg/m² une fois par jour, et que la récupération à un grade ≤ 1 prend plus de 28 jours, le traitement doit être arrêté. La bilirubinémie et les taux de transaminases hépatiques doivent être contrôlés une fois par mois ou lorsque cela est cliniquement justifié.

Populations particulières

Personne âgée

Environ 12 % des patients dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et 30 % environ des patients dans l'étude de phase II menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique et en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence notable n'a été observée en termes de sécurité et d'efficacité chez les patients de 65 ans et plus par rapport aux adultes âgés de 18 à 65 ans.

Insuffisance rénale

Il n'a pas été mené d'études cliniques chez les patients insuffisants rénaux.

Comme le nilotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par voie rénale, une diminution de la

clairance corporelle totale est peu probable chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique a un effet modéré sur la pharmacocinétique du nilotinib. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, la prudence est requise chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Affections cardiaques

Au cours des études cliniques, les patients présentant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative (p. ex. un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative) ont été exclus. La prudence est requise chez les patients présentant des affections cardiaques cliniquement significatives (voir rubrique 4.4).

Des augmentations du taux de cholestérol sanguin total ont été rapportées avec un traitement par le nilotinib (voir rubrique 4.4). Le profil lipidique doit être déterminé avant l'instauration d'un traitement par le nilotinib, évalué aux 3^e mois et 6^e mois après l'instauration du traitement et au minimum chaque année pendant le traitement chronique.

Des augmentations de la glycémie ont été rapportées avec un traitement par le nilotinib (voir rubrique 4.4). La glycémie doit être évaluée avant l'instauration d'un traitement par le nilotinib et surveillée pendant le traitement.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du nilotinib chez les patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphia positive en phase chronique âgés de 2 à moins de 18 ans ont été établies (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). On ne dispose pas d'expérience chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans ou chez les patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphia positive en phase accélérée ou en crise blastique. Il n'y a pas de données chez les patients pédiatriques âgés de moins de 10 ans nouvellement diagnostiqués et les données relatives aux patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans résistants ou intolérants à l'imatinib sont limitées.

Mode d'administration

Nilotinib EG doit être pris deux fois par jour à 12 heures d'intervalles environ et ne doit pas être pris avec de la nourriture. La gélule doit être avalée entière avec de l'eau. Aucun aliment ne doit être consommé pendant les 2 heures précédant la prise du médicament et pendant une heure au moins après celle-ci.

Pour les patients ayant des difficultés de déglutition, y compris les patients pédiatriques qui ne sont pas en mesure d'avaler les capsules dures, d'autres médicaments contenant du nilotinib doivent être utilisés à la place de Nilotinib EG.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Le traitement par le nilotinib est associé à une thrombopénie, une neutropénie et une anémie (de grade 3 et 4 selon les critères de toxicité communs du National Cancer Institute). Leur incidence est plus fréquente chez les patients atteints de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib, en particulier chez les patients en phase accélérée. Il convient de réaliser une numération-formule sanguine toutes les deux semaines pendant les 2 premiers mois, et une fois par mois ensuite, ou lorsque cela est cliniquement justifié. En général, la myélosuppression a été réversible et elle a pu être traitée par une

interruption temporaire du traitement par le nilotinib ou en diminuant la posologie (voir rubrique 4.2).

Allongement de l'intervalle QT

On a constaté que le nilotinib entraîne un allongement dose-dépendant de la repolarisation ventriculaire cardiaque (mesurée par l'intervalle QT sur l'ECG) chez les patients adultes et pédiatriques.

Dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée recevant 300 mg de nilotinib deux fois par jour, la variation de l'intervalle QTcF moyen, calculé sur une moyenne temporelle, à l'état d'équilibre a été de 6 ms par rapport aux valeurs initiales. Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF > 480 ms. On n'a observé aucun épisode de torsades de pointes.

Dans l'étude de phase II menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique et en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib recevant 400 mg de nilotinib deux fois par jour, la variation de l'intervalle QTcF moyen, calculé sur une moyenne temporelle, à l'état d'équilibre a été respectivement de 5 ms et 8 ms par rapport aux valeurs initiales. Un intervalle QTcF > 500 ms a été observé chez moins de 1 % des patients. Au cours des études cliniques, on n'a observé aucun épisode de torsades de pointes.

Dans une étude menée chez des volontaires sains au cours de laquelle les expositions ont été comparables à celles observées chez les patients, la variation de l'intervalle QTcF moyen, calculé sur une moyenne temporelle, après soustraction des valeurs obtenues avec le placebo, a été de 7 ms par rapport aux valeurs initiales ($IC \pm 4$ ms). Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF supérieur à 450 ms. En outre, aucun cas d'arythmies cliniquement significatives n'a été observé pendant l'étude, et notamment aucun épisode de torsades de pointe (transitoires ou persistantes).

Un allongement significatif de l'intervalle QT peut survenir en cas de prise inappropriée du nilotinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou des médicaments connus comme étant susceptibles d'induire un allongement de l'intervalle QT et/ou des aliments (voir rubrique 4.5). En présence d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie, cet effet peut se renforcer. Un allongement de l'intervalle QT peut exposer les patients à un risque de complications fatales.

Le nilotinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc ou présentant un risque significatif de développer un allongement de l'intervalle QTc, tels que ceux :

- présentant un allongement congénital de l'intervalle QT,
- présentant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative (y compris un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable ou une bradycardie cliniquement significative),
- prenant des médicaments anti-arythmiques ou d'autres substances entraînant un allongement de l'intervalle QT.

Il est conseillé de surveiller étroitement un effet sur l'intervalle QTc et de réaliser un ECG initial avant l'instauration du traitement par le nilotinib et lorsque cela est cliniquement justifié. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration du nilotinib, et ces paramètres doivent être surveillés périodiquement au cours du traitement.

Mort subite

Des cas peu fréquents (0,1 à 1 %) de mort subite ont été rapportés chez des patients atteints de LMC en phase chronique ou en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib et présentant dans leurs antécédents des pathologies cardiaques ou des facteurs de risques cardiaques significatifs. Des

comorbidités en plus de la tumeur maligne sous-jacente, ainsi que des traitements médicamenteux concomitants, étaient aussi fréquemment présents. Les anomalies de repolarisation ventriculaire ont pu être des facteurs contributifs. Aucun cas de mort subite n'a été rapporté dans l'étude de phase III menée chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

Rétention hydrique et œdème

Des formes sévères de rétention hydrique liée au médicament telles que l'épanchement pleural, l'œdème pulmonaire, et l'épanchement péricardique ont été peu fréquemment observées (0,1 à 1 %) dans une étude de phase III menée chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée. Des événements similaires ont été observés lors du suivi post-commercialisation. Une prise de poids rapide et inattendue doit être évaluée avec attention. Si des signes de rétention hydrique sévère apparaissent au cours du traitement par le nilotinib, l'étiologie doit être recherchée et les patients traités en conséquence (voir rubrique 4.2 pour les instructions concernant la gestion des toxicités non hématologiques).

Événements cardiovasculaires

Des événements cardiovasculaires ont été rapportés dans une étude randomisée de phase III menée chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et observés lors du suivi post-commercialisation. Dans cette étude clinique dont la médiane de durée d'exposition au traitement était de 60,5 mois, les événements cardiovasculaires de grade 3 et 4 incluaient une artériopathie oblitérante périphérique (1,4 % et 1,1 % à 300 mg et 400 mg de nilotinib deux fois par jour, respectivement), une ischémique myocardique (2,2 % et 6,1 % à 300 mg et 400 mg de nilotinib deux fois par jour, respectivement) et des accidents cérébrovasculaires ischémiques (1,1 % et 2,2 % à 300 mg et 400 mg de nilotinib deux fois par jour, respectivement). Les patients doivent être informés de consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent des signes ou des symptômes d'événements cardiovasculaires. L'état cardiovasculaire des patients doit être évalué et les facteurs de risque cardiovasculaire surveillés et activement pris en charge au cours du traitement par le nilotinib selon les recommandations standard.

Un traitement approprié devra être prescrit pour gérer les facteurs de risque cardiovasculaire (voir rubrique 4.2 pour les instructions concernant la gestion des toxicités non hématologiques).

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients porteurs chroniques du virus et traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale.

Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'instauration d'un traitement par le nilotinib. Des médecins spécialisés en maladies hépatiques et dans le traitement de l'hépatite B doivent être consultés avant l'instauration du traitement chez les patients porteurs de marqueurs sérologiques positifs (y compris ceux ayant une hépatite B active) et chez les patients dont la sérologie devient positive au cours du traitement. Les patients porteurs du VHB qui doivent être traités par le nilotinib doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes et les symptômes d'une infection active par le VHB tout au long du traitement et plusieurs mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.8).

Surveillance particulière des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique qui ont obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde

Éligibilité pour l'arrêt du traitement

Pour les patients éligibles chez qui l'expression des transcrits BCR-ABL types e13a2/b2a2 ou e14a2/b3a2 est confirmée, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Les patients doivent présenter des transcrits BCR-ABL caractéristiques pour permettre la quantification BCR-ABL, l'évaluation de la profondeur de la réponse moléculaire et la détermination d'une éventuelle perte de rémission

moléculaire après l'arrêt du nilotinib.

Surveillance des patients qui ont arrêté le traitement

Une surveillance fréquente des taux de transcrits BCR-ABL doit être effectuée chez les patients éligibles à un arrêt de traitement à l'aide d'un test de diagnostic quantitatif validé, afin de mesurer les niveaux de réponse moléculaire avec une sensibilité d'au moins RM4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ EI}$). Les taux de transcrits BCR-ABL doivent être évalués avant et pendant l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.2 et 5.1).

La perte de réponse moléculaire majeure ($\text{RMM} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ EI}$) chez les patients atteints de LMC ayant reçu le nilotinib en première ou deuxième ligne de traitement ou la perte confirmée de RM4 (deux mesures consécutives séparées d'au moins 4 semaines indiquant la perte de RM4 ($\text{RM4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ EI}$)) chez les patients atteints de LMC ayant reçu le nilotinib en deuxième ligne de traitement déclencheront la reprise du traitement dans les 4 semaines qui suivent la date connue de la perte de rémission. Une rechute moléculaire peut survenir durant la phase sans traitement, les données sur les résultats à long terme ne sont pas encore disponibles. Il est par conséquent crucial d'effectuer une surveillance fréquente des taux de transcrits BCR-ABL et une numération-formule sanguine avec formule leucocytaire afin de détecter une éventuelle perte de rémission (voir rubrique 4.2). Pour les patients qui n'ont pas récupéré une RMM après trois mois de reprise du traitement, le test de mutation dans le domaine kinase BCR-ABL devrait être effectué.

Examens de laboratoire et surveillance

Lipémie

Dans une étude de phase III réalisée chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée, 1,1 % des patients traités par 400 mg de nilotinib deux fois par jour ont présenté une augmentation du cholestérol total de grade 3-4 ; toutefois aucune augmentation de grade 3-4 n'a été observée dans le groupe recevant 300 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de déterminer les profils lipidiques des patients avant d'instaurer un traitement par le nilotinib, de les évaluer au 3^e mois et au 6^e mois après l'instauration du traitement et au minimum chaque année pendant le traitement chronique (voir rubrique 4.2). Si un traitement par inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (un agent hypolipémiant) est nécessaire, veuillez vous référer à la rubrique 4.5 avant d'instaurer le traitement car certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont également métabolisés par la voie du CYP3A4.

Glycémie

Dans une étude de phase III réalisée chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée, 6,9 % et 7,2 % des patients traités respectivement par 400 mg de nilotinib et 300 mg de nilotinib deux fois par jour, ont présenté une augmentation de la glycémie de grade 3-4. Il est recommandé d'évaluer la glycémie avant d'instaurer le traitement par le nilotinib et de la surveiller au cours du traitement, si cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2). Si les résultats justifient un traitement, les médecins doivent suivre les normes de pratique et les directives thérapeutiques locales.

Interactions avec d'autres médicaments

L'administration concomitante du nilotinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (incluant, mais de manière non exhaustive, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télicyclomycine, ritonavir) doit être évitée. Si l'administration d'un de ces produits s'avère nécessaire, il est recommandé si possible d'interrompre le traitement par le nilotinib (voir rubrique 4.5). Si l'interruption temporaire du traitement n'est pas possible, une surveillance étroite du patient est recommandée, afin de déceler un éventuel allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2).

L'utilisation concomitante du nilotinib et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou le millepertuis) réduit vraisemblablement l'exposition au nilotinib de manière cliniquement significative. Par conséquent, chez les patients recevant du

nilotinib, l'administration concomitante d'alternatives thérapeutiques entraînant un faible potentiel d'induction du CYP3A4 doit être choisie (voir rubrique 4.5).

Effets des aliments

La biodisponibilité du nilotinib est augmentée par la prise alimentaire. Nilotinib EG ne doit pas être pris avec des aliments (voir rubriques 4.2 et 4.5) et il doit être pris 2 heures après un repas. Le patient ne doit consommer aucun aliment pendant une heure au moins après la prise du médicament. Le jus de pamplemousse et les autres aliments connus pour inhiber le CYP3A4 doivent être évités.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique a un effet modéré sur la pharmacocinétique du nilotinib. L'administration unique d'une dose de 200 mg de nilotinib a entraîné des augmentations de l'ASC de 35 %, 35 % et 19 % respectivement, chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, comparativement aux sujets du groupe contrôle présentant une fonction hépatique normale. Le $C_{\max}$ prédictif à l'état d'équilibre du nilotinib était augmenté respectivement de 29 %, 18 % et 22 %. Au cours des études cliniques, les patients présentant des taux de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) > 2,5 fois la limite supérieure de la normale (ou > 5 fois la LSN, si l'augmentation était liée à la maladie) et/ou des taux de bilirubine totale > 1,5 fois la LSN, étaient exclus. Le métabolisme du nilotinib est essentiellement hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent avoir une exposition augmentée au nilotinib et doivent donc être traités avec prudence (voir rubrique 4.2).

Taux sériques de lipase

On a observé une élévation des taux sériques de lipase. Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. En cas d'élévation du taux de lipase associée à des symptômes abdominaux, le traitement par le nilotinib doit être interrompu et des mesures appropriées pour établir le diagnostic et exclure une pancréatite doivent être envisagées.

Gastrectomie totale

La biodisponibilité du nilotinib peut être diminuée chez des patients ayant une gastrectomie totale (voir rubrique 5.2). Un suivi plus fréquent de ces patients doit être envisagé.

Syndrome de lyse tumorale

En raison de la survenue possible de syndrome de lyse tumorale (SLT), il est recommandé de corriger toute déshydratation cliniquement significative et de traiter l'hyperuricémie avant l'instauration du traitement par le nilotinib (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

Des anomalies biologiques de type élévations transitoires légères à modérées des aminotransférases et de la bilirubine totale ont été observées chez l'enfant à une fréquence plus élevée que chez l'adulte, montrant un risque plus élevé d'hépatotoxicité dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.8). La fonction hépatique (taux de bilirubine et de transaminases hépatiques) doit être surveillée tous les mois ou lorsque cela est cliniquement justifié. Les élévations de la bilirubine et des transaminases hépatiques doivent être traitées par une interruption temporaire du nilotinib, une réduction de la dose et/ou un arrêt du nilotinib (voir rubrique 4.2). Dans une étude menée chez les patients pédiatriques atteints de LMC, un retard de croissance a été mis en évidence chez des patients traités par le nilotinib (voir rubrique 4.8). Une surveillance étroite de la croissance chez les patients pédiatriques traités par le nilotinib est recommandée.

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le nilotinib peut être administré en association avec des facteurs de croissance hématopoïétiques tels que l'érythropoïétine ou le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF), si cela est cliniquement indiqué. Il peut être administré avec l'hydroxyurée ou l'anagrélide si cela est cliniquement indiqué.

Le nilotinib est essentiellement métabolisé dans le foie, le CYP3A4 étant considéré comme un facteur prépondérant du métabolisme oxydatif. Le nilotinib est également un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), une pompe à efflux de nombreux médicaments. Par conséquent, les substances exerçant un effet sur le CYP3A4 et/ou la P-gp peuvent influencer l'absorption et l'élimination du nilotinib absorbé par voie systémique.

Substances susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de nilotinib

L'association du nilotinib et de l'imatinib (substrat et modulateur de la P-gp et du CYP3A4) exerce un faible pouvoir inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp. L'ASC de l'imatinib est augmentée de 18 % à 39 %, et l'ASC du nilotinib est augmentées de 18 % à 40 %. Ces variations sont vraisemblablement sans pertinence clinique.

Chez des sujets sains, l'exposition au nilotinib était multipliée par 3 en cas d'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4. Il faut donc éviter le traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycine et télithromycine (voir rubrique 4.4). On peut également s'attendre à une exposition augmentée au nilotinib avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4. L'utilisation d'autres médicaments concomitants inhibant faiblement ou n'inhibant pas le CYP3A4 doit être envisagée.

Substances susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques du nilotinib

La rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, diminue de 64 % la $C_{\max}$ du nilotinib et réduit l'ASC du nilotinib de 80 %. La rifampicine et le nilotinib ne doivent pas être administrés de façon concomitante.

L'administration concomitante des autres médicaments inducteurs du CYP3A4 (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou le millepertuis) diminue aussi probablement l'exposition au nilotinib de manière cliniquement significative. Chez les patients pour lesquels les inducteurs du CYP3A4 sont indiqués, des alternatives thérapeutiques entraînant une induction enzymatique plus faible doivent être choisies.

La solubilité du nilotinib dépend du pH, avec une solubilité plus faible à pH élevé. Chez des volontaires sains ayant reçu de l'ésoméprazole à une dose de 40 mg une fois par jour pendant 5 jours, le pH gastrique a été augmenté de façon significative, mais l'absorption du nilotinib n'a été diminuée que de façon modeste (diminution de la $C_{\max}$ de 27 % et diminution de l'ASC_{0-∞} de 34 %). Le nilotinib peut être utilisé de façon concomitante avec l'ésoméprazole ou d'autres inhibiteurs de la

pompe à protons si nécessaire.

Lors d'une étude chez les sujets sains, aucun changement significatif de la pharmacocinétique du nilotinib n'a été observé quand une dose unique de 400 mg de nilotinib a été administrée 10 heures après et 2 heures avant la famotidine.

Ainsi, lorsque l'utilisation concomitante d'un anti-H2 s'avère nécessaire, ce dernier pourra être administré approximativement 10 heures avant ou 2 heures après la prise du nilotinib.

Dans cette même étude, l'administration d'un anti-acide (hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium/siméticone) 2 heures avant ou après une dose unique de 400 mg de nilotinib n'a pas non plus altéré la pharmacocinétique du nilotinib. Ainsi, si cela s'avère nécessaire, un anti-acide pourra être administré approximativement 2 heures avant ou 2 heures après la prise du nilotinib.

Substances dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par le nilotinib

In vitro, le nilotinib est un inhibiteur relativement puissant du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2D6 et de l'UGT1A1, avec une valeur du K_i qui est plus basse pour le CYP2C9 ($K_i = 0,13 \mu\text{M}$).

Dans une étude d'interaction menée chez des sujets sains avec une dose unique de 25 mg de warfarine, substrat sensible du CYP2C9, une dose de 800 mg de nilotinib n'a pas entraîné de changements des paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la warfarine tels que le temps de prothrombine (TP) et le rapport normalisé international (INR). Il n'existe pas de données à l'état d'équilibre. Cette étude suggère qu'une interaction médicamenteuse cliniquement significative entre le nilotinib et la warfarine est moins probable pour des doses allant jusqu'à 25 mg de warfarine. En l'absence de données à l'état d'équilibre, un contrôle des marqueurs pharmacodynamiques de la warfarine (INR ou TP) est recommandé après l'instauration d'un traitement par le nilotinib (au moins pendant les 2 premières semaines).

Chez les patients atteints d'une LMC, le nilotinib administré à la dose de 400 mg deux fois par jour pendant 12 jours a augmenté l'exposition systémique au midazolam oral (un substrat du CYP3A4) (ASC et $C_{\max}$ respectivement augmentées d'un facteur 2,6 et 2,0). Le nilotinib est un inhibiteur modéré du CYP3A4. En conséquence, l'exposition systémique à d'autres médicaments essentiellement métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) pourrait être augmentée en cas d'administration concomitante avec le nilotinib. Une surveillance adéquate et une adaptation de la posologie peuvent être nécessaires pour les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et possèdent un index thérapeutique étroit (incluant, sans s'y limiter, l'alfentanil, la ciclosporine, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, le sirolimus et le tacrolimus) en cas d'administration concomitante avec le nilotinib.

L'association du nilotinib avec ces statines qui sont majoritairement éliminées par le CYP3A4 peut augmenter le risque de myopathie induite par les statines, y compris la rhabdomyolyse.

Médicaments anti-arythmiques et autres substances susceptibles d'allonger l'intervalle QT

Il faut utiliser le nilotinib avec prudence chez les patients présentant ou pouvant développer un allongement de l'intervalle QT, notamment les patients prenant des médicaments anti-arythmiques tels que amiodarone, disopyramide, procaïnamide, quinidine ou sotalol, ou d'autres médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT tels que chloroquine, halofantrine, clarithromycine, halopéridol, méthadone ou moxifloxacine (voir rubrique 4.4).

Interactions avec les aliments

L'absorption et la biodisponibilité du nilotinib sont augmentées lorsqu'il est pris avec de la nourriture, entraînant une augmentation de la concentration sérique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). Le jus de pamplemousse et les autres aliments connus pour inhiber le CYP3A4 doivent être évités.

Population pédiatrique

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femme en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception très efficace pendant le traitement par le nilotinib et jusqu'à 2 semaines après la fin du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du nilotinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le nilotinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec le nilotinib. En cas d'utilisation en cours de grossesse, la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Si une femme qui est traitée par le nilotinib envisage une grossesse, l'arrêt de traitement pourra être considéré sur la base des critères d'éligibilité à l'arrêt de traitement comme décrit dans les rubriques 4.2 et 4.4. Il existe un nombre limité de données sur les grossesses de patientes tentant une rémission sans traitement (RST). Si la grossesse est planifiée pendant la phase de RST, la patiente doit être informée d'une éventuelle nécessité de reprendre le traitement par le nilotinib pendant la grossesse (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si le nilotinib est excrété dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du nilotinib dans le lait (voir rubrique 5.3). Comme un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par le nilotinib et durant les 2 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le nilotinib n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il est recommandé aux patients présentant des vertiges, une fatigue, des troubles de la vision ou d'autres effets indésirables susceptibles d'altérer leur aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, de s'abstenir de mener ces activités tant que ces effets indésirables persistent (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité est basé sur les données regroupées de 3 422 patients traités par le nilotinib dans 13 études cliniques dans les indications approuvées : patients adultes et pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive en phase chronique nouvellement diagnostiquée (5 études cliniques portant sur 2 414 patients), patients adultes atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib (6 études cliniques portant sur 939 patients) et

patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib (2 études cliniques portant sur 69 patients). Ces données regroupées représentent 9 039,34 patients-années d'exposition.

Le profil de sécurité du nilotinib est cohérent dans toutes les indications.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 15\%$) issus des données de sécurité regroupées étaient : rash (26,4 %), infection des voies aériennes supérieures (incluant pharyngite, rhinopharyngite, rhinite) (24,8 %), céphalées (21,9 %), hyperbilirubinémie (incluant une élévation de la bilirubine sanguine) (18,6 %), arthralgies (15,8 %), fatigue (15,4 %), nausées (16,8 %), prurit (16,7 %) et thrombopénie (16,4 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études cliniques et lors du suivi post-commercialisation (Tableau 3) sont listés par classe de systèmes d'organes (classification MedDRA) et catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 Effets indésirables

Infections et infestations	
Très fréquent :	Infection des voies aériennes supérieures (incluant pharyngite, rhinopharyngite, rhinite)
Fréquent :	Folliculite, bronchite, candidose (incluant candidose orale), pneumonie, gastro-entérite, infection des voies urinaires
Peu fréquent :	Infection à herpèsvirus, abcès anal, candidose (infection à Candida), furoncle, sepsis, abcès sous-cutané, pied d'athlète
Rare :	Réactivation de l'hépatite B
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Peu fréquent :	Papillome cutané
Rare :	Papillome buccal, paraprotéinémie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Anémie, thrombopénie
Fréquent :	Leucopénie, leucocytose, neutropénie, thrombocytose
Peu fréquent :	Eosinophilie, neutropénie fébrile, lymphopénie, pancytopenie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent :	Hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Très fréquent :	Retard de croissance
Fréquent :	Hypothyroïdie
Peu fréquent :	Hyperthyroïdie
Rare :	Hyperparathyroïdie secondaire, thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent :	Déséquilibre électrolytique (incluant hypomagnésémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hyperphosphatémie), diabète, hyperglycémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, appétit diminué, goutte, hyperuricémie, hypophosphatémie (incluant phosphore sanguin diminué)
Peu fréquent :	Déshydratation, appétit augmenté, dyslipidémie, hypoglycémie
Rare :	Trouble de l'appétit, syndrome de lyse tumorale

Affections psychiatriques	
Fréquent :	Dépression, insomnie, anxiété
Peu fréquent :	Amnésie, confusion mentale, désorientation
Rare :	Dysphorie
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalée
Fréquent :	Sensation vertigineuse, hypoesthésie, paresthésie, migraine
Peu fréquent :	Accident cérébrovasculaire, hémorragie cérébrale intracrânienne, accident ischémique cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus cérébral, perte de conscience (incluant syncope), tremblements, perturbation de l'attention, hyperesthésie, dysesthésie, léthargie, neuropathie périphérique, syndrome des jambes sans repos, paralysie faciale
Rare :	Sténose de l'artère basilaire, œdème cérébral, névrite optique
Affections oculaires	
Fréquent :	Conjonctivite, sécheresse oculaire (incluant xérophtalmie), irritation oculaire, hyperhémie (sclérale, conjonctivale, oculaire), vision trouble
Peu fréquent :	Défauts visuels, hémorragie conjonctivale, baisse de l'acuité visuelle, œdème palpébral, blépharite, photopsie, conjonctivite allergique, diplopie, hémorragie oculaire, douleur oculaire, prurit oculaire, gonflement oculaire, maladie de la surface oculaire, œdème périorbitaire, photophobie
Rare :	Choriorétinopathie, œdème papillaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Vertiges, douleur auriculaire, acouphènes
Peu fréquent :	Troubles de l'audition (hypoacousie)
Affections cardiaques	
Fréquent :	Angine de poitrine, arythmie (incluant bloc auriculoventriculaire, flutter cardiaque, extrasystoles ventriculaires, tachycardie, fibrillation auriculaire, bradycardie), palpitations, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, maladie de l'artère coronaire
Peu fréquent :	Infarctus du myocarde, souffle cardiaque, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque, dysfonctionnement diastolique, bloc de branche gauche, péricardite
Rare :	Cyanose, fraction d'éjection diminuée
Fréquence indéterminée :	Dysfonction ventriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypertension, bouffées congestives, artériopathie oblitérante périphérique
Peu fréquent :	Crise aiguë d'hypertension, claudication intermittente, sténose d'une artère périphérique, hématome, artériosclérose, hypotension, thrombose
Rare :	Choc hémorragique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Toux
Fréquent :	Dyspnée, dyspnée d'effort, épistaxis, douleur oropharyngée
Peu fréquent :	Œdème pulmonaire, épanchement pleural, pneumopathie interstitielle diffuse, douleur pleurale, pleurésie, irritation de la gorge, dysphonie, hypertension pulmonaire, sibilances
Rare :	Douleur pharyngolaryngée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Nausées, douleur abdominale haute, constipation, diarrhée, vomissements
Fréquent :	Pancréatite, gêne abdominale, distension abdominale, flatulence, douleur abdominale, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, stomatite

Peu fréquent :	Hémorragie gastro-intestinale, méléna, ulcération buccale, douleur œsophagienne, sécheresse buccale, sensibilité dentaire (hyperesthésie des dents), dysgueusie, entérocologie, ulcère gastrique, gingivite, hernie hiatale, hémorragie rectale
Rare :	Ulcère gastro-intestinal perforé, hématomène, ulcère œsophagien, œsophagite ulcéreuse, hémorragie rétropéritonéale, subilés
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent :	Hyperbilirubinémie (incluant bilirubine sanguine augmentée)
Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Peu fréquent :	Hépatotoxicité, hépatite toxique, ictère, cholestase, hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Rash, prurit, alopecie
Fréquent :	Sueurs nocturnes, eczéma, urticaire, hyperhidrose, contusion, acné, dermatite (incluant les dermatites allergiques, exfoliatives et acnéiformes), sécheresse cutanée, érythème
Peu fréquent :	Rash avec exfoliation, éruption d'origine médicamenteuse, douleur de peau, ecchymoses, gonflement du visage, vésication, kystes dermiques, érythème noueux, hyperkératose, pétéchies, réaction de photosensibilité, psoriasis, altération de la couleur cutanée, exfoliation cutanée, hyperpigmentation cutanée, hypertrophie cutanée, ulcère cutané
Rare :	Erythème polymorphe, érythrodysesthésie palmo-plantaire, hyperplasie sébacée, atrophie cutanée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent :	Myalgie, arthralgie, dorsalgie, extrémités douloureuses
Fréquent :	Douleur musculosquelettique du thorax, douleur musculosquelettique, cervicalgie, faiblesse musculaire, contractures musculaires, douleur osseuse
Peu fréquent :	Raideur musculosquelettique, tuméfaction articulaire, arthrite, douleur du flanc
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Pollakiurie, dysurie
Peu fréquent :	Impériosité mictionnelle, nycturie, chromaturie, hématurie, insuffisance rénale, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Dysérection, ménorragie
Peu fréquent :	Douleur mammaire, gynécomastie, gonflement du mamelon
Rare :	Induration mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Fatigue, fièvre
Fréquent :	Douleur thoracique (incluant douleur thoracique non cardiaque), douleur, gêne thoracique, malaise, asthénie et œdèmes périphériques, frissons, syndrome grippal
Peu fréquent :	Œdème de la face, œdème déclive, sensations de modifications de la température corporelle (sensations de chaud, sensations de froid), œdème localisé
Rare :	Mort subite
Investigations	
Très fréquent :	Alanine aminotransférase augmentée, lipase augmentée
Fréquent :	Hémoglobine diminuée, amylase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée, poids diminué, poids augmenté, créatinine augmentée, cholestérol total augmenté

Peu fréquent :	Lactate déshydrogénase sanguine augmentée, urée sanguine augmentée, bilirubine libre sanguine augmentée, parathormone sanguine augmentée, triglycérides sanguins augmentés, diminution des globulines, cholestérol des lipoprotéines (incluant les lipoprotéines de basse et de haute densité) augmenté, troponine augmentée
Rare :	Glucose sanguin diminué, insuline sanguine diminuée, insuline sanguine augmentée, peptide C-insuline diminué

Remarque : les effets indésirables n'ont pas tous été observés dans les études pédiatriques.

Description de certains effets indésirables

Mort subite

Des cas peu fréquents (0,1 à 1 %) de mort subite ont été rapportés au cours d'études cliniques menées avec le nilotinib et dans le cadre de programmes d'usage compassionnel chez des patients atteints de LMC en phase chronique ou en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib ayant des antécédents de pathologie cardiaque ou des facteurs de risque cardiaques significatifs associés (voir rubrique 4.4).

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité du nilotinib chez les patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans) atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique (n = 58) a été étudiée dans une étude principale couvrant une période de 60 mois (voir rubrique 5.1). Chez les patients pédiatriques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés étaient généralement comparables à ceux observés chez les adultes, à l'exception d'une hyperbilirubinémie/élévation de la bilirubine sanguine (grade 3/4 : 10,3 %) et une élévation des transaminases (AST de grade 3/4 : 1,7 %, ALT de grade 3/4 : 12,1 %) qui ont été rapportées à une fréquence plus élevée que chez les patients adultes. Les taux de bilirubine et de transaminases hépatiques doivent être contrôlés au cours du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Retard de croissance chez les patients pédiatriques

Dans une étude effectuée sur la population pédiatrique atteinte de LMC, avec une exposition médiane de 51,9 mois chez des patients nouvellement diagnostiqués et de 59,9 mois chez des patients avec une LMC Ph+ en phase chronique résistants à l'imatinib/au dasatinib ou intolérants à l'imatinib, une décélération de la croissance (dépassant au moins deux lignes de percentile principales par rapport aux valeurs initiales) a été observée chez huit patients : cinq patients (8,6 %) ont dépassé deux lignes de percentile principales par rapport aux valeurs initiales et trois patients (5,2 %) ont dépassé trois lignes de percentile principales par rapport aux valeurs initiales. Des événements liés à un retard de croissance ont été rapportés chez 3 patients (5,2 %). Une surveillance étroite de la croissance chez les patients pédiatriques traités par le nilotinib est recommandée (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), www.afmps.be – Division

Vigilance –

site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ou adresse mail : ADR@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Des cas isolés de surdosage intentionnel avec le nilotinib ont été rapportés, le nombre de gélules du nilotinib ingérées avec de l'alcool et d'autres médicaments n'était pas précisé. Les effets incluaient une neutropénie, des vomissements et une somnolence. Aucune modification de l'ECG ou hépatotoxicité n'ont été rapportées.

Ces cas rapportés se sont résolus par un rétablissement.

En cas de surdosage, le patient doit être placé sous surveillance et recevoir un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL, Code ATC : L01EA03.

Mécanisme d'action

Le nilotinib est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase ABL de l'oncoprotéine BCR-ABL, à la fois dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives. La substance présente une forte affinité pour le site de liaison de l'ATP, ce qui en fait un inhibiteur puissant du BCR-ABL de type sauvage, également actif contre 32 sur 33 formes mutantes du BCR-ABL résistantes à l'imatinib. En raison de cette activité biochimique, le nilotinib inhibe de manière sélective la prolifération et induit l'apoptose au niveau des lignées cellulaires et des cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives, chez les patients atteints de LMC. Dans les modèles murins de LMC, en cas d'administration orale, le nilotinib en monothérapie réduit la charge tumorale et prolonge la survie.

Effets pharmacodynamiques

Le nilotinib a peu ou pas d'effet sur la plupart des autres protéines kinases examinées (y compris SRC), à l'exception des kinases des récepteurs PDGF, KIT et Ephrine qu'il inhibe à des concentrations comprises dans l'intervalle atteint après une administration orale aux doses thérapeutiques recommandées dans le traitement de la LMC (voir Tableau 4).

Tableau 4 Profil d'inhibition de l'activité kinase par le nilotinib (phosphorylation CI50 nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Efficacité clinique

Etudes cliniques dans la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée

Une étude clinique en ouvert, multicentrique, randomisée de phase III a été menée pour évaluer l'efficacité du nilotinib versus imatinib chez 846 patients adultes atteints de LMC en phase chronique

nouvellement diagnostiquée confirmée par analyse cytogénétique. Le diagnostic datait de moins de 6 mois et les patients n'étaient pas traités au préalable à l'exception des traitements par hydroxyurée et/ou anagrélide.

Selon la randomisation 1:1:1, les patients recevaient soit 300 mg de nilotinib deux fois par jour (n = 282), soit 400 mg de nilotinib deux fois par jour (n = 281), soit 400 mg d'imatinib une fois par jour (n = 283). La randomisation était stratifiée selon le score de Sokal à la date du diagnostic.

Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées dans les trois bras de traitement. L'âge médian était de 47 ans dans les deux bras nilotinib et de 46 ans dans le bras imatinib. Les proportions de patients âgés de 65 ans et plus étaient de 12,8 % dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, de 10,0 % dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et de 12,4 % dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour. Il y avait légèrement plus d'hommes que de femmes (respectivement 56,0 %, 62,3 % et 55,8 % dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Plus de 60 % des patients étaient Blancs et 25 % des patients étaient Asiatiques.

La date de première analyse était prévue quand tous les 846 patients avaient atteint 12 mois de traitement (ou arrêté prématurément). Les analyses ultérieures reflètent le moment où les patients avaient atteint 24, 36, 48, 60 et 72 mois de traitement (ou arrêté prématurément). La durée médiane de traitement a été d'environ 70 mois dans les groupes de traitement par le nilotinib et 64 mois dans le groupe de traitement par l'imatinib. La dose médiane réelle était de 593 mg/jour pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour, de 772 mg/jour pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et de 400 mg/jour pour l'imatinib à 400 mg une fois par jour. Cette étude est en cours.

Le critère primaire d'efficacité était la réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois. La RMM était définie comme un ratio BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % sur l'échelle internationale (EI), mesurée par réaction en chaîne de polymérase quantitative (RQ-PCR), ce qui correspond à une réduction ≥ 3 log du transcrit BCR-ABL par rapport au taux initial standardisé. Le taux de RMM à 12 mois était statistiquement significativement supérieur pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour par rapport à l'imatinib à 400 mg une fois par jour (44,3 % versus 22,3 %, $p < 0,0001$). Le taux de RMM à 12 mois était également statistiquement significativement supérieur pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour par rapport à l'imatinib 400 mg une fois par jour (42,7 % versus 22,3 %, $p < 0,0001$).

Les taux de RMM à 3, 6, 9 et 12 mois étaient de 8,9 %, 33 %, 43,3 % et 44,3 % pour le nilotinib à 300 mg deux fois par jour, de 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % et 42,7 % pour le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et de 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % et 22,3 % pour l'imatinib à 400 mg une fois par jour.

Les taux de RMM à 12, 24, 36, 48, 60 et 72 mois sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 Taux de RMM

	Nilotinib 300 mg deux fois par jour n = 282 (%)	Nilotinib 400 mg deux fois par jour n = 281 (%)	Imatinib 400 mg une fois par jour n = 283 (%)
RMM à 12 mois			
Réponse (IC à 95 %)	44,3 ¹ (38,4 ; 50,3)	42,7 ¹ (36,8 ; 48,7)	22,3 (17,6 ; 27,6)
RMM à 24 mois			
Réponse (IC à 95 %)	61,7 ¹ (55,8 ; 67,4)	59,1 ¹ (53,1 ; 64,9)	37,5 (31,8 ; 43,4)
RMM à 36 mois²			
Réponse (IC à 95 %)	58,5 ¹ (52,5 ; 64,3)	57,3 ¹ (51,3 ; 63,2)	38,5 (32,8 ; 44,5)
RMM à 48 mois³			
Réponse (IC à 95 %)	59,9 ¹ (54,0 ; 65,7)	55,2 (49,1 ; 61,1)	43,8 (38,0 ; 49,8)
RMM à 60 mois⁴			
Réponse (IC à 95 %)	62,8 (56,8 ; 68,4)	61,2 (55,2 ; 66,9)	49,1 (43,2 ; 55,1)

RMM à 72 mois ⁵			
Réponse (IC à 95 %)	52,5 (46,5 ; 58,4)	57,7 (51,6 ; 63,5)	41,7 (35,9 ; 47,7)

¹ Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), valeur p pour le taux de réponse (versus l'imatinib 400 mg) < 0,0001

² Seuls les patients avec une RMM à un temps donné sont inclus comme répondeurs pour ce temps. Au total, 199 (35,2 %) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 36 mois (87 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et 112 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n = 17), de la présence initiale de transcrits atypiques (n = 7) ou de l'arrêt de l'étude avant le mois 36 (n = 175).

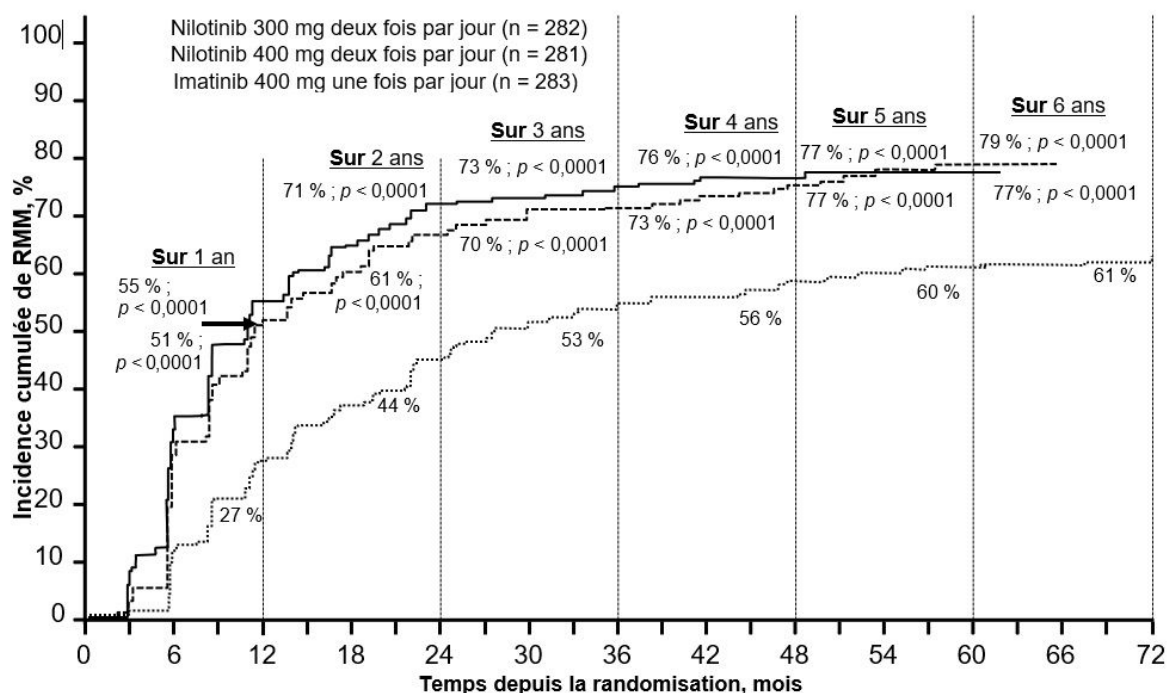
³ Seuls les patients avec une RMM à un temps donné sont inclus comme répondeurs pour ce temps. Au total, 305 (36,1 %) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 48 mois (98 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 88 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 119 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n = 18), de la présence initiale de transcrits atypiques (n = 8) ou de l'arrêt de l'étude avant le mois 48 (n = 279).

⁴ Seuls les patients avec une RMM à un temps donné sont inclus comme répondeurs pour ce temps. Au total, 322 (38,1 %) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 60 mois (99 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 93 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 130 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n = 9), de la présence initiale de transcrits atypiques (n = 8) ou de l'arrêt de l'étude avant le mois 60 (n = 305).

⁵ Seuls les patients avec une RMM à un temps donné sont inclus comme répondeurs pour ce temps. Au total, 395 (46,7 %) patients n'étaient pas évaluables pour la RMM à 72 mois (130 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 110 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 155 dans le bras imatinib) en raison d'évaluations PCR manquantes/non évaluables (n = 25), de la présence initiale de transcrits atypiques (n = 8) ou de l'arrêt de l'étude avant le mois 72 (n = 362).

Les taux de RMM à différents temps (incluant les patients répondeurs ayant obtenu une RMM à ces temps ou avant comme répondeurs) sont présentés en incidence cumulée de RMM (voir Figure 1).

Figure 1 Incidence cumulée de RMM



Pour tous les groupes de risque de Sokal, les taux de RMM à tous les temps sont restés systématiquement plus élevés dans les deux bras nilotinib que dans le bras imatinib.

Dans une analyse rétrospective, 91 % (234/258) des patients du bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour ont présenté des taux de BCR-ABL ≤ 10 % après trois mois de traitement contre 67 % (176/264) des patients du bras imatinib à 400 mg une fois par jour. Chez les patients présentant des taux de BCR-ABL ≤ 10 % après 3 mois de traitement, la survie globale à 72 mois était supérieure à celle des patients ne présentant pas ce niveau de réponse moléculaire (respectivement 94,5 % versus 77,1 % [$p = 0,0005$]).

Sur la base de l'analyse Kaplan-Meier du délai jusqu'à la première RMM, la probabilité d'atteindre une RMM à différents temps est plus élevée dans les deux bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour (HR = 2,17 et test de log-rank stratifié $p < 0,0001$ entre le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et le bras imatinib à 400 mg une fois par jour, HR = 1,88 et test de log-rank stratifié $p < 0,0001$ entre le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et le bras imatinib à 400 mg une fois par jour).

Les proportions de patients ayant obtenu une réponse moléculaire $\leq 0,01$ % et $\leq 0,0032$ % sur l'EI à différents temps sont présentées dans le Tableau 6, et les proportions de patients ayant obtenu une réponse moléculaire $\leq 0,01$ % et $\leq 0,0032$ % sur l'EI selon les différents temps sont présentées dans les Figures 2 et 3. Des réponses moléculaires $\leq 0,01$ % et $\leq 0,0032$ % sur l'EI correspondent respectivement à une réduction ≥ 4 log et $\geq 4,5$ log des transcrits BCR-ABL par rapport à un taux initial standardisé.

Tableau 6 Proportions de patients ayant obtenu une réponse moléculaire $\leq 0,01$ % (réduction de 4 log) et $\leq 0,0032$ % (réduction de 4,5 log)

	Nilotinib 300 mg deux fois par jour n = 282 (%)		Nilotinib 400 mg deux fois par jour n = 281 (%)		Imatinib 400 mg une fois par jour n = 283 (%)	
	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %	$\leq 0,01$ %	$\leq 0,0032$ %
A 12 mois	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
A 24 mois	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
A 36 mois	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
A 48 mois	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
A 60 mois	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
A 72 mois	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Figure 2 Incidence cumulée de réponses moléculaires $\leq 0,01$ % (réduction de 4 log)

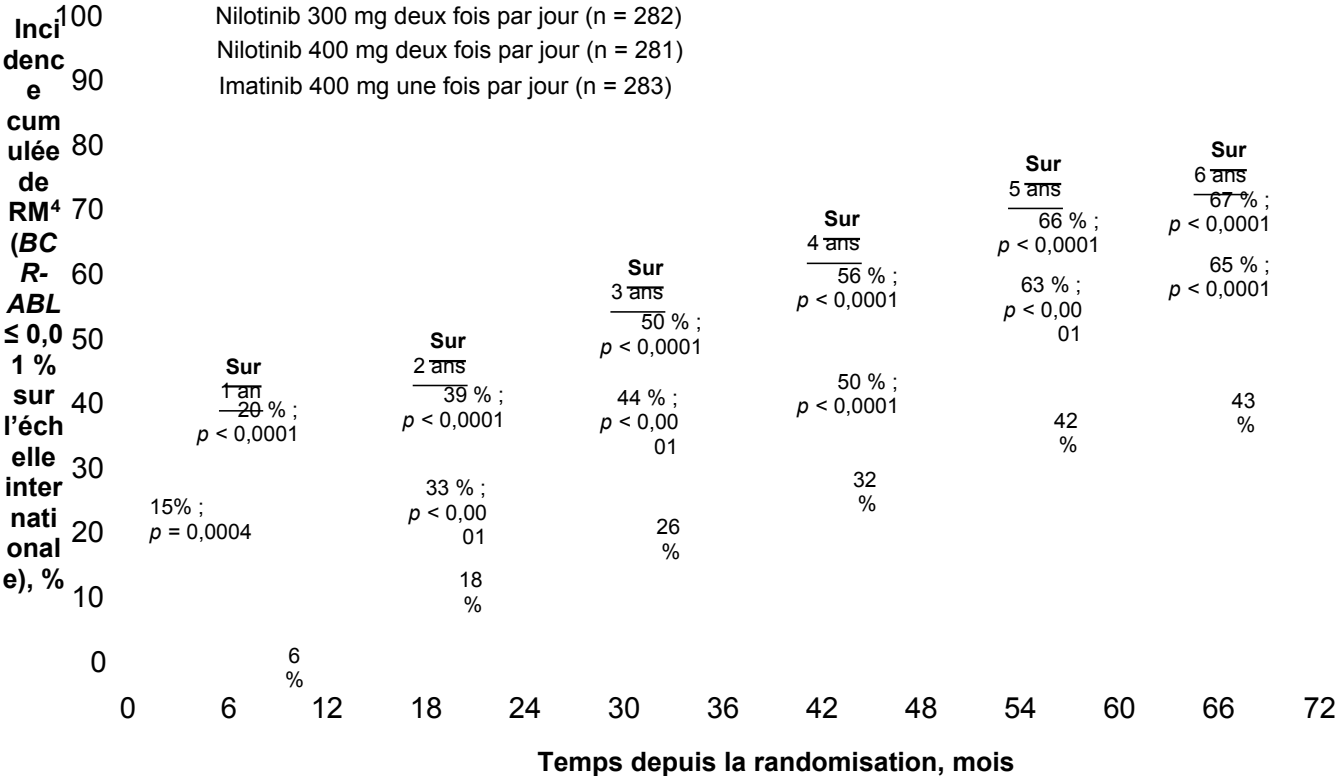
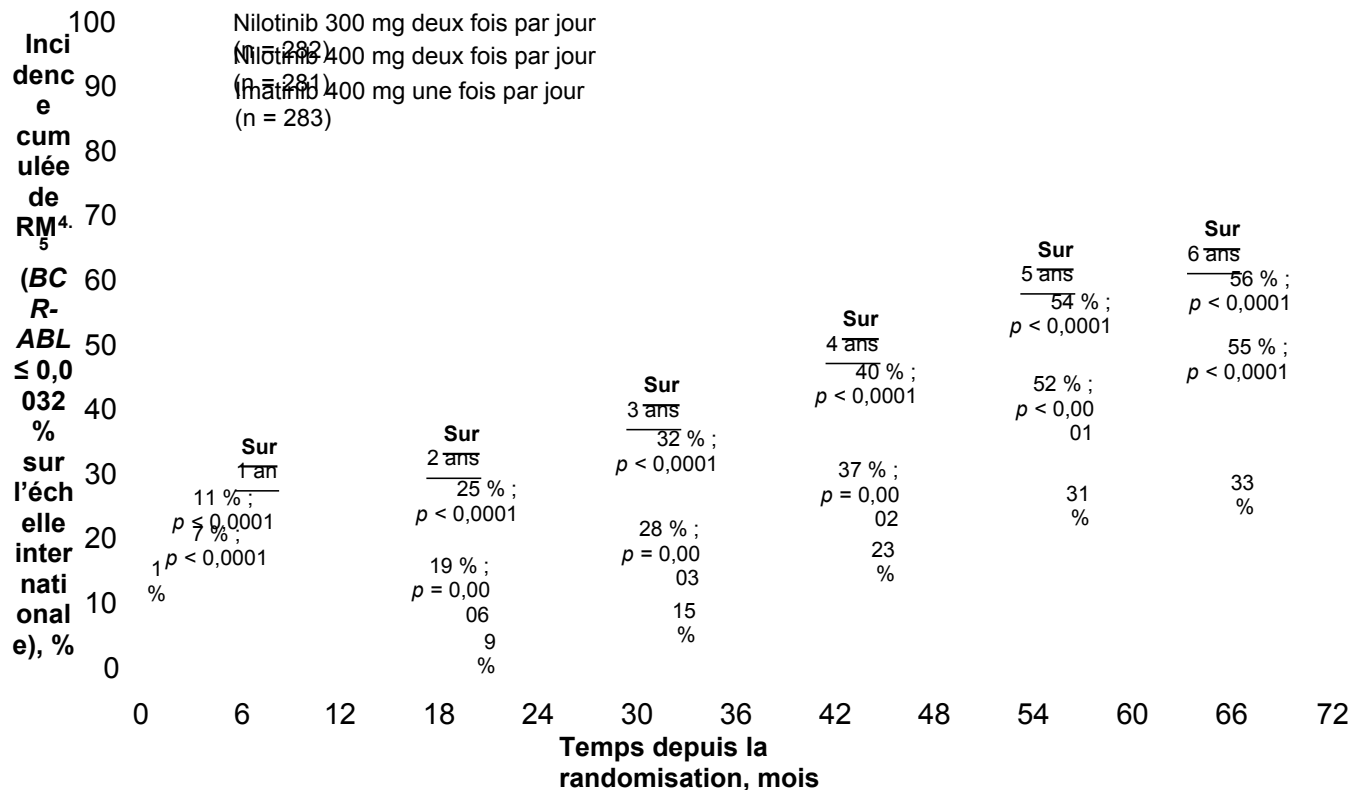


Figure 3 Incidence cumulée de réponses moléculaires $\leq 0,0032$ % (réduction de 4,5 log)



Sur la base des estimations de Kaplan-Meier de la durée de première RMM, les proportions de patients ayant maintenu la réponse pendant 72 mois parmi les patients ayant obtenu une RMM étaient de 92,5 % (IC à 95 % : 88,6 – 96,4 %) dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, de 92,2 % (IC à 95 % : 88,5 – 95,9 %) dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et de 88,0 % (IC à 95 % : 83,0 – 93,1 %) dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

La réponse cytogénétique complète (RCyC) était définie comme étant 0 % de métaphases Ph⁺ dans la moelle osseuse, évaluée sur un minimum de 20 métaphases. Le meilleur taux de RCyC à 12 mois (les patients ayant obtenu une RCyC à 12 mois ou plus tôt étaient considérés répondeurs) était significativement plus élevé dans les deux bras nilotinib à 300 mg et nilotinib à 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour, voir Tableau 7.

Le taux de RCyC sur 24 mois (incluant les patients répondeurs ayant obtenu une RCyC à 24 mois ou avant) a été statistiquement plus élevé dans les deux bras nilotinib à 300 mg et 400 mg deux fois par jour que dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

Tableau 7 Meilleur taux de RCyC

	Nilotinib 300 mg deux fois par jour n = 28	Nilotinib 400 mg deux fois par jour n = 28	Imatinib 400 mg une fois par jour n = 283 (%)
	2	1	
	(%)	(%)	

Sur 12 mois			
Réponse (IC à 95 %)	80,1 (75,0 ; 84,6)	77,9 (72,6 ; 82,6)	65,0 (59,2 ; 70,6)
Absence de réponse	19,9	22,1	35,0
Valeur p pour le taux de réponse selon le test de CMH (versus l'imatinib à 400 mg une fois par jour)	< 0,0001	0,0005	
Sur 24 mois			
Réponse (IC à 95 %)	86,9 (82,4 ; 90,6)	84,7 (79,9 ; 88,7)	77,0 (71,7 ; 81,8)
Absence de réponse	13,1	15,3	23,0
Valeur p pour le taux de réponse selon le test de CMH (versus l'imatinib 400 mg une fois par jour)	0,0018	0,0160	

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, les proportions de patients ayant maintenu la réponse pendant 72 mois parmi les patients ayant obtenu une RCyC étaient de 99,1 % (IC à 95 % : 97,9 – 100 %) dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, de 98,7 % (IC à 95 % : 97,1 – 100 %) dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et de 97,0 % (IC à 95 % : 94,7 – 99,4 %) dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour.

La progression vers la phase accélérée (PA) ou la crise blastique (CB) sous traitement est définie comme le délai entre la date de randomisation et la première progression documentée en phase accélérée ou crise blastique ou bien le décès lié à la LMC. La progression vers la phase accélérée ou la crise blastique sous traitement a été observée chez 17 patients : 2 patients traités par le nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 3 patients traités par le nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 12 patients traités par l'imatinib à 400 mg une fois par jour. Les pourcentages estimés de patients n'ayant pas progressé vers la phase accélérée ou la crise blastique à 72 mois ont été respectivement de 99,3 %, 98,7 % et 95,2 % (HR = 0,1599 et test de log-rank stratifié p = 0,0059 entre le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et le bras imatinib une fois par jour, HR = 0,2457 et test de log rank stratifié p = 0,0185 entre le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et le bras imatinib une fois par jour). Aucun nouveau cas de progression vers la PA/CB n'a été rapporté sous traitement depuis l'analyse à 2 ans.

En incluant l'évolution clonale comme critère de progression, 25 patients avaient progressé sous traitement vers la phase accélérée ou la crise blastique à la date d'analyse (3 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 5 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 17 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Les pourcentages estimés de patients n'ayant pas progressé vers la phase accélérée ou la crise blastique incluant l'évolution clonale à 72 mois ont été respectivement de 98,7 %, 97,9 % et 93,2 % (HR = 0,1626 et test de log-rank stratifié p = 0,0009 entre le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et le bras imatinib une fois par jour, HR = 0,2848 et test de log rank stratifié p = 0,0085 entre le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et le bras imatinib une fois par jour).

Au total, 55 patients sont décédés pendant le traitement ou pendant le suivi après l'arrêt du traitement (21 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 11 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 23 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Vingt-six (26) de ces 55 décès étaient liés à la LMC (6 dans le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour, 4 dans le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et 16 dans le bras imatinib à 400 mg une fois par jour). Les pourcentages estimés de patients en vie à 72 mois étaient respectivement de 91,6 %, 95,8 % et 91,4 % (HR = 0,8934 et test de log-rank stratifié p = 0,7085 entre le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et le bras imatinib, HR = 0,4632 et test de log-rank stratifié p = 0,0314 entre le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et le bras imatinib). En ne

prenant en compte comme événements que les décès liés à la LMC, les taux estimés de survie globale à 72 mois étaient respectivement de 97,7 %, 98,5 % et 93,9 % (HR = 0,3694 et test de log-rank stratifié $p = 0,0302$ entre le bras nilotinib à 300 mg deux fois par jour et le bras imatinib, HR = 0,2433 et test de log-rank stratifié $p = 0,0061$ entre le bras nilotinib à 400 mg deux fois par jour et le bras imatinib).

Etudes cliniques dans la LMC en phase chronique et en phase accélérée en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib

Une étude clinique en ouvert de phase II, multicentrique et non contrôlée, a été menée afin de déterminer l'efficacité du nilotinib chez des patients adultes atteints de LMC et présentant une résistance ou une intolérance à l'imatinib ; les patients en phase chronique et les patients en phase accélérée ont été répartis dans des bras de traitement séparés. L'efficacité a été évaluée sur 321 patients en PC et 137 patients en PA inclus dans l'étude. La durée médiane de traitement était de 561 jours pour les patients en PC et de 264 jours pour les patients en PA (voir Tableau 8). Le nilotinib a été administré en continu (deux fois par jour, 2 heures après un repas et sans prise alimentaire pendant au moins l'heure suivant l'administration), sauf en cas de signes évidents d'une réponse insuffisante ou d'une progression de la maladie. La dose était de 400 mg deux fois par jour et une augmentation de la posologie à 600 mg deux fois par jour était autorisée.

Tableau 8 Durée de l'exposition au nilotinib

	Phase chronique n = 321	Phase accélérée n = 137
Durée médiane de traitement (jours) (25 ^e – 75 ^e percentiles)	561 (196 – 852)	264 (115 – 595)

La résistance à l'imatinib était définie comme étant l'absence d'une réponse hématologique complète (après 3 mois), d'une réponse cytogénétique (après 6 mois) ou d'une réponse cytogénétique majeure (après 12 mois) ou comme étant une progression de la maladie après une réponse cytogénétique ou hématologique antérieure. Les patients intolérants à l'imatinib étaient définis comme étant les patients ayant interrompu le traitement par l'imatinib en raison d'une toxicité et ne présentant aucune réponse cytogénétique majeure au moment de l'inclusion dans l'étude.

Au total 73 % des patients étaient résistants à l'imatinib, tandis que 27 % étaient intolérants à l'imatinib. La majorité des patients avaient une longue histoire de LMC, incluant un traitement antérieur intensif par d'autres agents antinéoplasiques, dont l'imatinib, l'hydroxyurée et l'interféron, et certains patients étaient même en échec d'une greffe de moelle osseuse (Tableau 9). La dose maximale antérieure médiane d'imatinib avait été de 600 mg/jour. La dose maximale antérieure d'imatinib était ≥ 600 mg/jour chez 74 % de tous les patients, avec 40 % des patients recevant des doses d'imatinib ≥ 800 mg/jour.

Tableau 9 Caractéristiques de l'histoire de la LMC

	Phase chronique (n = 321)	Phase accélérée (n = 137)*
--	---------------------------------	-------------------------------

Délai médian depuis le diagnostic (mois) (intervalle)	58 (5 – 275)	71 (2 – 298)
Imatinib		
Patients résistants	226 (70 %)	109 (80 %)
Patients intolérants sans RCyM	95 (30 %)	27 (20 %)
Durée médiane du traitement par l'imatinib en jours (25 ^e – 75 ^e percentiles)	975 (519 – 1.48 8)	857 (424 – 1.49 7)
Traitement antérieur par hydroxyurée	83 %	91 %
Traitement antérieur par interféron	58 %	50 %
Grefe de moelle osseuse antérieure	7 %	8 %
* Information manquante sur le statut de résistance/intolérance à l'imatinib pour un patient.		

Chez les patients en PC, le critère d'évaluation primaire était la réponse cytogénétique majeure (RCyM), définie comme étant l'élimination (réponse cytogénétique complète, RCyC) ou la réduction significative à moins de 35 % de métaphases Ph+ (réponse cytogénétique partielle) des cellules hématopoïétiques Ph+. Chez les patients en PC, la réponse hématologique complète (RHC) était un critère d'évaluation secondaire. Chez les patients en PA, le critère d'évaluation primaire était la réponse hématologique (RH) globale confirmée, définie comme étant une réponse hématologique complète, l'absence de signes de leucémie ou le retour en phase chronique.

Phase chronique

Chez les 321 patients en PC, le taux de RCyM était de 51 %. Dans la plupart des cas, la RCyM survenait rapidement, dans les 3 mois (médiane : 2,8 mois) suivant le début du traitement par le nilotinib et cette réponse se maintenait. Le délai médian d'obtention de la RCyC était juste au-delà de 3 mois (médiane : 3,4 mois). Parmi les patients ayant obtenu une RCyM, 77 % (IC à 95 % : 70 % – 84 %) maintenaient cette réponse à 24 mois. La durée médiane de la RCyM n'a pas été atteinte. Parmi les patients ayant obtenu une RCyC, 85 % (IC à 95 % : 78 % – 93 %) maintenaient cette réponse à 24 mois. La durée médiane de la RCyC n'a pas été atteinte. Les patients ayant une RHC à l'état initial obtenaient plus rapidement une RCyM (1,9 mois versus 2,8 mois). Parmi les patients en PC ne présentant aucune RHC à l'état initial, 70 % ont obtenu une RHC et le délai médian d'obtention de cette RHC était de 1 mois ; la durée médiane de la RHC était de 32,8 mois. Le taux estimé de survie globale à 24 mois était de 87 % chez les patients atteints de LMC-PC.

Phase accélérée

Chez les 137 patients en PA, le taux de RH globale confirmée était de 50 %. Dans la plupart des cas, la RH survenait rapidement avec le traitement par le nilotinib (médiane : 1 mois), et cette réponse était durable (la durée médiane de RH confirmée était de 24,2 mois). Parmi les patients ayant obtenu une RH, 53 % (IC à 95 % : 39 % – 67 %) maintenaient cette réponse à 24 mois. Le taux de RCyM était de 30 % et le délai médian d'obtention de la réponse était de 2,8 mois. Parmi les patients ayant obtenu une RCyM, 63 % (IC à 95 % : 45 % – 80 %) maintenaient cette réponse à 24 mois. La durée médiane de RCyM était de 32,7 mois. Le taux estimé de survie globale à 24 mois était de 70 % chez les patients atteints de LMC-PA.

Le Tableau 10 présente les taux de réponse pour les deux bras de traitement.

Tableau 10 Réponse dans la LMC

(Meilleur taux de réponse)	Phase chronique			Phase accélérée		
	Intolérants (n = 95)	Résistants (n = 226)	Total (n = 321)	Intolérants (n = 27)	Résistants (n = 109)	Total* (n = 137)
Réponse hématologique (%)						
Globale (IC à 95 %) Complète	- 87 (74 – 94)	- 65 (56 – 72)	- 70 ¹ (63 – 76)	48 (29 – 68)	51 (42 – 61)	50 (42 – 59)
ASL	-	-	-	37	28	30
Retour en PC	-	-	-	7	10	9
	-	-	-	4	13	11
Réponse cytogénétique (%)						
Majeure (IC à 95 %) Complète	57 (46 – 67)	49 (42 – 56)	51 (46 – 57) 37	33 (17 – 54)	29 (21 – 39)	30 (22 – 38)
Partielle	41	35	15	22	19	20
	16	14		11	10	10

ASL = absence de signe de leucémie/réponse médullaire

¹ 114 patients en PC présentaient une RHC à l'état initial et n'étaient donc pas évaluables concernant la réponse hématologique complète.

* Information manquante sur le statut de résistance/intolérance à l'imatinib pour un patient.

Les données d'efficacité chez les patients présentant une LMC en crise blastique ne sont pas encore disponibles. On a également inclus des bras de traitement séparés dans l'étude de phase II, afin d'évaluer le nilotinib dans un groupe de patients en PC et en PA ayant reçu un traitement antérieur intensif par diverses thérapies, incluant un inhibiteur de la tyrosine kinase associé à l'imatinib. Parmi ces patients, 30 sur 36 (83 %) étaient résistants mais non intolérants au traitement. Chez les 22 patients en PC évalués concernant l'efficacité, le nilotinib a induit un taux de RCyM de 32 % et un taux de RHC de 50 %. Chez les 11 patients en PA évalués concernant l'efficacité, le traitement a induit un taux de RH globale de 36 %.

Après l'échec du traitement par imatinib, on a observé 24 mutations du BCR-ABL différentes chez 42 % des patients en phase chronique et chez 54 % des patients en phase accélérée, évalués concernant les mutations. Le nilotinib s'est révélé efficace chez les patients porteurs de diverses mutations du BCR-ABL associées à une résistance à l'imatinib, à l'exception de la T315I.

Arrêt du traitement chez les patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique ayant reçu le nilotinib en première ligne de traitement et ayant obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde

Dans une étude en ouvert à un seul bras, 215 patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique traités par le nilotinib en première ligne pendant 2 ans ou plus et ayant obtenu une RM4.5 telle que mesurée par le test MRDx BCR-ABL de MolecularMD, ont été recrutés pour poursuivre le traitement par le nilotinib pendant une période de 52 semaines supplémentaires (phase de consolidation au nilotinib). Cent quatre-vingt-dix (190) des 215 patients (88,4 %) sont entrés en phase de RST après avoir obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde durant la phase de consolidation, définie par les critères suivants :

- les 4 dernières évaluations trimestrielles (effectuées toutes les 12 semaines) étaient au moins des RM4.0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % EI), maintenues pendant un an,

- la dernière évaluation étant une RM4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ EI}$),
- pas plus de deux évaluations donnant un résultat situé entre RM4.0 et RM4.5 ($0,0032 \% \text{ EI} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ EI}$).

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de patients présentant une RMM à 48 semaines après le début de la phase de RST (considérant tout patient nécessitant une reprise du traitement comme non-répondeur).

Tableau 11 Rémission sans traitement après un traitement de première ligne par le nilotinib

Patients entrés dans la phase de RST	190	
semaines après le début de la phase de RST	48 semaines	264 semaines
patients présentant une RMM ou mieux	98 (51,6 %, [IC à 95 % : 44,2 ; 58,9])	79 ^[2] (41,6 %, IC à 95 % : 34,5 ; 48,9)
Patients sortis de la phase de RST	93 ^[1]	109
en raison d'une perte de RMM	88 (46,3 %)	94 (49,5 %)
pour d'autres raisons	5	15
Patients ayant repris le traitement après la perte de RMM	86	91
Récupérant la RMM	85 (98,8 %)	90 (98,9 %)
Récupérant la RM4.5	76 (88,4 %)	84 (92,3 %)

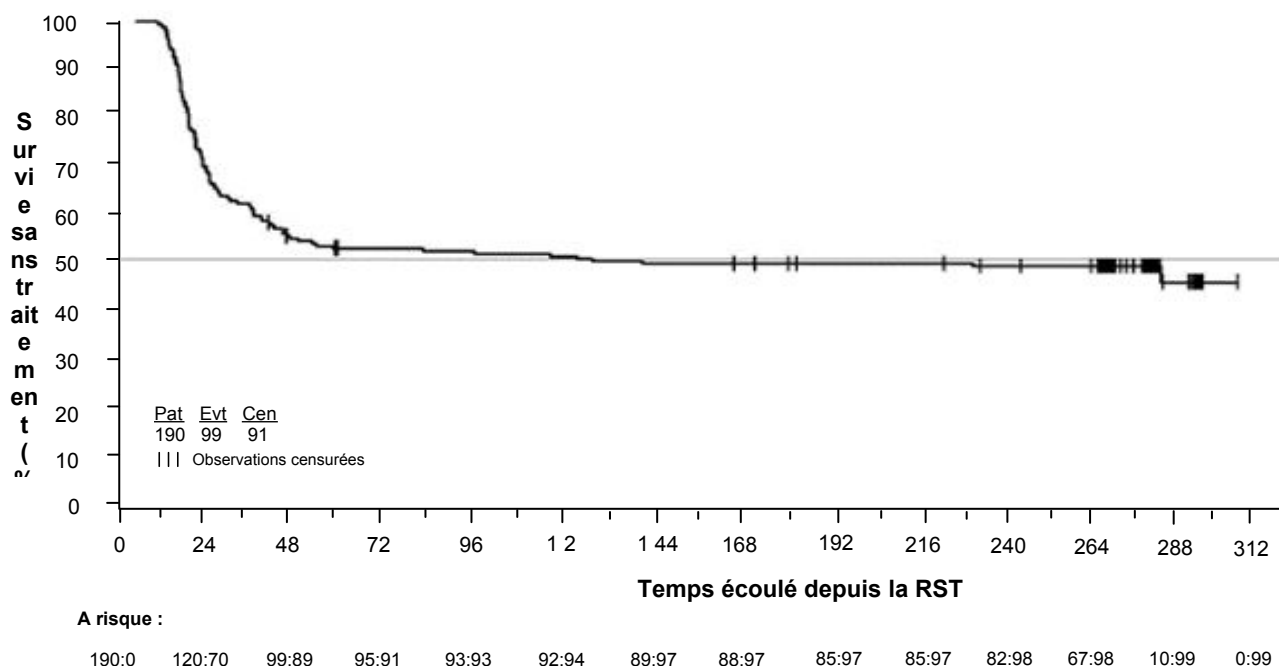
[1] Un patient n'a pas perdu la RMM à la semaine 48, mais est sorti de la phase de RST

[2] Pour 2 patients, l'évaluation PCR n'était pas disponible à la semaine 264 ; par conséquent, leur réponse n'a pas été prise en compte dans l'analyse des données à la semaine 264.

Le délai pour lequel 50 % des patients ayant repris le traitement ont récupéré la RMM et la RM4.5 était respectivement de 7 semaines et 12,9 semaines. Le taux cumulé de RMM récupéré à 24 semaines après la reprise du traitement était de 97,8 % (89/91 patients) et de RM4.5 récupéré à 48 semaines de 91,2 % (83/91 patients).

La médiane de survie sans traitement (SST) estimée selon Kaplan-Meier (KM) était de 120,1 semaines (IC à 95 % : 36,9 non estimable [NE]) (Figure 4) ; 91 des 190 patients (47,9 %) n'avaient pas présenté d'événement de SST.

Figure 4 Estimation Kaplan-Meier de la survie sans traitement après le début de la RST (ensemble d'analyse intégral)



Arrêt du traitement chez les patients adultes atteints de LMC en phase chronique ayant obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde sous nilotinib après un traitement préalable par l'imatinib

Dans une étude en ouvert, à un seul bras, 163 patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique ayant reçu des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) pendant 3 ans ou plus (imatinib comme traitement initial par ITK pendant plus de 4 semaines sans RM4.5 documentée sous imatinib au moment du passage au nilotinib, puis passage au nilotinib pendant au moins deux ans) et ayant obtenu une RM4.5 suite au traitement par le nilotinib, telle que mesurée par le test MRDx BCR-ABL de MolecularMD, ont été recrutés pour poursuivre le traitement par le nilotinib pendant une période de 52 semaines supplémentaires (phase de consolidation au nilotinib). Cent vingt-six (126) sur 163 patients (77,3 %) sont entrés en phase de RST après avoir obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde durant la phase de consolidation, définie par le critère suivant :

- Les 4 dernières évaluations trimestrielles (effectuées toutes les 12 semaines) n'indiquaient aucune perte confirmée de RM4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq$ 0,0032 % EI) pendant un an.

Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients sans perte confirmée de RM4.0 ou perte de RMM dans les 48 semaines suivant l'arrêt du traitement.

Tableau 12 Rémission sans traitement après un traitement par le nilotinib suivant un traitement préalable par l'imatinib

Patients entrés dans la phase de RST	126	
semaines après le début de la phase de RST	48 semaines	264 semaines
patients présentant une RMM, sans perte confirmée de RM4.0 et sans reprise du nilotinib	73 (57,9 %, [IC à 95 % : 48,8 ; 66,7])	54 (42,9% [54/126 ; IC à 95 % : 34,1 ; 52,0])
Patients sortis de la phase de RST	53	74 _[11]

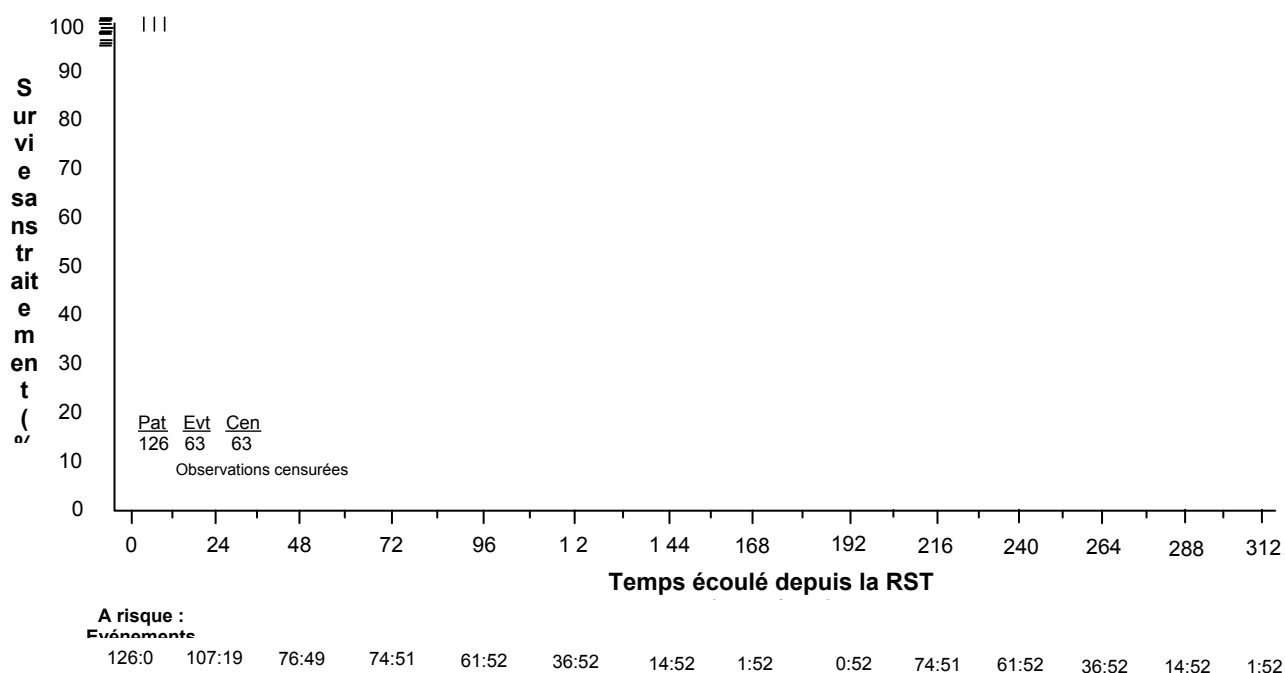
en raison d'une perte de RM4.0 ou de RMM	53 (42,1 %)	61 (82,4 %)
pour d'autres raisons	0	13
Patients ayant repris le traitement après la perte de RMM ou une perte confirmée de RM4.0	51	59
Récupérant la RM4.0	48 (94,1 %)	56 (94,9 %)
Récupérant la RM4.5	47 (92,2 %)	54 (91,5 %)

[1] Deux patients ont obtenu une RMM (évaluation PCR) à 264 semaines, mais sont sortis plus tard sans nouvelle évaluation PCR.

Le délai médian estimé selon Kaplan-Meier pour récupérer la RM4.0 et la RM4.5 avec le nilotinib était respectivement de 11,1 semaines (IC à 95 % : 8,1 ; 12,1) et de 13,1 semaines (IC à 95 % : 12,0 ; 15,9). Le taux cumulé de RM4.0 et RM4.5 récupéré à 48 semaines après la reprise du traitement était respectivement de 94,9 % (56/59 patients) et 91,5 % (54/59 patients).

La SST médiane estimée selon Kaplan-Meier est de 224 semaines (IC à 95 % : 39,9 ; NE) (Figure 5) ; 63 des 126 patients (50,0 %) n'avaient pas présenté d'événement de SST.

Figure 5 Estimation Kaplan-Meier de la survie sans traitement après le début de la RST (ensemble d'analyse intégral)



Population pédiatrique

Dans l'étude pédiatrique principale menée avec le nilotinib, au total 58 patients âgés de 2 à < 18 ans (25 patients avec une LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée et 33 patients avec une LMC Ph+ en phase chronique résistants à l'imatinib/au dasatinib ou intolérants à l'imatinib) ont reçu un traitement par le nilotinib à une dose de 230 mg/m² deux fois par jour, arrondie aux 50 mg les plus proches (avec une dose maximale unique de 400 mg). Les principaux résultats de l'étude sont résumés

dans le Tableau 13.

Tableau 13 Résumé des données de l'étude pédiatrique principale menée avec le nilotinib

	LMC-PC Ph+ nouvellement diagnostiquée (n = 25)	LMC-PC Ph+ résistante ou intolérante (n = 33)
Temps médian sous traitement en mois (plage)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Intensité médiane (plage) de la dose effective (mg/m ² /jour)	377,0 (149 – 468)	436,9 (196 – 493)
Intensité relative de la dose (%) comparativement à la dose prévue de 230 mg/m ² deux fois par jour		
Médiane (plage)	82,0 (32 – 102)	95,0 (43 – 107)
Nombre de patients avec > 90 %	12 (48,0 %)	19 (57,6 %)
RMM (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% EI) à 12 cycles (IC à 95 %)	60 %, (38,7 ; 78,9)	48,5 %, (30,8 ; 66,5)
RMM au cycle 12 (IC à 95 %)	64,0 %, (42,5 ; 82,0)	57,6 %, (39,2 ; 74,5)
RMM au cycle 66 (IC à 95 %)	76,0 %, (54,9 ; 90,6)	60,6 %, (42,1 ; 77,1)
Temps médian avant RMM en mois (IC à 95 %)	5,56 (5,52 ; 10,84)	2,79 (0,03 ; 5,75)
Nombre de patients (%) obtenant la RM4.0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% EI) au cycle 66	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)
Nombre de patients (%) obtenant la RM4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% EI) au cycle 66	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Perte de RMM confirmée parmi les patients ayant obtenu la RMM	3 sur 19	Aucun sur 20
Mutation émergente sous traitement	Aucune	Aucune
Progression de la maladie sous traitement	1 patient a concordé temporairement à la définition technique de progression vers la PA/CB*	1 patient a progressé vers la PA/CB après 10,1 mois sous traitement
Survie globale		
Nbre d'événements	0	0
Décès sous traitement	3 (12 %)	1 (3 %)
Décès pendant le suivi de la survie	Non estimable	Non estimable

* Un patient a concordé temporairement avec la définition technique de progression vers la PA/CB (en raison d'une augmentation du nombre de basophiles), un mois après le début du

traitement par le nilotinib (avec interruption provisoire du traitement de 13 jours pendant le premier cycle). Le patient est resté dans l'étude, il est revenu en PC et était en RHC et en RCyC à 6 cycles de traitement par le nilotinib.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations maximales du nilotinib sont atteintes 3 heures après une administration orale. Après administration orale, l'absorption du nilotinib est d'environ 30 %. La biodisponibilité absolue du nilotinib n'a pas été déterminée. Comparée à une solution buvable (pH de 1,2 à 1,3), la biodisponibilité relative du nilotinib en gélule est d'environ 50 %. Chez des volontaires sains, en cas de prise alimentaire concomitante, la C_{max} et l'aire sous la courbe concentration sérique-temps (ASC) du nilotinib augmentent respectivement de 112 % et 82 %, par rapport à une administration à jeun. L'administration du nilotinib 30 minutes ou 2 heures après la prise d'aliments augmente respectivement la biodisponibilité du nilotinib de 29 % et 15 % (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

L'absorption du nilotinib (biodisponibilité relative) peut être réduite respectivement d'environ 48 % chez des patients ayant une gastrectomie totale et de 22 % chez des patients ayant une gastrectomie partielle.

Distribution

Le rapport des concentrations sang/plasma du nilotinib est de 0,71. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %, selon les études *in vitro*.

Biotransformation

Les principales voies métaboliques identifiées chez les sujets sains sont l'oxydation et l'hydroxylation. Le nilotinib est le principal composant circulant dans le sérum. Aucun des métabolites ne contribue de manière significative à l'activité pharmacologique du nilotinib. Le nilotinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A4, avec une éventuelle contribution mineure du CYP2C8.

Élimination

Après l'administration d'une dose unique de nilotinib marqué de manière radioactive chez des sujets sains, plus de 90 % de la dose s'éliminaient dans les 7 jours, principalement dans les selles (94 % de la dose). Le nilotinib inchangé représentait 69 % de la dose.

La demi-vie d'élimination apparente, estimée à partir de la pharmacocinétique à doses répétées avec une prise quotidienne, était d'environ 17 heures. La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du nilotinib était modérée à élevée.

Linéarité/non-linéarité

A l'état d'équilibre, l'exposition au nilotinib est dépendante de la dose. Pour des doses supérieures à 400 mg administrées une fois par jour, les augmentations de l'exposition systémique étaient moins que proportionnelles à la dose. En cas d'administration d'une dose de 400 mg deux fois par jour, l'exposition systémique quotidienne au nilotinib augmentait de 35 % à l'état d'équilibre, par rapport à l'exposition observée en cas d'une seule administration quotidienne d'une dose de 800 mg. L'exposition systémique (ASC) au nilotinib à l'état d'équilibre pour une dose de 400 mg deux fois par jour était environ 13,4 % plus élevée qu'avec une dose de 300 mg deux fois par jour. La moyenne des concentrations minimales et

maximales du nilotinib sur 12 mois était respectivement environ 15,7 % et 14,8 % plus élevée avec une dose de 400 mg deux fois par jour par rapport à une dose de 300 mg deux fois par jour. On n'observait aucune augmentation significative de l'exposition au nilotinib lorsqu'on augmentait la dose de 400 mg deux fois par jour à 600 mg deux fois par jour.

Les conditions d'équilibre sont généralement atteintes dans les 8 jours. Entre la prise de la première dose et l'état d'équilibre, l'exposition sérique au nilotinib augmentait d'environ 2 fois en cas d'une seule prise quotidienne, et d'environ 3,8 fois en cas de deux prises quotidiennes.

Population pédiatrique

Après l'administration du nilotinib chez les patients pédiatriques à la dose de 230 mg/m² deux fois par jour, arrondis aux 50 mg les plus proches (jusqu'à une dose unique maximale de 400 mg), il a été observé que l'exposition à l'état d'équilibre et la clairance du nilotinib étaient similaires (dans les limites d'un facteur 2) à celles des patients adultes traités par 400 mg deux fois par jour. L'exposition pharmacocinétique du nilotinib après une ou plusieurs doses semblait comparable entre les patients pédiatriques âgés de 2 ans à < 10 ans et ceux âgés de ≥ 10 ans à < 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le nilotinib a été évalué dans des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur la reproduction, de phototoxicité et de cancérogenèse (rats et souris).

Etudes de pharmacologie de sécurité

Le nilotinib n'a exercé aucun effet sur le SNC ou les fonctions respiratoires. Les études de toxicité cardiaque *in vitro* ont révélé un signal préclinique d'allongement de l'intervalle QT, se traduisant par une inhibition des courants hERG et un allongement de la durée du potentiel d'action, induits par le nilotinib sur des cœurs de lapin isolés. Chez des chiens ou des singes traités sur des périodes allant jusqu'à 39 semaines, et dans une étude spécifique de télémétrie réalisée chez le chien, aucun effet n'a été observé sur les paramètres de l'ECG.

Etudes de toxicologie en administration répétée

Des études de toxicologie en administration répétée jusqu'à 4 semaines chez le chien et jusqu'à 9 mois chez le singe macaque ont montré que le foie est le principal organe cible de la toxicité du nilotinib. Les altérations incluaient une élévation des activités de l'alanine aminotransférase et de la phosphatase alcaline, ainsi que des anomalies histopathologiques (essentiellement une hyperplasie/hypertrophie des cellules sinusoïdales ou des cellules de Kupffer, une hyperplasie des canaux biliaires et une fibrose périportale). En général, les modifications biochimiques étaient totalement réversibles après une période de récupération de quatre semaines, et les modifications histologiques étaient partiellement réversibles. Les expositions aux doses les plus faibles qui ont induit des effets hépatiques étaient inférieures à l'exposition observée chez l'homme traité à une dose de 800 mg/jour. Chez des souris et des rats traités pendant des durées allant jusqu'à 26 semaines, seules des altérations hépatiques mineures ont été observées. Chez le rat, le chien et le singe, des augmentations le plus souvent réversibles des taux de cholestérol ont été observées.

Etudes de génotoxicité

Les études de génotoxicité menées sur des systèmes bactériens *in vitro* et des systèmes mammifères *in*

vitro et *in vivo*, avec et sans activation métabolique, n'ont montré aucun signe de potentiel mutagène du nilotinib.

Etudes de cancérogenèse

Dans l'étude de cancérogenèse de 2 ans chez le rat, l'utérus était le principal organe cible des lésions non néoplasiques (présentant dilatation, ectasie vasculaire, hyperplasie des cellules endothéliales, inflammation et/ou hyperplasie épithéliale). Aucun signe de cancérogénicité n'a été mis en évidence suite à l'administration du nilotinib à des doses de 5, 15 et 40 mg/kg/jour. L'exposition (en termes d'ASC) à la dose la plus élevée était d'environ 2 à 3 fois l'exposition journalière à l'état d'équilibre (basée sur l'ASC) chez l'homme recevant une dose de 800 mg/jour de nilotinib.

Dans l'étude de cancérogenèse de 26 semaines chez la souris Tg.rasH2, dans laquelle le nilotinib a été administré à des doses de 30, 100 et 300 mg/kg/jour, des papillomes/carcinomes cutanés ont été détectés à la dose de 300 mg/kg, ce qui représente environ 30 à 40 fois (basée sur l'ASC) l'exposition humaine à la dose maximale autorisée de 800 mg/jour (administrée sous forme de 400 mg deux fois par jour). La dose sans effet observable pour les lésions néoplasiques de la peau était de 100 mg/kg/jour, ce qui représente environ 10 à 20 fois l'exposition humaine à la dose maximale autorisée de 800 mg/jour (administrée sous forme de 400 mg deux fois par jour). Les principaux organes cibles des lésions non néoplasiques étaient la peau (hyperplasie épidermique), les dents en croissance (dégénérescence/atrophie de l'émail des incisives supérieures et inflammation de la gencive/épithélium odontogène des incisives) et le thymus (augmentation de l'incidence et/ou de la gravité de la diminution du nombre de lymphocytes).

Etudes de toxicité sur la reproduction et la fertilité

Le nilotinib n'induisait aucune tératogénicité, mais s'est montré toxique pour l'embryon et le fœtus à des doses entraînant également une toxicité maternelle. Lors de l'étude de fertilité réalisée chez les mâles et les femelles, ainsi qu'au cours de l'étude d'embryotoxicité uniquement réalisée chez les femelles, une augmentation des pertes post-implantation a été observée. Au cours des études d'embryotoxicité, une létalité embryonnaire et des effets sur le fœtus (principalement une réduction du poids des fœtus, une fusion prématurée des os de la face (fusion maxillaire/zygomatique) et des anomalies viscérales et squelettiques) chez le rat, ainsi qu'une augmentation de la résorption des fœtus et des anomalies squelettiques chez le lapin, ont été observés. Dans une étude de développement pré- et post-natal menée chez le rat, l'exposition maternelle au nilotinib a entraîné une réduction du poids corporel des petits avec des modifications associées des paramètres du développement physique, ainsi qu'une réduction des indices d'accouplement et de fertilité chez la progéniture. Chez les femelles, l'exposition au nilotinib, aux doses sans effet nocif observé, était généralement inférieure ou égale à l'exposition observée chez l'homme à une dose de 800 mg/jour.

Aucun effet n'a été observé sur le nombre/la mobilité des spermatozoïdes ou sur la fertilité des rats mâles et femelles, traités jusqu'à la plus haute dose testée (environ 5 fois supérieure à la posologie recommandée chez l'homme).

Etudes chez l'animal juvénile

Dans une étude de développement menée chez l'animal juvénile, le nilotinib a été administré par voie orale à des rats juvéniles dès la première semaine post-partum jusqu'à l'âge adulte jeune (70 jours post-partum) à des doses de 2, 6 et 20 mg/kg/jour. Au-delà des paramètres d'étude standards, des évaluations ont été réalisées concernant les organes de référence pour le développement, les effets sur le SNC, ainsi que sur l'accouplement et la fertilité. D'après la réduction du poids corporel observée chez les deux sexes et un retard de la séparation prépucciale chez les mâles (qui pourrait être lié à cette réduction de poids), la

dose sans effet observable chez les rats juvéniles a été évaluée à 6 mg/kg/jour. Les animaux juvéniles n'ont pas présenté d'augmentation de la sensibilité au nilotinib par rapport aux animaux adultes. De plus, le profil de toxicité des rats juvéniles était comparable à celui observé chez les rats adultes.

Etudes de phototoxicité

Le nilotinib absorbe la lumière dans la gamme UVB et UVA. Il est distribué dans la peau et présente un potentiel phototoxique *in vitro*, mais aucun effet n'a été observé *in vivo*. En conséquence, le risque de photosensibilisation par le nilotinib chez les patients est considéré comme très faible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Nilotinib EG 50 mg gélules

Contenu de la gélule
Lactose monohydraté
Crospovidone de type A (E1202)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)

Enveloppe de la gélule
Hypromellose (E464)
Carraghénine (E407)
Chlorure de potassium (E508)
Erythrosine (E127)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Eau, purifiée

Encre d'impression, noire
Gomme laque (E904)
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde de potassium (E525)
Oxyde de fer, noir (E172)

Nilotinib EG 150 mg gélules

Contenu de la gélule
Lactose monohydraté
Crospovidone de type A (E1202)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)

Enveloppe de la gélule
Hypromellose (E464)
Carraghénine (E407)
Chlorure de potassium (E508)

Erythrosine (E127)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Eau, purifiée

Encre d'impression, noire
Gomme laque (E904)
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde de potassium (E525)
Oxyde de fer, noir (E172)

Nilotinib EG 200 mg gélules

Contenu de la gélule
Lactose monohydraté
Crospovidone de type A (E1202)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)

Enveloppe de la gélule
Hypromellose (E464)
Carraghénine (E407)
Chlorure de potassium (E508)
Oxyde de fer jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Eau, purifiée

Encre d'impression, noire
Gomme laque (E904)
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde de potassium (E525)
Oxyde de fer, noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Seulement pour le dosage de 50 mg se présentent sous forme de plaquettes en PVC/PE/PVdC/Alu : « A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. »

Pour le dosages de 150 mg et 200 mg se présentent sous forme de plaquettes en PVC/PE/PVdC/Alu et pour le dosages 50, 150, 200 mg se présentent sous forme de plaquettes en OPA/Alu/PVC/Alu : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les présentations suivantes de Nilotinib EG sont disponibles :

Nilotinib EG 50 mg gélules

Conditionnements unitaires contenant 40 gélules et conditionnements multiples de 120 (3 boîtes de 40) gélules dans des plaquettes en PVC/PE/PVdC/Alu ou OPA/Alu/PVC/Alu.

Conditionnements unitaires contenant 40 × 1 gélules et conditionnements multiples de 120 × 1 gélules (3 boîtes de 40 × 1) dans des plaquettes unidoses perforées en PVC/PE/PVdC/Alu ou OPA/Alu/PVC/Alu.

Nilotinib EG 150 mg gélules

Conditionnements unitaires contenant 28, 40 gélules et conditionnements multiples de 112 (4 boîtes de 28), 120 (3 boîtes de 40) et 392 (14 boîtes de 28) gélules dans des plaquettes en PVC/PE/PVdC/Alu ou OPA/Alu/PVC/Alu.

Conditionnements unitaires contenant 28 × 1, 40 × 1 gélules et conditionnements multiples de 112 × 1 (4 boîtes de 28 × 1), 120 × 1 (3 boîtes de 40 × 1) et 392 × 1 (14 boîtes de 28 × 1) gélules dans des plaquettes unidoses perforées en PVC/PE/PVdC/Alu ou OPA/Alu/PVC/Alu.

Nilotinib EG 200 mg gélules

Conditionnements unitaires contenant 28, 40 gélules et conditionnements multiples de 112 (4 boîtes de 28), 120 (3 boîtes de 40) et 392 (14 boîtes de 28) gélules dans des plaquettes en PVC/PE/PVdC/Alu ou OPA/Alu/PVC/Alu

Conditionnements unitaires contenant 28 × 1, 40 × 1 gélules et conditionnements multiples de 112 × 1 (4 boîtes de 28 × 1), 120 × 1 (3 boîtes de 40 × 1) et 392 × 1 (14 boîtes de 28 × 1) gélules dans des plaquettes unidoses perforées en PVC/PE/PVdC/Alu ou OPA/Alu/PVC/Alu.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B-1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BExxxxxxx

BExxxxxxx

BExxxxxxx

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : xx/xx/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 09/2024.