

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nilotinib EG 50 mg harde capsules
Nilotinib EG 150 mg harde capsules
Nilotinib EG 200 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nilotinib EG 50 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat nilotinib.hydrochloride.dihydraat equivalent aan 50 mg nilotinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 35 mg lactose.

Nilotinib EG 150 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat nilotinib.hydrochloride.dihydraat equivalent aan 150 mg nilotinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 104 mg lactose.

Nilotinib EG 200 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat nilotinib.hydrochloride.dihydraat equivalent aan 200 mg nilotinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 139 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Nilotinib EG 50 mg harde capsules

Wit tot gelig poeder in een harde HPMC capsule met rode opake kap en een licht geel opaak lichaam, maat 4 (lengte ong. 14,4 mm), met zwarte horizontale indruk "50 mg" op het lichaam.

Nilotinib EG 150 mg harde capsules

Wit tot gelig poeder in rode opake harde HPMC capsule, maat 1 (lengte ong. 19,3 mm), met zwarte horizontale indruk "150 mg" op het lichaam.

Nilotinib EG 200 mg harde capsules

Wit tot gelig poeder in licht gele opake harde HPMC capsule, maat 0 (lengte ong. 21,4 mm), met zwarte horizontale indruk "200 mg" op het lichaam.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nilotinib EG is geïndiceerd voor de behandeling van:

- volwassen en pediatrie patiënten met een recente diagnose van philadelphiachromosoompositieve chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase,
- volwassen patiënten met philadelphiachromosoompositieve CML in de chronische fase en de acceleratiefase die resistent of intolerant zijn voor eerdere therapie, waaronder imatinib. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid bij patiënten met CML in blastaire crisis.
- pediatrie patiënten met philadelphiachromosoompositieve CML in de chronische fase die resistent of intolerant zijn voor eerdere therapie, waaronder imatinib.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van CML-patiënten.

Dosering

De behandeling moet voortgezet worden zolang er klinisch voordeel waargenomen wordt of totdat onacceptabele toxiciteit zich voordoet.

Indien een dosis wordt vergeten, dient de patiënt geen aanvullende dosis, maar de gebruikelijke voorgeschreven volgende dosis te nemen.

Dosering voor philadelphiachromosoompositieve volwassen patiënten met CML

De aanbevolen dosis is:

- 300 mg tweemaal daags voor nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase,
- 400 mg tweemaal daags voor patiënten met CML in de chronische fase of acceleratiefase die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen.

Dosering voor pediatrie patiënten met philadelphiachromosoompositieve CML

De dosering is bij pediatrie patiënten individueel te bepalen op basis van de lichaamsoppervlakte (mg/m^2). De aanbevolen dosis van nilotinib is $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ tweemaal daags, afgerond naar de dichtstbijzijnde 50 mg (tot een maximale enkelvoudige dosis van 400 mg) (zie Tabel 1). De verschillende sterktes van Nilotinib EG harde capsules kunnen gecombineerd worden om de gewenste dosis te bereiken.

Er is geen ervaring met de behandeling van pediatrie patiënten jonger dan 2 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar over nieuw gediagnosticeerde patiënten jonger dan 10 jaar, en er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot imatinibresistente of -intolerante pediatrie patiënten jonger dan 6 jaar.

Tabel 1 Doseringsschema voor nilotinib, $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ tweemaal daags bij pediatrie patiënten

Lichaamsoppervlakte	Dosering in mg (tweemaal daags)
Tot $0,32 \text{ m}^2$	50 mg
$0,33 - 0,54 \text{ m}^2$	100 mg
$0,55 - 0,76 \text{ m}^2$	150 mg
$0,77 - 0,97 \text{ m}^2$	200 mg
$0,98 - 1,19 \text{ m}^2$	250 mg
$1,20 - 1,41 \text{ m}^2$	300 mg
$1,42 - 1,63 \text{ m}^2$	350 mg

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

Volwassen philadelphiachromosoompositieve CML-patiënten in de chronische fase die behandeld zijn met nilotinib als eerstelijnsbehandeling en die een aanhoudende diepe moleculaire respons (MR4.5) hebben bereikt

Stopzetting van de behandeling kan overwogen worden bij geschikte volwassen philadelphiachromosoompositieve (Ph+) CML-patiënten in de chronische fase die gedurende ten minste 3 jaar behandeld zijn met nilotinib 300 mg tweemaal daags en ook in geval van een diepe moleculaire respons gedurende minimaal één jaar direct voorafgaand aan de stopzetting van de behandeling. De stopzetting van de behandeling met nilotinib mag alleen ingezet worden door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met CML (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij geschikte patiënten die de behandeling met nilotinib stopzetten, moeten één jaar lang maandelijks de BCR-ABL-transcriptwaarde en een compleet bloedbeeld met differentiatie bepaald worden, vervolgens om de 6 weken gedurende het tweede jaar en daarna om de 12 weken. De BCR-ABL-waarden moeten bepaald worden met een kwantitatieve diagnostische test die gevalideerd is om moleculaire responswaarden te meten volgens de Internationale Schaal (IS) met een gevoeligheid van ten minste MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS).

Bij patiënten die MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS), maar niet de MMR (MMR = BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) verliezen gedurende de behandelingsvrije fase moet de BCR-ABL-transcriptwaarde om de 2 weken worden gecontroleerd tot de BCR-ABL waarde weer tussen de MR4 en MR4.5 ligt.

Patiënten die een BCR-ABL waarde tussen MMR en MR4 hebben gedurende ten minste 4 opeenvolgende bepalingen, kunnen het oorspronkelijke controleschema hervatten.

Patiënten die een MMR verliezen, moeten opnieuw met een behandeling starten binnen 4 weken vanaf het moment dat verlies van remissie vastgesteld is. De behandeling met nilotinib moet hervat worden met 300 mg tweemaal daags of met een lagere dosering van 400 mg eenmaal daags als de patiënt een doseringsverlaging nodig hadden voor de stopzetting van de behandeling.

Bij patiënten die een behandeling met nilotinib hervatten, moet de BCR-ABL-transcriptwaarde maandelijks worden gecontroleerd tot opnieuw een MMR wordt vastgesteld en daarna om de 12 weken (zie rubriek 4.4).

Volwassen philadelphiachromosoompositieve CML-patiënten in de chronische fase die een aanhoudende diepe moleculaire respons (MR4.5) hebben bereikt met nilotinib na een eerdere imatinibtherapie

Stopzetting van de behandeling kan overwogen worden bij geschikte volwassen philadelphiachromosoompositieve CML-patiënten in de chronische fase die gedurende ten minste 3 jaar behandeld zijn met nilotinib en indien er minimaal één jaar een diepe moleculaire respons is, direct voorafgaand aan de stopzetting van de behandeling. De stopzetting van de behandeling met nilotinib mag alleen ingezet worden door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met CML (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij geschikte patiënten die de behandeling met nilotinib stopzetten, moeten maandelijks de BCR-ABL transcriptwaarde en een compleet bloedbeeld met differentiatie bepaald worden gedurende één jaar, vervolgens om de 6 weken gedurende het tweede jaar en daarna om de 12 weken. De BCR-ABL-waarden moeten bepaald worden met een kwantitatieve diagnostische test die gevalideerd is om moleculaire responswaarden te meten volgens de Internationale Schaal (IS) met een gevoeligheid van ten minste MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS).

Patiënten met een bevestigd verlies van MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) gedurende de behandelingsvrije fase (twee opeenvolgende bepalingen met een tussenpoos van ten minste 4 weken die verlies van MR4 vertonen) of een verlies van “major” moleculaire respons (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) moeten de behandeling hervatten binnen 4 weken vanaf het moment dat het

verlies van remissie vastgesteld is. Nilotinib moet opnieuw gestart worden met of 300 of 400 mg tweemaal daags. Bij patiënten die de behandeling met nilotinib hervatten moet maandelijks de BCR-ABL transcriptwaarde worden bepaald tot een herstel van de eerdere “major” moleculaire respons of MR4 wordt vastgesteld en daarna iedere 12 weken (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen of -wijzigingen

Het kan nodig zijn nilotinib tijdelijk te staken en/of de dosis ervan te verlagen vanwege hematologische bijwerkingen (neutropenie, trombocytopenie), die geen verband houden met de onderliggende leukemie (zie Tabel 2).

Tabel 2 Dosisaanpassingen voor neutropenie en trombocytopenie

Volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase bij 300 mg tweemaal daags en imatinibresistente of -intolerante CML in de chronische fase bij 400 mg tweemaal daags	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ en/of aantal trombocyten $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. De behandeling met nilotinib moet worden onderbroken en het bloedbeeld gecontroleerd. 2. De behandeling moet worden hervat binnen 2 weken met de voorgaande dosis indien ANC $>1,0 \times 10^9/l$ en/of plaatjes $>50 \times 10^9/l$. 3. Indien de bloedtellingen laag blijven, kan een dosisverlaging naar 400 mg eenmaal daags nodig zijn.
Volwassen patiënten met imatinibresistente of -intolerante CML in de acceleratiefase bij 400 mg tweemaal daags	ANC* $<0,5 \times 10^9/l$ en/of aantal trombocyten $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. De behandeling met nilotinib moet worden onderbroken en het bloedbeeld gecontroleerd. 2. De behandeling moet worden hervat binnen 2 weken met de voorgaande dosis indien ANC $>1,0 \times 10^9/l$ en/of trombocyten $>20 \times 10^9/l$. 3. Indien de bloedtellingen laag blijven, kan een dosisverlaging naar 400 mg eenmaal daags nodig zijn.
Pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase bij 230 mg/m ² tweemaal daags en imatinibresistente of -intolerante CML in de chronische fase bij 230 mg/m ² tweemaal daags	ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ en/of aantal trombocyten $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. De behandeling met nilotinib moet worden onderbroken en het bloedbeeld gecontroleerd. 2. De behandeling moet worden hervat binnen 2 weken met de voorgaande dosis indien ANC $>1,5 \times 10^9/l$ en/of trombocyten $>75 \times 10^9/l$. 3. Indien bloedtellingen laag blijven, kan een dosisverlaging naar 230 mg/m² eenmaal daags nodig zijn. 4. Indien deze bijwerking zich voordoet na de dosisreductie, dient het stopzetten van de behandeling overwogen te worden.

*ANC = absoluut aantal neutrofielen

Indien een klinisch significante matige of ernstige niet-hematologische toxiciteit ontstaat, moet de toediening worden onderbroken en moet de patiënt opgevolgd en adequaat behandeld worden. Indien de voorafgaande dosis 300 mg tweemaal daags bedroeg bij volwassen patiënten met nieuw

gediagnosticeerde CML in de chronische fase, of 400 mg tweemaal daags bij volwassen patiënten met imatinibresistente of -intolerante CML in de chronische of acceleratiefase, of 230 mg/m² bij pediatrie patiënten, kan deze worden hervat met 400 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten en 230 mg/m² eenmaal daags bij pediatrie patiënten zodra de toxiciteit is verdwenen. Indien de voorafgaande dosis 400 mg eenmaal daags bedroeg bij volwassen patiënten of 230 mg/m² eenmaal daags bij pediatrie patiënten, moet de behandeling gestopt worden. Indien klinisch van toepassing, moet overwogen worden om dosis opnieuw te verhogen naar de startdosering van 300 mg tweemaal daags bij nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten met CML in de chronische fase, of naar 400 mg tweemaal daags bij volwassen patiënten met imatinibresistente of -intolerante CML in de chronische of acceleratiefase, of naar 230 mg/m² tweemaal daags bij pediatrie patiënten.

Verhoogde serumlipasewaarden: bij ernstige tot levensbedreigende (graad 3-4) stijgingen van de serumlipasewaarden moet de dosis bij volwassen patiënten worden verlaagd naar 400 mg eenmaal daags of moet de toediening worden gestaakt. Bij pediatrie patiënten moet de behandeling onderbroken worden totdat de bijwerking verminderd is tot graad ≤1. Daarna kan de behandeling, indien de voorafgaande dosis 230 mg/m² tweemaal daags was, hervat worden met 230 mg/m² eenmaal daags. Indien de voorafgaande dosis 230 mg/m² eenmaal daags was, moet de behandeling stopgezet worden. De serumlipasespiegels moeten maandelijks worden bepaald of indien klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

Verhoogde waarden voor bilirubine en levertransaminasen: bij ernstige tot levensbedreigende (graad 3-4) stijgingen van de waarden voor bilirubine en levertransaminasen bij volwassen patiënten moet de dosis worden verlaagd naar 400 mg eenmaal daags of moet de dosis worden onderbroken. Voor verhogingen van de bilirubinewaarden tot graad ≥2 of graad ≥3 voor de levertransaminasewaarden bij pediatrie patiënten moet de behandeling onderbroken worden totdat de spiegels verlaagd zijn tot graad ≤1. Daarna kan de behandeling, indien de voorafgaande dosis 230 mg/m² tweemaal daags bedroeg, hervat worden met 230 mg/m² eenmaal daags. Als de voorafgaande dosis 230 mg/m² eenmaal daags was en het herstel tot graad ≤1 langer dan 28 dagen duurt, moet de behandeling stopgezet worden. De waarden voor bilirubine en levertransaminasen moeten maandelijks worden bepaald of indien klinisch geïndiceerd.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Ongeveer 12% van de personen in het onderzoek in fase III bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase en ongeveer 30% van de personen in het fase II-onderzoek bij patiënten met imatinibresistente of -intolerante CML in de chronische fase of acceleratiefase waren 65 jaar of ouder. Er zijn geen grote verschillen waargenomen met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten ≥65 jaar vergeleken met volwassenen van 18 tot 65 jaar.

Nieraandoeningen

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een verstoorde nierfunctie.

Aangezien nilotinib en zijn metabolieten niet via de nieren worden uitgescheiden, is een afname in de totale lichaamsklaring niet te verwachten bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Leveraandoeningen

Leverfunctiestoornissen hebben een matig effect op de farmacokinetiek van nilotinib. Een dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

Voorzichtigheid is echter wel geboden bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).

Hartaandoeningen

Bij de klinische onderzoeken werden patiënten met ongecontroleerde of significante hartaandoeningen (bijv. recent myocardinfarct, congestief hartfalen, instabiele angina pectoris of klinisch significante bradycardie) uitgesloten van deelname. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met relevante hartaandoeningen (zie rubriek 4.4).

Verhoogde totale serumcholesterolspiegels zijn beschreven bij behandeling met nilotinib (zie rubriek

4.4). Het lipidenprofiel moet bepaald worden vóór de nilotinibtherapie, 3 en 6 maanden na start van de behandeling, en ten minste jaarlijks tijdens de chronische behandeling.

Verhoogde bloedglucosespiegels zijn beschreven bij behandeling met nilotinib (zie rubriek 4.4). De bloedglucosespiegels moeten bepaald worden vóór de nilotinibtherapie en gecontroleerd worden tijdens de behandeling.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van nilotinib zijn vastgesteld bij pediatische patiënten van 2 tot 18 jaar met philadelphiachromosoompositieve CML in de chronische fase (zie rubrieken 4.8, 5.1, en 5.2). Er is geen ervaring bij pediatische patiënten jonger dan 2 jaar, of bij pediatische patiënten met philadelphiachromosoompositieve CML in de acceleratiefase of in blastaire crisis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over nieuw gediagnosticeerde patiënten jonger dan 10 jaar, en er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot imatinibresistente of -intolerante pediatische patiënten jonger dan 6 jaar.

Wijze van toediening

Nilotinib EG moet tweemaal daags worden ingenomen, met een tussenpoos van ongeveer 12 uur, en mag niet met voedsel worden ingenomen. De harde capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water. Twee uur vóór inname van de dosis en ten minste 1 uur nadat de dosis is ingenomen mag geen voedsel worden genuttigd.

Voor patiënten met slikproblemen, inclusief pediatische patiënten die de harde capsules niet kunnen doorslikken, moeten andere geneesmiddelen met nilotinib worden gebruikt in plaats van Nilotinib EG.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie

De behandeling met nilotinib werd in verband gebracht met (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria graad 3 en 4) trombocytopenie, neutropenie en anemie. Deze bijwerkingen treden vaker op bij patiënten met CML die resistent of intolerant zijn voor imatinib, in het bijzonder bij patiënten met CML in de acceleratiefase. Een compleet bloedbeeld moet om de twee weken worden bepaald gedurende de eerste 2 maanden en vervolgens iedere maand of naar klinische indicatie. Myelosuppressie was in het algemeen omkeerbaar en doorgaans goed behandelbaar door tijdelijk staken van nilotinib of door dosisverlaging (zie rubriek 4.2).

Verlenging van het QT-interval

Er is aangetoond dat nilotinib op een concentratieafhankelijke wijze de cardiale ventriculaire repolarisatie verlengt, zoals gemeten aan de hand van het QT-interval op het oppervlakte-ecg, bij zowel volwassen als pediatische patiënten.

In het onderzoek in fase III bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase die 300 mg nilotinib tweemaal daags kregen, was de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de gemiddelde duur van het QTcF interval bij evenwicht 6 msec. Geen van de patiënten had een QTcF >480 msec. Er werden geen torsades de pointes waargenomen.

In het fase II-onderzoek bij patiënten met imatinibresistente en -intolerante CML in de chronische of acceleratiefase, die 400 mg nilotinib tweemaal daags kregen, was de verandering ten opzichte van de

uitgangswaarde van de gemiddelde duur van het QTcF interval bij evenwicht respectievelijk 5 en 8 msec. Een QTcF van >500 msec werd waargenomen bij <1% van deze patiënten. In klinische onderzoeken werden geen torsades de pointes waargenomen.

Bij een onderzoek met gezonde vrijwilligers met blootstellingen die vergelijkbaar waren met de blootstellingen zoals waargenomen bij patiënten, was het QTcF interval ten opzichte van de uitgangswaarde gemiddeld 7 msec verlengd, gecorrigeerd voor het gemiddelde placebo-effect ($BI \pm 4$ msec). Niemand had een QTcF >450 msec. Bovendien werden geen klinisch relevante aritmieën waargenomen tijdens de uitvoering van het onderzoek. Vooral van belang is dat er geen episodes van torsades de pointes (van voorbijgaande of aanhoudende aard) zijn waargenomen.

Significante verlenging van het QT-interval kan optreden wanneer nilotinib niet op de juiste wijze wordt ingenomen met krachtige CYP3A4 remmers en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het potentieel hebben om het QT-interval te verlengen en/of voedsel (zie rubriek 4.5). De aanwezigheid van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie kan dit effect verder versterken. Verlenging van het QT-interval kan patiënten blootstellen aan het risico op een fatale afloop.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van nilotinib bij patiënten die een verlengd QTc-interval hebben of die een significant risico hebben op de ontwikkeling ervan, zoals personen:

- met congenitaal lange QT
- met ongecontroleerde of significante hartaandoening, waaronder recent myocardinfarct, congestief hartfalen, instabiele angina pectoris of klinisch significante bradycardie.
- die antiaritmica krijgen of andere geneesmiddelen die leiden tot QT-verlenging.

Zorgvuldige controle van effecten op het QTc interval is wenselijk en een uitgangswaarde op het ecg is aanbevolen voordat de behandeling met nilotinib wordt gestart en indien klinisch geïndiceerd. Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie moeten worden gecorrigeerd voordat nilotinib wordt toegediend, en moeten periodiek worden gecontroleerd tijdens de therapie.

Plotse dood

Gevallen van plotse dood zijn soms (0,1 tot 1%) gemeld bij patiënten met imatinibresistente of -intolerante CML in de chronische fase of acceleratiefase, met een voorgeschiedenis van hartaandoeningen of met significante cardiale risicofactoren. Comorbiditeiten naast de onderliggende maligniteit kwamen ook frequent voor, net als gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen. Afwijkingen van de ventriculaire repolarisatie waren mogelijk bijdragende factoren. Er werden geen gevallen van plotse dood gemeld in het onderzoek in fase III bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase.

Vochttretentie en oedeem

Ernstige vormen van geneesmiddelgerelateerde vochttretentie, zoals pleurale effusie, longoedeem en pericardiale effusie, werden soms (0,1% tot 1%) waargenomen in een fase III-studie bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten. Vergelijkbare voorvallen werden waargenomen in meldingen na het in de handel brengen. Een onverwachte snelle gewichtstoename moet zorgvuldig worden onderzocht. Als tijdens de behandeling met nilotinib tekenen van ernstige vochttretentie optreden, dan moet de etiologie beoordeeld worden en moeten patiënten overeenkomstig behandeld worden (zie rubriek 4.2 voor instructies om niet-hematologische bijwerkingen te behandelen).

Cardiovasculaire bijwerkingen

Cardiovasculaire bijwerkingen werden gemeld in een gerandomiseerde fase III-studie bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten en waargenomen in meldingen na het in de handel brengen. In deze klinische studie met een mediane therapieduur van 60,5 maanden, omvatten de cardiovasculaire

bijwerkingen van graad 3-4 perifere arteriële occlusieve aandoening (1,4% en 1,1% bij respectievelijk tweemaal daags 300 mg en 400 mg nilotinib), ischemische hartaandoening (2,2% en 6,1% bij respectievelijk tweemaal daags 300 mg en 400 mg nilotinib) en ischemische cerebrovasculaire voorvallen (1,1% en 2,2% bij respectievelijk tweemaal daags 300 mg en 400 mg nilotinib). Aan patiënten moet worden geadviseerd om direct medische hulp te zoeken als ze acute tekenen of klachten van cardiovasculaire bijwerkingen ervaren. De cardiovasculaire status van patiënten moet beoordeeld worden en cardiovasculaire risicofactoren moeten gecontroleerd en actief behandeld worden tijdens de nilotinibtherapie volgens standaard richtlijnen. Er moet een geschikte therapie worden voorgeschreven om cardiovasculaire risicofactoren te behandelen (zie rubriek 4.2 voor instructies om niet-hematologische bijwerkingen te behandelen).

Reactivering van hepatitis B

Reactivering van hepatitis B bij patiënten die chronisch drager van dit virus zijn, is voorgekomen nadat deze patiënten BCR-ABL-tyrosinekinaseremmers hadden gekregen. In sommige gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop.

Voorafgaand aan een behandeling met nilotinib moeten patiënten worden getest op een HBV-infectie. Specialisten op het gebied van leveraandoeningen en de behandeling van hepatitis B dienen te worden geraadpleegd, voor aanvang van een behandeling bij patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (inclusief degenen met een actieve aandoening) en bij patiënten die positief testen op een HBV-infectie gedurende de behandeling. HBV-dragers voor wie een behandeling met nilotinib noodzakelijk is, dienen nauwkeurig te worden gevolgd op tekenen en symptomen van een actieve HBV-infectie gedurende de behandeling en tot enkele maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Speciale controle van volwassen Ph+ CML-patiënten in de chronische fase die een aanhoudende diepe moleculaire respons hebben bereikt.

Geschiktheid voor stopzetting van de behandeling

Bij geschikte patiënten bij wie expressie van de typische BCR-ABL transcripten e13a2/b2a2 of e14a2/b3a2 is vastgesteld, kan stopzetting van de behandeling overwogen worden. De patiënten moeten deze specifieke BCR-ABL transcripten hebben om kwantificering van BCR-ABL, beoordeling van de diepte van de moleculaire respons en vaststelling van een mogelijk verlies van moleculaire remissie na stopzetting van de behandeling met nilotinib mogelijk te maken.

Controle van patiënten die met de behandeling zijn gestopt

Bij patiënten die in aanmerking komen voor stopzetting van de behandeling moeten vaak BCR-ABL bepalingen worden uitgevoerd met een kwantitatieve diagnostische test die gevalideerd is om moleculaire responswaarden te meten met een gevoeligheid van ten minste MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS). BCR-ABL transcriptwaarden moeten beoordeeld worden voor en tijdens de onderbreking van de behandeling (zie rubrieken 4.2 en 5.1)

Verlies van “major” moleculaire respons (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) bij CML-patiënten die nilotinib kregen als eerste- of tweedelijnsbehandeling of bevestigd verlies van MR4 (twee opeenvolgende bepalingen met een tussenpoos van ten minste 4 weken die verlies van MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) vertonen) bij CML-patiënten die nilotinib kregen als tweedelijnsbehandeling, is de aanleiding om opnieuw te starten met de behandeling binnen 4 weken vanaf het moment dat het verlies van remissie geconstateerd is. Moleculair recidief kan optreden gedurende de behandelingsvrije fase en resultaten uit langetermijngegevens zijn nog niet beschikbaar. Het is daarom cruciaal om frequent BCR-ABL waarden en een compleet bloedbeeld met differentiatie te bepalen om mogelijk verlies van remissie te detecteren (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die drie maanden na herstart van de behandeling geen MMR bereiken moet de BCR-ABL mutatiestatus van het kinasedomein worden getest.

Laboratoriumtesten en controles

Bloedlipiden

In een fase III-studie bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten werd bij 1,1% van de patiënten die behandeld werden met 400 mg nilotinib tweemaal daags een ernstige tot levensbedreigende (graad 3-4) verhoging gezien van totaal cholesterol. In de dosisgroep met tweemaal daags 300 mg werden geen ernstige tot levensbedreigende (graad 3-4) cholesterolverhogingen gezien (zie rubriek 4.8). Controle van de lipidenprofielen voorafgaand aan behandeling met nilotinib, 3 en 6 maanden na start van de behandeling, en ten minste jaarlijks gedurende chronische behandeling, wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2). Als een HMG-CoA-reductaseremmer (een cholesterolverlagend middel) nodig is, raadpleeg dan rubriek 4.5 vóór het starten van een behandeling aangezien bepaalde HMG-CoA-reductaseremmers ook gemetaboliseerd worden via de CYP3A4-route.

Bloedglucose

In een fase III-studie bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten werd bij 6,9% en 7,2% van de patiënten die behandeld werden met 400 mg nilotinib tweemaal daags en 300 mg nilotinib tweemaal daags een ernstige tot levensbedreigende (graad 3-4) verhoging van de glucosespiegel waargenomen. Controle van het bloedglucoseprofiel voorafgaand aan behandeling met nilotinib en gedurende de behandeling, indien klinisch geïndiceerd, wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2). Indien de testresultaten een behandeling rechtvaardigen, moeten artsen hun lokale standaardpraktijken en richtlijnen voor behandeling volgen.

Interacties met andere geneesmiddelen

De toediening van nilotinib met stoffen die sterke CYP3A4 remmers zijn (zoals, maar niet beperkt tot, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromycine, telithromycine, ritonavir) moet worden vermeden. Mocht behandeling met één van deze middelen nodig zijn, dan wordt aanbevolen om de behandeling met nilotinib zo mogelijk te onderbreken (zie rubriek 4.5). Indien tijdelijke onderbreking van de behandeling niet mogelijk is, is strenge controle van de patiënt op verlenging van het QT-interval aangewezen (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.2).

Gelijktijdig gebruik van nilotinib met geneesmiddelen die krachtige inductoren van CYP3A4 zijn (bijv. fenytoïne, rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid) kan de blootstelling aan nilotinib waarschijnlijk klinisch relevant verlagen. Daarom moet bij gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen met minder potentie voor inductie van CYP3A4 worden gekozen bij patiënten die nilotinib krijgen (zie rubriek 4.5).

Effect van voedsel

Voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid van nilotinib. Nilotinib EG mag niet samen met voedsel worden ingenomen (zie rubrieken 4.2 en 4.5) en moet 2 uur na een maaltijd worden ingenomen. Gedurende ten minste 1 uur nadat de dosis is ingenomen mag geen voedsel worden genuttigd. Grapefruit-/pompelmoessap en ander voedsel waarvan bekend is dat het CYP3A4 remt, moeten worden vermeden.

Leverinsufficiëntie

Leverfunctiestoornissen hebben een bescheiden effect op de farmacokinetiek van nilotinib. Toediening van een enkelvoudige dosis van 200 mg nilotinib resulteerde in AUC-toenames met 35%, 35% en 19% bij personen met respectievelijk milde, gematigde en ernstige leverfunctiestoornissen, vergeleken met een controlegroep van personen met een normale leverfunctie. De voorspelde C_{max} bij evenwicht van nilotinib nam toe met respectievelijk 29%, 18% en 22%. Bij de klinische onderzoeken werden patiënten uitgesloten van deelname als ze waarden vertoonden voor alaninetransaminase (ALAT) en/of aspartaattransaminase (ASAT) >2,5 (of >5, indien door een aandoening) keer de bovengrens van de normale waarde en/of totale bilirubine >1,5 keer de bovengrens van de normale waarde. Het metabolisme van nilotinib is voornamelijk hepatisch. Patiënten met leverfunctiestoornissen zouden

daarom een verhoogde blootstelling aan nilotinib kunnen vertonen en voorzichtigheid is geboden in hun behandeling (zie rubriek 4.2).

Serumlipase

Stijgingen in serumlipasewaarden zijn waargenomen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis. Wanneer stijgingen van de lipasewaarden samengaan met buikklachten, moet de nilotinibbehandeling worden onderbroken en moeten adequate diagnostische maatregelen worden overwogen om pancreatitis uit te sluiten.

Totale gastrectomie

De biologische beschikbaarheid van nilotinib zou verminderd kunnen zijn bij patiënten met een totale gastrectomie (zie rubriek 5.2). Er dient te worden overwogen deze patiënten vaker te controleren.

Tumorlysesyndroom

Vanwege het mogelijk voorkomen van tumorlysesyndroom (TLS) worden correctie van klinisch significante dehydratie en behandeling van hoge urinezuurwaarden aanbevolen vóór behandeling met nilotinib gestart wordt (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

Afwijkende laboratoriumwaarden die wijzen op milde tot matige tijdelijke verhogingen van aminotransferases en totale bilirubine zijn waargenomen bij kinderen, vaker dan bij volwassenen, wat wijst op een groter risico op hepatotoxiciteit bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.8). De leverfunctie (bilirubine- en levertransaminasewaarden) dient maandelijks of indien klinisch geïndiceerd gecontroleerd te worden. Verhogingen van bilirubine en levertransaminasen dienen te worden behandeld door de behandeling met nilotinib tijdelijk te onderbreken, dosisreductie, en/of stopzetting van nilotinib (zie rubriek 4.2). In een studie bij pediatriese CML-patiënten is groeivertraging vastgesteld bij patiënten behandeld met nilotinib (zie rubriek 4.8). Er wordt aanbevolen om de groei van pediatriese patiënten die met nilotinib worden behandeld nauwlettend op te volgen.

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, het is dus in essentie natriumvrij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nilotinib kan worden toegediend in combinatie met hematopoëtische groeifactoren zoals erythropoëtine of granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF), indien klinisch geïndiceerd. Het kan worden toegediend met hydroxyureum of anagrelide, indien klinisch geïndiceerd.

Nilotinib wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd, waarbij verwacht wordt dat CYP3A4 de belangrijkste factor is in het oxidatieve metabolisme. Nilotinib is ook een substraat voor de “multi-

drug" effluxpomp, P-glycoproteïne (P-gp). Daarom kunnen de absorptie en de daaropvolgende eliminatie van systemisch geabsorbeerd nilotinib worden beïnvloed door actieve stoffen die invloed hebben op CYP3A4 en/of P-gp.

Actieve stoffen die de serumconcentraties van nilotinib kunnen verhogen

Gelijktijdige toediening van nilotinib met imatinib (een substraat en moderator van P-gp en CYP3A4), had een gering remmend effect op CYP3A4 en/of P-gp. De AUC van imatinib was toegenomen met 18% tot 39% en de AUC van nilotinib was toegenomen met 18% tot 40%. Het is onwaarschijnlijk dat deze veranderingen van klinisch belang zijn.

De blootstelling aan nilotinib bij gezonde vrijwilligers was verdrievoudigd bij gelijktijdige toediening van de krachtige CYP3A4 remmer ketoconazol. Gelijktijdige behandeling met krachtige CYP3A4 remmers, zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromycine en telithromycine moet daarom worden vermeden (zie rubriek 4.4). Verhoogde blootstelling aan nilotinib zou ook kunnen worden verwacht met matige CYP3A4 remmers. Het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen zonder of met weinig CYP3A4 remming moet worden overwogen.

Actieve stoffen die de serumconcentraties van nilotinib kunnen verlagen

Rifampicine, een krachtige inductor van CYP3A4, verlaagt de C_{max} van nilotinib met 64% en verkleint de AUC van nilotinib met 80%. Rifampicine en nilotinib mogen niet gelijktijdig worden gebruikt.

De gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid) kan de blootstelling aan nilotinib waarschijnlijk eveneens in klinisch relevante mate verlagen. Bij patiënten bij wie CYP3A4-inductoren zijn geïndiceerd, moeten andere middelen met een lager inductiepotentieel voor het enzym worden gekozen.

Nilotinib heeft een pH-afhankelijke oplosbaarheid met een lagere oplosbaarheid bij hogere pH. Bij gezonde personen behandeld met 40 mg esomeprazol eenmaal daags gedurende 5 dagen was de pH in de maag duidelijk gestegen, maar de absorptie van nilotinib was slechts matig verminderd (27% afname in C_{max} en 34% afname in $AUC_{0-\infty}$).

Nilotinib kan indien nodig gelijktijdig gebruikt worden met esomeprazol of andere protonpompremmers.

Bij een onderzoek met gezonde vrijwilligers werd er geen significante verandering in de farmacokinetiek van nilotinib waargenomen wanneer een enkelvoudige dosis van 400 mg nilotinib 10 uur na en 2 uur voor famotidine werd toegediend.

Daarom mag een H_2 -receptorantagonist, indien het gelijktijdig gebruik ervan een noodzakelijk wordt geacht, ongeveer 10 uur voor en 2 uur na de dosis nilotinib worden toegediend.

In dezelfde bovenstaande studie was er ook geen verandering in de farmacokinetiek van nilotinib na de toediening van een antacidum (aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide/simeticon) 2 uur voor of na een enkelvoudige dosis van 400 mg nilotinib. Daarom mag een antacidum, indien noodzakelijk, ongeveer 2 uur voor en 2 uur na de dosis nilotinib worden toegediend.

Actieve stoffen waarvan de systemische concentraties kunnen veranderen door nilotinib

In vitro is nilotinib een relatief sterke remmer van CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 en UGT1A1, met de laagste K_i -waarde voor CYP2C9 ($K_i=0,13$ microM).

In een geneesmiddeleninteractiestudie met gezonde vrijwilligers veroorzaakte een eenmalige dosis van 25 mg van het gevoelige CYP2C9 substraat warfarine, en een eenmalige dosis van 800 mg nilotinib, geen veranderingen in de farmacokinetische parameters van warfarine of de farmacodynamiek van

warfarine, bepaald a.h.v. de protrombinetijd (PT) en de ‘international normalised ratio’ (INR). Er zijn geen gegevens voor de evenwichtstoestand. Dit onderzoek suggereert dat een klinisch relevante geneesmiddeleninteractie tussen nilotinib en warfarine minder waarschijnlijk is tot een dosis van 25 mg warfarine.

Aangezien gegevens bij evenwicht ontbreken, wordt de controle van farmacodynamische merkers van warfarine (INR of PT) na de start van de nilotinibtherapie (ten minste gedurende de eerste 2 weken) aanbevolen.

Bij CML-patiënten verhoogde nilotinib, in een dosering van 400 mg tweemaal daags gedurende 12 dagen, de systemische blootstelling (AUC and C_{max}) aan oraal midazolam (een substraat van CYP3A4) met respectievelijk een factor 2,6 en een factor 2,0. Nilotinib is een matige remmer van CYP3A4. Als gevolg daarvan kan de systemische blootstelling van andere geneesmiddelen die voornamelijk via CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. bepaalde HMG-CoA-reductaseremmers), verhoogd worden als deze gelijktijdig met nilotinib worden toegediend. De aangewezen controle en dosisaanpassing van substraten van CYP3A4 die een nauwe therapeutische index hebben (onder andere alfentanil, cyclosporine, dihydroërgotamine, ergotamine, fentanyl, sirolimus en tacrolimus), kan nodig zijn als ze gelijktijdig met nilotinib worden toegediend.

De combinatie van nilotinib met statines die voornamelijk door CYP3A4 geëlimineerd worden kan het risico verhogen op door statine geïnduceerde myopathie, waaronder rabdomyolyse,.

Antiarritmica en andere actieve stoffen die het QT-interval kunnen verlengen

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van nilotinib bij patiënten met een verlenging van het QT-interval of vatbaarheid daarvoor, zoals patiënten die worden behandeld met antiarritmica zoals amiodaron, disopyramide, procaïnamide, kinidine en sotalol of andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot verlenging van het QT-interval, zoals chloroquine, halofantrine, claritromycine, haloperidol, methadon en moxifloxacin (zie rubriek 4.4).

Interacties met voedsel

De absorptie en biologische beschikbaarheid van nilotinib nemen toe wanneer het wordt ingenomen met voedsel, met een hogere serumconcentratie als gevolg (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2). Grapefruit-/pompelmoessap en ander voedsel waarvan bekend is dat het CYP3A4 remt, moet worden vermeden.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen/contraceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met nilotinib en gedurende twee weken na het beëindigen van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nilotinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Nilotinib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw de behandeling met nilotinib vereist. Als het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus.

Als een vrouw die behandeld wordt met nilotinib overweegt om zwanger te worden, kan overwogen

worden de behandeling stop te zetten op basis van de selectiecriteria daarvoor zoals beschreven in de rubrieken 4.2 en 4.4. Er is een beperkt aantal gegevens over zwangerschappen bij patiënten tijdens het streven naar behandelingsvrije remissie (treatment-free remission, TFR). Als een zwangerschap gepland is tijdens de TFR-fase, moet de patiënt geïnformeerd worden over de kans dat de behandeling met nilotinib gedurende de zwangerschap hervat moet worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of nilotinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat nilotinib in de melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Omdat een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet kan worden uitgesloten, mogen vrouwen geen borstvoeding geven gedurende de behandeling met nilotinib en gedurende twee weken na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Uit dierstudies bleek geen effect op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nilotinib heeft geen of een zeer geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het is echter aanbevolen dat patiënten die duizeligheid, vermoeidheid, visuele stoornissen of andere bijwerkingen ondervinden, die mogelijk invloed hebben op het vermogen om veilig te rijden of machines te bedienen, deze activiteiten staken zolang de bijwerkingen aanwezig zijn (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de samengevoegde gegevens van 3.422 patiënten behandeld met nilotinib in 13 klinische onderzoeken voor de goedgekeurde indicaties: volwassenen en pediatrie patiënten met nieuw gediagnosticeerde philadelphiachromosoompositieve chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase (5 klinische onderzoeken met 2.414 patiënten), volwassen patiënten met philadelphiachromosoompositieve CML in de chronische fase of acceleratiefase die resistent of intolerant waren voor eerder toegediende geneesmiddelen waaronder imatinib (6 klinische onderzoeken met 939 patiënten) en pediatrie patiënten met philadelphiachromosoompositieve CML in de chronische fase die resistent of intolerant waren voor eerder toegediende geneesmiddelen, waaronder imatinib (2 klinische onderzoeken met 69 patiënten). Deze samengevoegde gegevens vertegenwoordigen een blootstelling van 9.039,34 patiëntenjaren.

Het veiligheidsprofiel van nilotinib is vergelijkbaar voor alle indicaties.

De vaakst voorkomende bijwerkingen (incidentie $\geq 15\%$) uit de samengevoegde veiligheidsgegevens waren: uitslag (26,4%), bovenste-luchtweginfectie (inclusief faryngitis, nasofaryngitis, rinitis) (24,8%), hoofdpijn (21,9%), hyperbilirubinemie (inclusief verhoogd bloedbilirubine) (18,6%), artralgie (15,8%), vermoeidheid (15,4%), misselijkheid (16,8%), jeuk (16,7%) en trombocytopenie (16,4%).

Tabel met lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en postmarketing-meldingen (Tabel 3) worden weergegeven per MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd naar de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3 Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Bovenste-luchtweginfectie (inclusief faryngitis, nasofaryngitis, rinitis)
Vaak:	Folliculitis, bronchitis, candidiasis (inclusief orale candidiasis), pneumonie, gastro-enteritis, urineweginfectie
Soms	Herpesvirusinfectie, anaal abces, candidiasis (candida-infectie), furunkel, sepsis, subcutaan abces, tinea pedis
Zelden	Hepatitis B-reactivering
Benigne, maligne en ongespecificeerde neoplasmata (incl. cysten en polypen)	
Soms	Huidpapilloom
Zelden	Oraal papilloom, paraproteïnemie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie, trombocytopenie
Vaak:	Leukopenie, leukocytose, neutropenie, trombocytemie
Soms	Eosinofilie, febriële neutropenie, lymfopenie, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Overgevoeligheid
Endocriene aandoeningen	
Zeer vaak:	Groeiachterstand
Vaak:	Hypothyreoïdie
Soms	Hyperthyreoïdie
Zelden	Secundaire hyperparathyreoïdie, thyreoïditis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak:	Verstoorde elektrolytenbalans (inclusief hypomagnesiëmie, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypocalciëmie, hypercalciëmie, hyperfosfatemie), diabetes mellitus, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, verminderde eetlust, jicht, hyperurikemie, hypofosfatemie (inclusief verlaagd bloedfosfaat)
Soms	Dehydratie, toegenomen eetlust, dyslipidemie, hypoglykemie
Zelden	Eetluststoornis, tumorlysesyndroom
Psychische stoornissen	
Vaak:	Depressie, slapeloosheid, angst
Soms	Amnesie, verwarde toestand, desoriëntatie
Zelden	Dysforie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn
Vaak:	Duizeligheid, hypo-esthesie, paresthesie, migraine
Soms	Cerebrovasculair accident, intracranieel/hersenvloeding, ischemische beroerte, TIA (miniberoerte), herseninfarct, bewustzijnsverlies (inclusief syncope), tremor, aandachtsstoornis, hyperesthesie, dysesthesie, lethargie, perifere neuropathie, restless legs-syndroom, aangezichtsverlamming
Zelden	Basilarisstenose, hersenoedeem, neuritis optica
Oogaandoeningen	
Vaak:	Conjunctivitis, droge ogen (inclusief xeroftalmie), oogirritatie, hyperemie (scleraal, conjunctivaal, oculair), gezichtsvermogen wazig

Soms	Visusstoornis, conjunctivale bloeding, verminderde gezichtsscherpte, ooglidooedeem, blefaritis, fotopsie, allergische conjunctivitis, diplopie, oogbloeding, pijn in het oog, oogpruritus, oogzwellling, oogoppervlakaandoening, periorbitaal oedeem, fotofobie
Zelden	Chorioretinopathie, papiloedeem
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Vertigo, oorpijn, oorsuizen
Soms	Gehoortoornissen (hypoacusis)
Hartaandoeningen	
Vaak:	Angina pectoris, aritmie (inclusief atrioventriculair blok, hartfladderen, ventriculaire extrasystolen, tachycardie, boezemfibrilleren, bradycardie), palpitaties, verlengd QT-interval op elektrocardiogram, coronaire vaatziekten
Soms	Myocardinfarct, hartgeruis, pericardiale effusie, hartfalen, diastolische disfunctie, linkerbundeltakblok, pericarditis
Zelden	Cyanose, verminderde ejectiefractie
Niet bekend:	Ventriculaire disfunctie
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hypertensie, opvliegers, perifere arteriële oclusieve ziekte
Soms	Hypertensieve crisis, claudicatio intermittens, stenose van perifere slagaders, hematoom, arteriosclerose, hypotensie, trombose
Zelden	Hemorragische shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoest
Vaak:	Dyspneu, inspanningsdyspneu, bloedneus, orofaryngeale pijn
Soms	Pulmonaal oedeem, pleurale effusie, interstitiële longziekte, pleurapijn, pleuritis, irritatie van de keel, dysfonie, pulmonale hypertensie, piepen
Zelden	Faryngolaryngeale pijn
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Nausea, pijn in de bovenbuik, constipatie, diarree, braken
Vaak:	Pancreatitis, buikklasten, opgezette buik, flatulentie, abdominale pijn, dyspepsie, gastritis, gastro-oesofageale reflux, hemorroïden, stomatitis
Soms	Maagdarmbloedingen, melaena, mondzweren, oesofaguspijn, droge mond, overgevoeligheid van de tanden (hyperesthesie tanden), dysgeusie, enterocolitis, maagzweer, gingivitis, hernia hiatus, rectale bloedingen
Zelden	Ulceratieve gastro-intestinale perforatie, hematemese, oesofagusulcus, ulceratieve oesofagitis, retroperitoneale bloedingen, subileus
Lever- en galaandoeningen	
Zeer vaak:	Hyperbilirubinemie (inclusief verhoogde bloedbilirubinewaarden)
Vaak:	Leverfunctieafwijking
Soms	Hepatotoxiciteit, toxische hepatitis, geelzucht, cholestasis, hepatomegalie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Uitslag, jeuk, haaruitval
Vaak:	Nachtelijk zweten, eczeem, urticaria, hyperhidrose, kneuzing, acne, dermatitis (inclusief allergisch, exfoliatief en acneiform), droge huid, erytheem
Soms	Exfoliatieve uitslag, geneesmiddeleneruptie, pijnlijke huid, ecchymose, zwellling in het gelaat, blaarvorming, huidcysten, erythema nodosum, hyperkeratose, petechieën, lichtgevoeligheid, psoriasis, huidverkleuring, huidexfoliatie, hyperpigmentatie van de huid, huidhypertrofie, huidulceratie

Zelden	Erythema multiforme, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, talghyperplasie, huidatrofie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	Myalgie, artralgie, rugpijn, pijn in de extremiteiten
Vaak:	Skeletspierpijn op de borst, skeletspierpijn, nekpijn, spierzwakte, spierspasmen, botpijn
Soms	Stijfheid van skeletspieren, zwelling van de gewrichten, artritis, pijn in de zij
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Pollakisurie, dysurie
Soms	Mictiedrang, nachtelijke mictie, chromaturie, hematurie, nierfalen, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak:	Erectiele disfunctie, menorrhagie
Soms	Borstpijn, gynaecomastie, tepelzwelling
Zelden	Borstverharding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid, pyrexie
Vaak:	Pijn op de borst (inclusief niet-cardiale pijn op de borst), pijn, last van de borstkas, malaise, asthenie en perifeer oedeem, koude rillingen, influenza-achtige ziekte
Soms	Gelaatsoedeem, zwangerschapsoedeem, gevoel van een verandering in lichaamstemperatuur (inclusief het warm of koud hebben), gelokaliseerd oedeem
Zelden	Plotse dood
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Verhoogde waarden voor alanineaminotransferase en voor lipase
Vaak:	Waarden voor hemoglobinewaarden verlaagd, voor bloedamylasewaarden verhoogd, voor aspartaataminotransferasewaarden verhoogd, voor bloedalkalinefosfataseverhoogd, voor gamma-glutamyltransferase verhoogd, voor bloedcreatininefosfokinase verhoogd, afgenomen gewicht, toegenomen gewicht, waarden voor creatinine, voor totaal cholesterol verhoogd verhoogde cholesterolpiegel
Soms	Waarden voor bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, voor bloedureum verhoogd, voor bloedbilirubine niet-geconjugeerd verhoogd, voor bloedparathyreoïdhormoon verhoogd, voor bloedtriglyceriden verhoogd, voor globulinen verlaagd, voor cholesterolipoproteïne verhoogd (zowel 'low density' als 'high density'), voor troponine verhoogd
Zelden	Verlaagde bloedglucosespiegel, verlaagde bloedinsulinespiegel, verhoogde bloedinsulinespiegel, verlaagde waarde voor insuline C-peptide

N.B.: Niet alle bijwerkingen werden waargenomen in de onderzoeken met pediatrische patiënten.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Plotse dood

Soms optredende gevallen (0,1 tot 1%) van plotse dood zijn gemeld in klinisch onderzoek met nilotinib en/of in "compassionate use" programma's bij patiënten met imatinibresistente of -intolerante CML in de chronische fase of acceleratiefase met een medisch verleden van hartaandoeningen of significante cardiale risicofactoren (zie rubriek 4.4).

Reactivering van Hepatitis B

Reactivering van hepatitis B is gemeld in verband met zogenaamde BCR-ABL-TKI's (BCR-ABL-tyrosinekinaseremmers). In een aantal gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of met een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid van nilotinib bij pediatrische patiënten (van 2 tot 18 jaar oud) met philadelphiachromosoompositieve CML in de chronische fase (n=58) is onderzocht in één hoofdstudie gedurende 60 maanden (zie rubriek 5.1). Bij pediatrische patiënten zijn de frequentie, het type en de ernst van de waargenomen bijwerkingen over het algemeen in overeenstemming met deze bij volwassen patiënten, met uitzondering van hyperbilirubinemie/toegenomen bilirubine in het bloed (graad 3/4: 10,3%) en verhoogde transaminasewaarden (ASAT graad 3/4: 1,7%, ALAT graad 3/4: 12,1%), die vaker werden gemeld dan bij volwassen patiënten. Bilirubine en hepatische transaminasewaarden moeten gecontroleerd worden gedurende de behandeling (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Groeivertraging bij pediatrische patiënten

In een studie uitgevoerd bij pediatrische CML-patiënten, met een mediane blootstelling van 51,9 maanden bij nieuw gediagnosticeerde patiënten en 59,9 maanden bij imatinib/dasatinibresistente of imatinibintolerante Ph+ CML-CP-patiënten, werd groeivertraging (overschrijding van ten minste twee percentielen ten opzichte van de uitgangswaarde) waargenomen bij acht patiënten. Vijf (8,6%) doorkruisten twee percentielen ten opzichte van de uitgangswaarde en drie (5,2%) doorkruisten drie percentielen ten opzichte van de uitgangswaarde. Aan groeivertraging gerelateerde gevallen zijn gemeld bij 3 patiënten (5,2%). Er wordt aanbevolen om de groei van pediatrische patiënten die met nilotinib worden behandeld nauwlettend op te volgen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), www.fagg.be – Afdeling Vigilantie – website: www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail: adr@fagg.be.

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

4.9 Overdosering

Geïsoleerde gevallen van opzettelijke overdosering met nilotinib zijn gemeld, waarbij een ongespecificeerd aantal nilotinib harde capsules werd ingenomen in combinatie met alcohol en andere geneesmiddelen. De voorvallen omvatten neutropenie, braken en slaperigheid. Er werden geen veranderingen aan het ecg of hepatotoxiciteit gemeld.

De uitkomsten werden gerapporteerd als hersteld.

In het geval van overdosering moet de patiënt worden geobserveerd en zo nodig ondersteunend behandeld worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, BCR-ABL-tyrosinekinaseremmers, ATC-code: L01EA03.

Werkingsmechanisme

Nilotinib is een krachtige remmer van de ABL tyrosinekinase-activiteit van het BCR-ABL oncoproteïne, zowel in cellijnen als in primaire philadelphiachromosoompositieve leukemiecellen. De stof bindt met hoge affiniteit aan de ATP-bindingsplaats op een zodanige manier dat het een krachtige remmer van wild type BCR-ABL is en activiteit tegen 32/33 imatinibresistente mutantvormen van BCR-ABL behoudt. Als gevolg van deze biochemische activiteit remt nilotinib op selectieve wijze de proliferatie en induceert het apoptose in cellijnen en in primaire philadelphiachromosoompositieve leukemiecellen van CML-patiënten. In CML muizenmodellen vermindert nilotinib als enkelvoudige stof de tumorlast en verlengt de overleving na orale toediening.

Farmacodynamische effecten

Nilotinib heeft weinig of geen effect tegen het merendeel van de andere onderzochte proteïnekinases, zoals Src, met uitzondering van de PDGF, KIT en efrinereceptorkinases, die worden geremd bij concentraties binnen de spreiding die wordt bereikt na orale toediening van therapeutische doses die worden aanbevolen voor de behandeling van CML (zie Tabel 4).

Tabel 4 Kinaseprofiel van nilotinib (fosforylering IC50 nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinische werkzaamheid

Klinische onderzoeken in een recente diagnose van CML in de chronische fase

Een open, multicentrisch, gerandomiseerd fase III-onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid van nilotinib t.o.v. imatinib te bepalen bij 846 volwassen patiënten met cytogenetisch bevestigde, nieuw gediagnosticeerde philadelphiachromosoompositieve CML in de chronische fase. De patiënten werden minder dan 6 maanden voor de inclusie gediagnosticeerd en waren nog niet eerder behandeld met uitzondering van hydroxyureum en/of anagrelide.

De patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerd naar nilotinib 300 mg tweemaal daags (n=282), nilotinib 400 mg tweemaal daags (n=281) en imatinib 400 mg eenmaal daags (n=283). De randomisatie werd gestratificeerd naar de Sokal-risicoscore op het moment van diagnose.

De uitgangswaarde waren in evenwicht tussen de drie behandelingsarmen. De mediane leeftijd was 47 jaar in beide nilotinibarmen en 46 jaar in de imatinibarm, waarbij 12,8%, 10,0% en 12,4% van de patiënten ≥ 65 jaar waren in respectievelijk de nilotinib 300 mg tweemaal daags, nilotinib 400 mg tweemaal daags en imatinib 400 mg eenmaal daags behandelingsarmen. Er waren iets meer mannelijke dan vrouwelijke patiënten (56,0%, 62,3% en 55,8% in de respectievelijke armen op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 400 mg tweemaal daags en imatinib 400 mg eenmaal daags). Meer dan 60% van alle patiënten was Kaukasisch en 25% van alle patiënten was Aziatisch.

Het tijdstip voor de primaire data-analyse was wanneer alle 846 patiënten gedurende 12 maanden behandeld waren (of eerder gestopt). Verdere analyses geven het moment weer waarop patiënten gedurende 24, 36, 48, 60 en 72 maanden behandeld waren (of eerder gestopt). De mediane behandelingsduur was ongeveer 70 maanden in de nilotinibbehandelingsarmen en 64 maanden in de imatinibarm. De mediane werkelijke dosisintensiteit was 593 mg/dag voor nilotinib 300 mg tweemaal daags, 772 mg/dag voor nilotinib 400 mg tweemaal daags en 400 mg/dag voor imatinib 400 mg eenmaal daags. Dit is een lopend onderzoek.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was “major” moleculaire respons (MMR) na 12 maanden. MMR was gedefinieerd als $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL% op de Internationale Schaal (IS) gemeten middels RQ-PCR, wat overeenkomt met een ≥ 3 log reductie van het BCR-ABL transcript ten opzichte van de

gestandaardiseerde basislijn. Het percentage MMR na 12 maanden was statistisch significant hoger voor nilotinib 300 mg tweemaal daags dan voor imatinib 400 mg eenmaal daags (44,3% versus 22,3%, $p < 0,0001$). Het percentage MMR na 12 maanden was ook statistisch significant hoger voor nilotinib 400 mg tweemaal daags vergeleken met imatinib 400 mg eenmaal daags (42,7% versus 22,3%, $p < 0,0001$).

De percentages MMR na 3, 6, 9 en 12 maanden waren respectievelijk 8,9%, 33,0%, 43,3% en 44,3% voor nilotinib 300 mg tweemaal daags, 5,0%, 29,5%, 38,1% en 42,7% voor nilotinib 400 mg tweemaal daags en 0,7%, 12,0%, 18,0% en 22,3% voor imatinib 400 mg eenmaal daags.

Het MMR-percentages na 12, 24, 36, 48, 60 en 72 maanden is weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5 Percentage MMR

	Nilotinib 300 mg tweemaal daags n=282 (%)	Nilotinib 400 mg tweemaal daags n=281 (%)	Imatinib 400 mg eenmaal daags 283 (%)
MMR na 12 maanden			
Respons (95% BI)	44,3 ¹ (38,4; 50,3)	42,7 ¹ (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR na 24 maanden			
Respons (95% BI)	61,7 ¹ (55,8; 67,4)	59,1 ¹ (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR na 36 maanden²			
Respons (95% BI)	58,5 ¹ (52,5; 64,3)	57,3 ¹ (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
MMR na 48 maanden³			
Respons (95% BI)	59,9 ¹ (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR na 60 maanden⁴			
Respons (95% BI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR na 72 maanden⁵			
Respons (95% BI)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

¹ Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test p-waarde voor responspercentage (t.o.v. imatinib 400 mg) $< 0,0001$

² Alleen patiënten met een MMR op een bepaald tijdstip zijn meegenomen als responders voor dat tijdstip. Een totaal van 199 (35,2%) van alle patiënten waren niet evalueerbaar voor MMR na 36 maanden (87 in de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags en 112 in de imatinib-groep) vanwege afwezige/niet-evalueerbare PCR-bepalingen (n=17), atypische transcripten bij aanvang (n=7), of staken voor het tijdstip van 36 maanden (n=175).

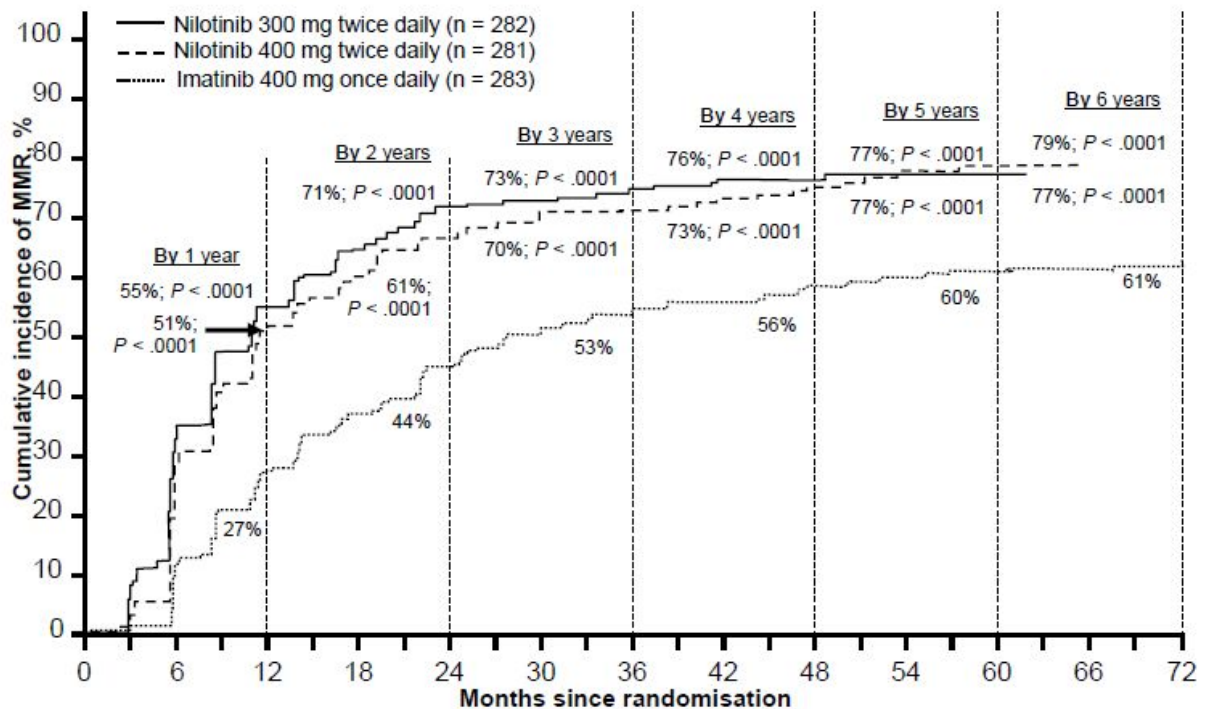
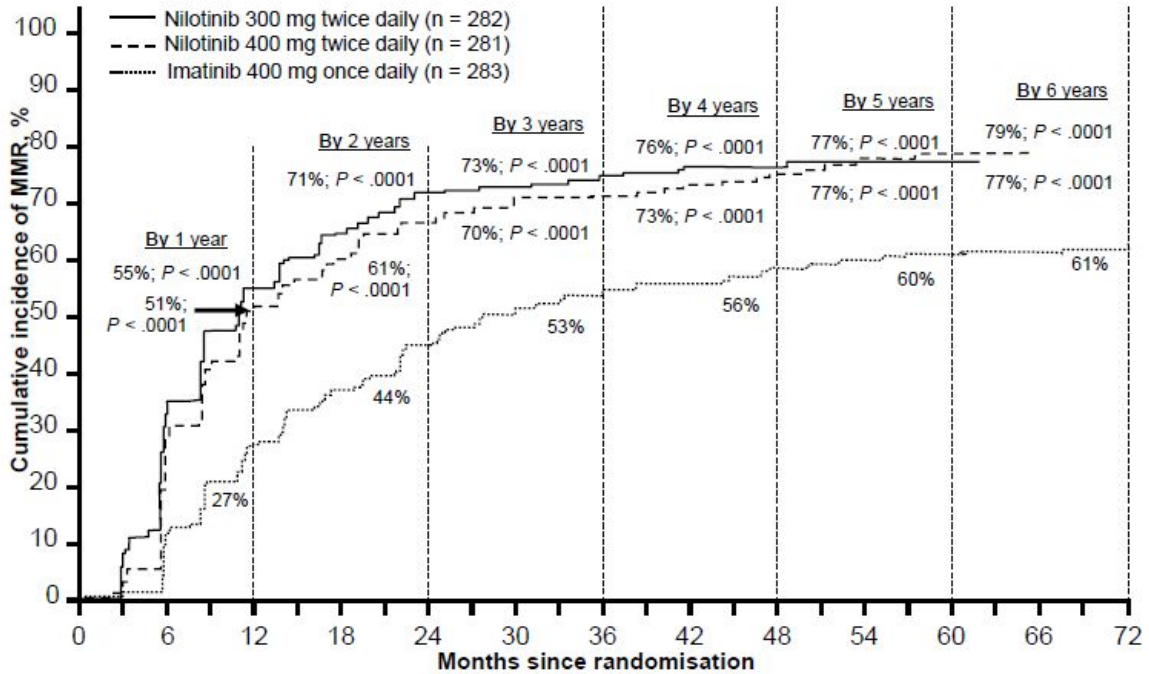
³ Alleen patiënten met een MMR op een bepaald tijdstip zijn meegenomen als responders voor dat tijdstip. Een totaal van 305 (36,1%) van alle patiënten waren niet evalueerbaar voor MMR na 48 maanden (98 in de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 88 in de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 119 in de imatinib-groep) vanwege afwezige/niet-evalueerbare PCR-bepalingen (n=18), atypische transcripten bij aanvang (n=8), of staken voor het tijdstip van 48 maanden (n=279).

⁴ Alleen patiënten met een MMR op een bepaald tijdstip zijn meegenomen als responders voor dat tijdstip. Een totaal van 322 (38,1%) van alle patiënten waren niet evalueerbaar voor MMR na 60 maanden (99 in de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 93 in de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 130 in de imatinib-groep) vanwege afwezige/niet-evalueerbare PCR-bepalingen (n=9), atypische transcripten bij aanvang (n=8), of staken voor het tijdstip van 60 maanden (n=305).

⁵ Alleen patiënten met een MMR op een bepaald tijdstip zijn meegenomen als responders voor dat tijdstip. Een totaal van 395 (46,7%) van alle patiënten waren niet evalueerbaar voor MMR na 72 maanden (130 in de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 110 in de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 155 in de imatinib-groep) vanwege afwezige/niet-evalueerbare PCR-bepalingen (n=25), atypische transcripten bij aanvang (n=8), of staken voor het tijdstip van 72 maanden (n=362).

MMR-percentages op verschillende tijdstippen (inclusief patiënten die een MMR bereikten op of voor deze tijdstippen als responders) zijn weergegeven in de cumulatieve incidentie van MMR (zie Figuur 1).

Figuur 1 Cumulatieve incidentie van MMR



Voor alle Sokal-risicogroepen bleven de MMR-percentages op alle tijdstippen constant hoger in de twee nilotinibgroepen dan in de imatinibgroep.

In een retrospectieve analyse bereikte 91% (234/258) van de patiënten met nilotinib 300 mg tweemaal daags na 3 maanden behandeling BCR-ABL-waarden $\leq 10\%$ vergeleken met 67% (176/264) van de patiënten met imatinib 400 mg eenmaal daags. Patiënten met BCR-ABL-waarden $\leq 10\%$ na 3 maanden behandeling vertonen een betere totale overleving na 72 maanden vergeleken met diegenen die dit moleculaire responsniveau niet bereikten (respectievelijk 94,5% vs. 77,1% [p=0,0005]).

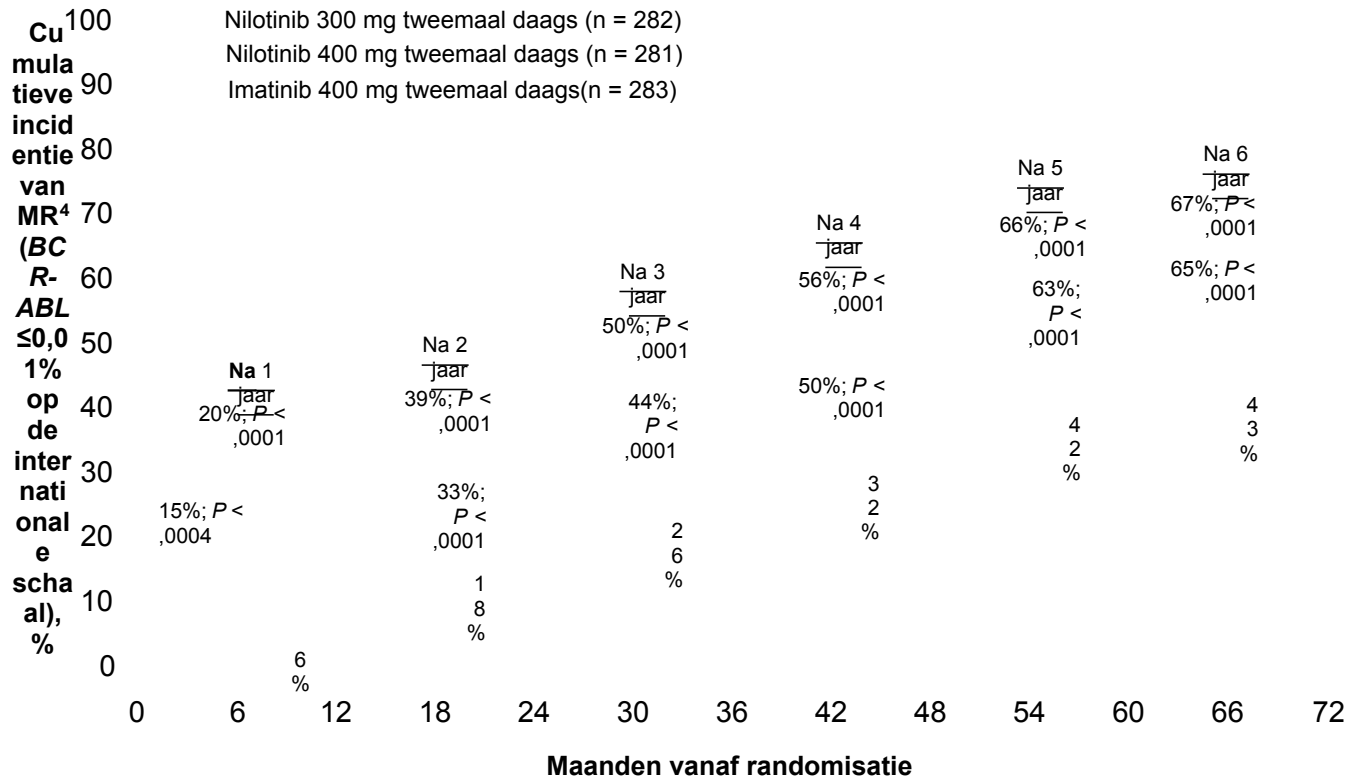
Op basis van de Kaplan-Meier-analyse van de tijd tot de eerste MMR was de kans op het bereiken van een MMR op verschillende tijdstippen hoger voor zowel nilotinib 300 mg als 400 mg tweemaal daags vergeleken met imatinib 400 mg eenmaal daags (HR=2,17 en gestratificeerde log-rank p<0,0001 tussen nilotinib 300 mg tweemaal daags en imatinib 400 mg eenmaal daags, HR=1,88 en gestratificeerde log-rank p<0,0001 tussen nilotinib 400 mg tweemaal daags en imatinib 400 mg eenmaal daags).

Het aandeel van de patiënten dat een moleculaire respons had van $\leq 0,01\%$ en $\leq 0,0032\%$ op IS op verschillende tijdstippen is weergegeven in Tabel 6 en het aandeel van de patiënten dat een moleculaire respons had van $\leq 0,01\%$ en $\leq 0,0032\%$ op IS is bij verschillende tijdstippen weergegeven in Figuren 2 en 3. Moleculaire responsen van $\leq 0,01\%$ en $\leq 0,0032\%$ op IS komen respectievelijk overeen met een ≥ 4 log reductie en een $\geq 4,5$ log reductie van BCR-ABL-transcripten ten opzichte van een gestandaardiseerde uitgangswaarde.

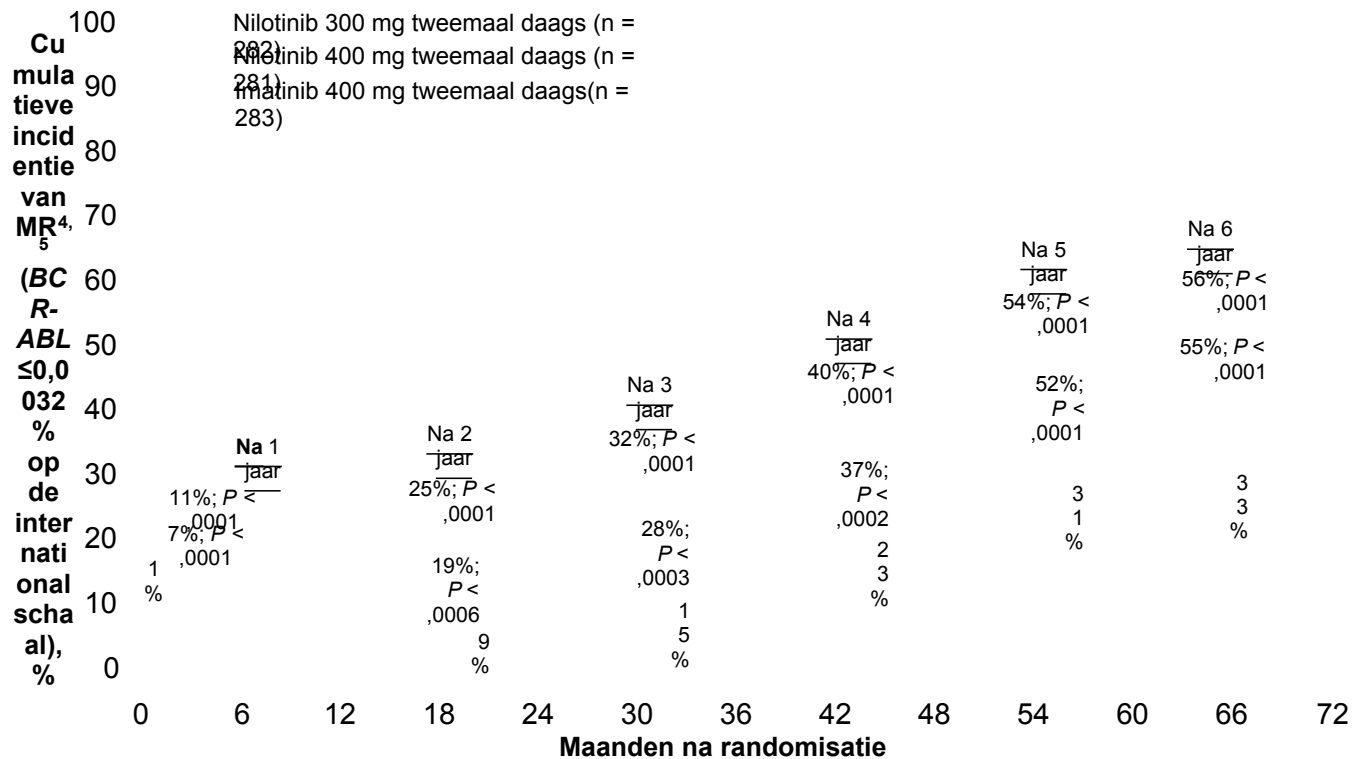
Tabel 6 Aandeel van de patiënten dat een moleculaire respons had van $\leq 0,01\%$ (4 log reductie) en $\leq 0,0032\%$ (4,5 log reductie)

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

Figuur 2 Cumulatieve incidentie van moleculaire respons van $\leq 0,01\%$ (4-log reductie)



Figuur 3 Cumulatieve incidentie van moleculaire respons van $\leq 0,0032\%$ (4,5-log reductie)



Op basis van de Kaplan-Meier-schattingen van de duur van de eerste MMR, was het deel van de patiënten dat een respons behield gedurende 72 maanden binnen de groep patiënten die een MMR bereikten 92,5% (95% BI: 88,6-96,4%) in de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 92,2% (95% BI: 88,5-95,9%) in de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 88,0% (95% BI: 83,0-93,1%) in de groep op imatinib 400 mg eenmaal daags.

Complete cytogenetische respons (CCyR) was gedefinieerd als 0% Ph+ metafasen in het beenmerg op basis van een minimale beoordeling van 20 metafasen. Het beste CCyR-percentage op 12 maanden (inclusief patiënten die CCyR bereikten op of voor het 12-maands tijdstip als responders) was statistisch hoger voor zowel nilotinib 300 mg als 400 mg tweemaal daags vergeleken met imatinib 400 mg eenmaal daags, zie Tabel 7.

Het percentage CCyR op 24 maanden (inclusief patiënten die CCyR bereikten op of voor het tijdstip van 24 maanden als responders) was statistisch hoger voor zowel de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags als de groep op 400 mg tweemaal daags vergeleken met de groep op imatinib 400 mg eenmaal daags.

Tabel 7 Beste CCyR percentage

	Nilotinib 300 mg tweemaal daags n=282	Nilotinib 400 mg tweemaal daags n=281	Imatinib 400 mg eenmaal daags n=283 (%)

	(%)	(%)	(%)
Na 12 maanden			
Respons (95% BI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Geen respons	19,9	22,1	35,0
CMH test p-waarde voor responspercentage (t.o.v. imatinib 400 mg éénmaal daags)	<0,0001	0,0005	
Na 24 maanden			
Respons (95% BI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Geen respons	13,1	15,3	23,0
CMH test p-waarde voor responspercentage (t.o.v. imatinib 400 mg éénmaal daags)	0,0018	0,0160	

Op basis van de Kaplan-Meier-schattingen was het aandeel van de patiënten dat een respons behield gedurende 72 maanden binnen de groep patiënten die een CCyR bereikten 99,1% (95% BI: 97,9-100%) in de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 98,7% (95% BI: 97,1-100%) in de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 97,0% (95% BI: 94,7-99,4%) in de groep op imatinib 400 mg eenmaal daags.

Progressie naar de acceleratiefase (AP) of blastaire crisis (BC) tijdens behandeling is gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie naar de acceleratiefase of blastaire crisis of naar CML-gerelateerd overlijden. Progressie naar de acceleratiefase of blastaire crisis tijdens de behandeling werd waargenomen bij een totaal van 17 patiënten: 2 patiënten op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 3 patiënten op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 12 patiënten op imatinib 400 mg eenmaal daags. De geschatte percentages van patiënten die vrij zijn van progressie naar de acceleratiefase of blastaire crisis na 72 maanden waren respectievelijk 99,3%, 98,7% en 95,2% (HR=0,1599 en gestratificeerde log-rank p=0,0059 tussen nilotinib 300 mg tweemaal daags en imatinib eenmaal daags, HR=0,2457 en gestratificeerde log-rank p=0,0185 tussen nilotinib 400 mg tweemaal daags en imatinib eenmaal daags). Er werden geen nieuwe gevallen van progressie naar AP/BC gemeld gedurende behandeling sinds de 2 jaar durende analyse.

Inclusief klonale evolutie als een criterium voor progressie, trad bij een totaal van 25 patiënten progressie op naar de acceleratiefase of blastaire crisis tijdens behandeling op de afkapdatum (3 van de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 5 van de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 17 van de groep op imatinib 400 mg eenmaal daags). De geschatte percentages van patiënten die na 72 maanden vrij zijn van progressie naar de acceleratiefase of blastaire crisis, inclusief klonale evolutie, waren respectievelijk 98,7%, 97,9% en 93,2% (HR=0,1626 en gestratificeerde log-rank p=0,0009 tussen nilotinib 300 mg tweemaal daags en imatinib eenmaal daags, HR = 0,2848 en gestratificeerde log-rank p=0,0085 tussen nilotinib 400 mg tweemaal daags en imatinib eenmaal daags).

In totaal overleden 55 patiënten tijdens de behandeling of gedurende de opvolging na de beëindiging van de behandeling (21 van de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 11 van de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 23 van de groep op imatinib 400 mg eenmaal daags). Zesentwintig (26) van deze 55 sterfgevallen waren gerelateerd aan CML (6 van de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 4 van de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 16 van de groep op imatinib 400 mg eenmaal daags). De geschatte percentages van algehele overleving na 72 maanden bedroegen respectievelijk 91,6%, 95,8% en 91,4% (HR=0,8934 en gestratificeerde log-rang p=0,7085 tussen nilotinib 300 mg tweemaal daags en imatinib, HR=0,4632 en gestratificeerde log-rang p=0,0314 tussen nilotinib 400 mg tweemaal daags en imatinib). Wanneer alleen de sterfgevallen gerelateerd aan CML in beschouwing werden genomen, waren

de geschatte percentages van algehele overleving na 72 maanden respectievelijk 97,7%, 98,5% en 93,9% (HR=0,3694 en gestratificeerde log-rang p=0,0302 tussen nilotinib 300 mg tweemaal daags en imatinib, HR=0,2433 en gestratificeerde log-rang p=0,0061 tussen nilotinib 400 mg tweemaal daags en imatinib).

Klinische onderzoeken bij imatinibresistente of -intolerante CML in de chronische fase en acceleratiefase

Een open, ongecontroleerde, multicentrische studie in fase II werd verricht om de werkzaamheid te bepalen van nilotinib bij volwassen patiënten met imatinibresistente of -intolerante CML met afzonderlijke behandelingsarmen voor aandoening in de chronische en acceleratiefase. De werkzaamheid was gebaseerd op 321 CP patiënten en 137 AP-patiënten die waren geïncludeerd. De mediane behandelingsduur was 561 dagen voor CP patiënten en 264 dagen voor AP-patiënten (zie Tabel 8). Nilotinib werd continu toegediend (tweemaal daags 2 uur na een maaltijd en zonder voedsel gedurende ten minste één uur na toediening) tenzij er bewijs was van inadequate respons of progressie van de ziekte. De dosering was 400 mg tweemaal daags en dosisverhogingen naar 600 mg tweemaal daags waren toegestaan.

Tabel 8 Duur van blootstelling aan nilotinib

	Chronische fase n=321	Acceleratiefase n=137
Mediane behandelingsduur in dagen (25ste-75ste percentiel)	561 (196-852)	264 (115-595)

Onder resistentie voor imatinib viel het niet bereiken van een complete hematologische respons (na 3 maanden), cytogenetische respons (na 6 maanden) of “major” cytogenetische respons (na 12 maanden) of ziekteprogressie na een eerder bereikte cytogenetische of hematologische respons. Onder imatinibintolerantie vielen patiënten die stopten met imatinib vanwege toxiciteit en die geen “major” cytogenetische respons vertoonden op het moment van inclusie in het onderzoek.

In totaal was 73% van de patiënten resistent voor imatinib, terwijl 27% intolerant was voor imatinib. De meerderheid van de patiënten had een lange voorgeschiedenis van CML waaronder uitgebreide eerdere behandeling met andere antineoplastische middelen, zoals imatinib, hydroxyureum of interferon en sommigen hadden zelfs een mislukte orgaantransplantatie (Tabel 9). De mediane hoogste eerdere imatinibdosis was 600 mg/dag. De hoogste eerdere imatinibdosis was ≥ 600 mg/dag bij 74% van alle patiënten, waarvan 40% imatinibdoses ≥ 800 mg/dag kreeg.

Tabel 9 Voorgeschiedenis van CML

	Chronische fase n=321	Acceleratiefase (n=137)*
Mediane tijd na diagnose in maanden (Spreiding)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Resistent	226 (70%)	109 (80%)
Intolerant zonder MCyR	95 (30%)	27 (20%)

Mediane duur van de imatinibbehandeling in dagen (25 ^e -75 ^e percentielen)	975 (519-1.488)	857 (424-1.497)
Eerder hydroxyureum	83%	91%
Eerder interferon	58%	50%
Eerdere beenmergtransplantatie	7%	8%
* Voor één patiënt ontbreekt informatie over imatinibresistente/intolerante status.		

Het primaire eindpunt bij de CP patiënten was “major” cytogenetische respons (MCyR), gedefinieerd als eliminatie (CCyR, complete cytogenetische respons) of significante reductie tot <35% Ph+ metafasen (partiële cytogenetische respons) van Ph+ hematopoëtische cellen. Complete hematologische respons (CHR) bij CP patiënten was beoordeeld als een secundair eindpunt. Het primaire eindpunt bij de AP-patiënten was algemeen bevestigde hematologische respons (HR), gedefinieerd als een complete hematologische respons, geen bewijs van leukemie of terugkeer naar de chronische fase.

Chronische fase

De MCyR werd bereikt bij 51% van de 321 CP patiënten. De meeste responders bereikten hun MCyR snel binnen 3 maanden (mediaan 2,8 maanden) na de start van de nilotinibbehandeling en deze respons bleef behouden. De mediane tijd tot het bereiken van CCyR was net langer dan 3 maanden (mediaan 3,4 maanden). Van de patiënten die MCyR bereikten, behield 77% (95% BI: 70% - 84%) respons na 24 maanden. De mediane duur van MCyR werd niet bereikt. Van de patiënten die CCyR bereikten, behield 85% (95% BI: 78% - 93%) respons na 24 maanden. De mediane duur van CCyR werd niet bereikt. Patiënten die bij aanvang al een CHR vertoonden, bereikten sneller een MCyR (1,9 versus 2,8 maanden). Van de CP patiënten die geen CHR vertoonden bij aanvang, bereikte 70% een CHR. De mediane tijd tot CHR was 1 maand; de mediane duur van de CHR was 32,8 maanden. Bij CML-CP patiënten was de geschatte algehele overleving na 24 maanden 87%.

Acceleratiefase

Het totale percentage van bevestigde HR bij 137 AP-patiënten was 50%. De meeste responders bereikten vroeg een HR met nilotinib behandeling (mediaan 1,0 maanden) en deze was blijvend (mediane duur van bevestigde HR was 24,2 maanden). Van de patiënten die HR bereikten, behield 53% (95% BI: 39% - 67%) respons na 24 maanden. Het percentage MCyR was 30% met een mediane tijd tot respons van 2,8 maanden. Van de patiënten die MCyR bereikten, behield 63% (95% BI: 45% - 80%) respons na 24 maanden. De mediane duur van MCyR was 32,7 maanden. Bij CML-AP patiënten was de geschatte algehele overleving na 24 maanden 70%.

De responscijfers voor de twee behandelingsarmen zijn weergegeven in Tabel 10.

Tabel 10 Respons in CML

(Beste responspercentage)	Chronische fase			Acceleratiefase		
	Intolerant (n=95)	Resistent (n=226)	Totaal (n=321)	Intolerant (n=27)	Resistent (n=109)	Totaal (n=137)
Hematologische respons (%)						

Algemeen (95%BI)	-	-	-	48	51	50
compleet	87	65	70 ¹	(29-68)	(42-61)	(42-59)
NEL	(74-94)	(56-72)	(63-76)	37	28	30
Terug naar CP	-	-	-	7	10	9
	-	-	-	4	13	11
Cytogenetische respons (%)						
Major (95%BI)	57	49	51 (46-57)	33	29	30
complete	(46-67)	(42-56)	37	(17-54)	(21-39)	(22-38)
partiële	41	35	15	22	19	20
	16	14		11	10	10

NEL = no evidence of leukaemia/marrow response (geen bewijs van leukemie/mergrespons)

¹ 114 CP patiënten vertoonden een CHR bij aanvang en konden daarom niet worden beoordeeld voor complete hematologische respons

* Voor één patiënt ontbreekt informatie over imatinibresistente/intolerante status.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid bij patiënten met CML-BC. Afzonderlijke behandelingsarmen werden ook geïnccludeerd in het fase II-onderzoek naar nilotinib in een groep van CP- en AP-patiënten die uitgebreid werden voorbehandeld met meerdere therapieën, waaronder een tyrosinekinaseremmer als aanvulling op imatinib. Van deze patiënten waren er 30/36 (83%) behandelingsresistent, niet intolerant. Bij 22 CP patiënten bij wie werd gekeken naar de werkzaamheid, induceerde nilotinib in 32% van de gevallen een MCyR en een CHR in 50% van de gevallen. Bij 11 AP-patiënten, bij wie werd gekeken naar de werkzaamheid, induceerde de behandeling een totale HR in 36% van de gevallen.

Na falen van de imatinibbehandeling werden 24 verschillende BCR-ABL mutaties waargenomen bij 42% van de patiënten met CML in de chronische fase en 54% van de patiënten met CML in de acceleratiefase bij wie werd gekeken naar mutaties. Nilotinib bleek werkzaam bij patiënten die een verscheidenheid van BCR-ABL mutaties hadden, die gepaard gingen met imatinibresistentie, met uitzondering van T315I.

Stopzetting van de behandeling bij volwassen Ph+ CML-patiënten in de chronische fase die behandeld zijn met nilotinib als eerstelijnsbehandeling en die een aanhoudende diepe moleculaire respons hebben bereikt

In een eenarmige open studie werden 215 volwassen patiënten geïnccludeerd met Ph+ CML in de chronische fase die gedurende ≥ 2 jaar behandeld waren met nilotinib in eerste lijn en een MR4.5 hadden bereikt, gemeten met de “MolecularMD MRDx” BCR-ABL test. In de studie werden ze vervolgens gedurende 52 aanvullende weken behandeld met nilotinib (consolidatiefase met nilotinib). 190 van de 215 patiënten (88,4%) kwamen in de behandelingsvrije remissiefase (treatment-free remission, TFR) nadat ze een aanhoudende diepe moleculaire respons hadden bereikt gedurende de consolidatiefase, gedefinieerd door de volgende criteria:

- de afgelopen 4 driemaandelijke beoordelingen (bepaling om de 12 weken) waren ten minste MR4.0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) en bleven behouden gedurende één jaar
- de laatste beoordeling betrof een MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS)
- niet meer dan twee beoordelingen lagen tussen MR4.0 en MR4.5 ($0,0032\% \text{ IS} < \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ IS}$).

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een MMR van 48 weken na het begin van de TFR-fase (waarbij iedere patiënt die opnieuw moest starten met behandeling als non-responder werd beschouwd).

Tabel 11 Behandelingsvrije remissie na eerstelijnsbehandeling met nilotinib

Patiënten begonnen met de TFR fase	190	
weken na begin van TFR fase	48 weken	264 weken
patiënten behielden MMR of beter	98 (51,6%, [95% BI: 44,2, 58,9])	79 ^[2] (41,6%, 95% BI: 34,5, 48,9)
Patiënten stopten met de TFR fase	93 ^[1]	109
wegens verlies van MMR	88 (46,3%)	94 (49,5%)
om andere redenen	5	15
Patiënten hervatten behandeling na verlies van MMR	86	91
herwonnen MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
herwonnen MR4,5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

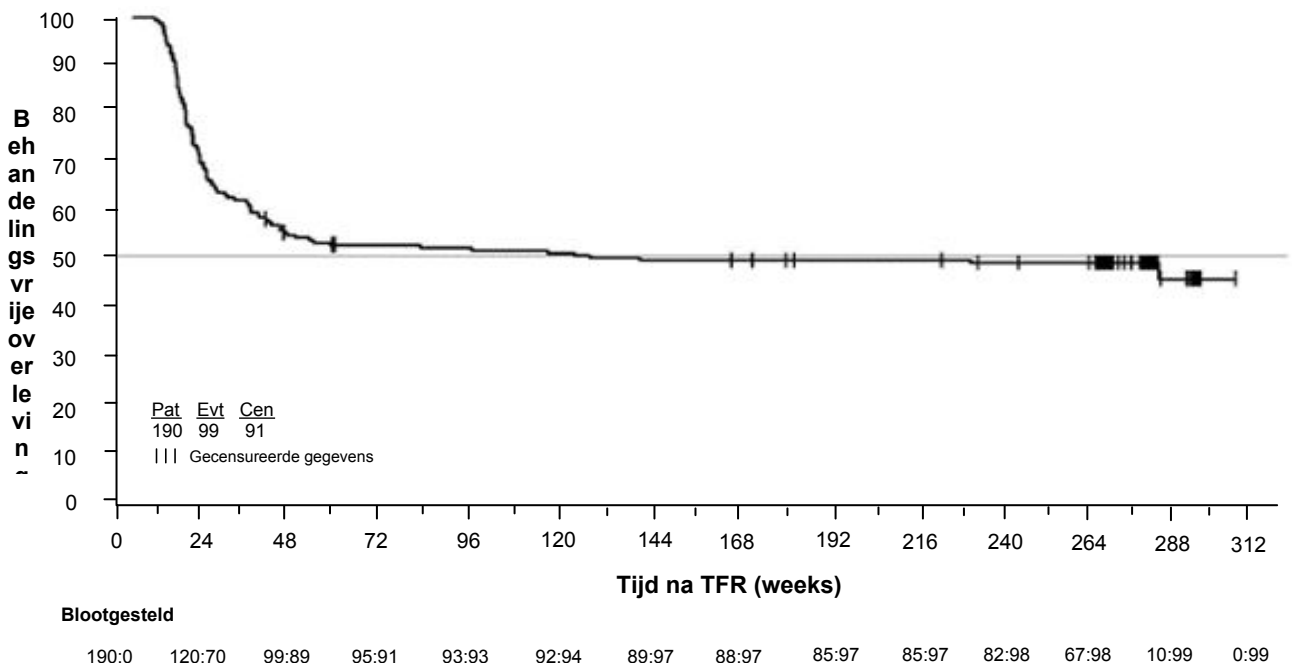
[1] Eén patiënt vertoonde geen verlies van MMR na week 48, maar stopte met de TFR fase.

[2] Voor 2 patiënten was de PCR-test niet beschikbaar op week 264; hierdoor werd hun respons niet meegenomen bij de afkapdata voor analyse na 264 weken.

De tijd waarna 50% van alle behandelde patiënten MMR en MR4.5 weer hadden bereikt was respectievelijk 7 en 12,9 weken. Het cumulatieve percentage patiënten die MMR bereikten 24 weken na het opnieuw starten van de behandeling was 97,8% (89/91 patiënten); voor patiënten die MR4.5 bereikten na 48 weken bedroeg dit 91,2% (83/91 patiënten).

De Kaplan–Meier schatting van de mediane behandelingsvrije overleving (Treatment Free Survival, TFS) was 120,1 weken (95% BI: 36,9, niet schatbaar [not estimable, NE]) (figuur 4), 91 van de 190 patiënten (47,9%) vertoonden geen “TFS-voorval”.

Figuur 4 Kaplan–Meier-schatting van de behandelingsvrije overleving na de start van de TFR (full analysis set)



Stopzetting van de behandeling bij volwassen CML-patiënten in de chronische fase die een aanhoudende diepe moleculaire respons hebben bereikt op nilotinibbehandeling na een eerdere imatinibtherapie

In een eenarmige open studie werden 163 volwassen patiënten geïnculdeerd met Ph+ CML in de chronische fase die ≥ 3 jaar tyrosinekinaseremmers (TKI's) gebruikten (imatinib als initiële TKI-behandeling gedurende meer dan 4 weken zonder gedocumenteerde MR4.5 op het moment van overschakelen op nilotinib, daarna overgeschakeld op nilotinib en gedurende ten minste 2 jaar behandeld), en een MR4.5 bereikten gemeten met de "MolecularMD MRDx" BCR-ABL test. In de studie werden ze vervolgens gedurende nog eens 52 weken behandeld met nilotinib (consolidatiefase met nilotinib). 126 van de 163 patiënten (77,3%) kwamen in de TFR-fase nadat ze een aanhoudende diepe moleculaire respons hadden bereikt gedurende de consolidatiefase, zoals gedefinieerd door de volgende criteria:

- de afgelopen 4 driemaandelijke beoordelingen (bepaling iedere 12 weken) vertoonden geen bevestigd verlies van MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS) gedurende één jaar.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten zonder bevestigd verlies van MR4.0 of verlies van MMR binnen 48 weken na het stoppen van de behandeling.

Tabel 12 Behandingsvrije remissie na nilotinibbehandeling voorafgaand aan imatinibtherapie

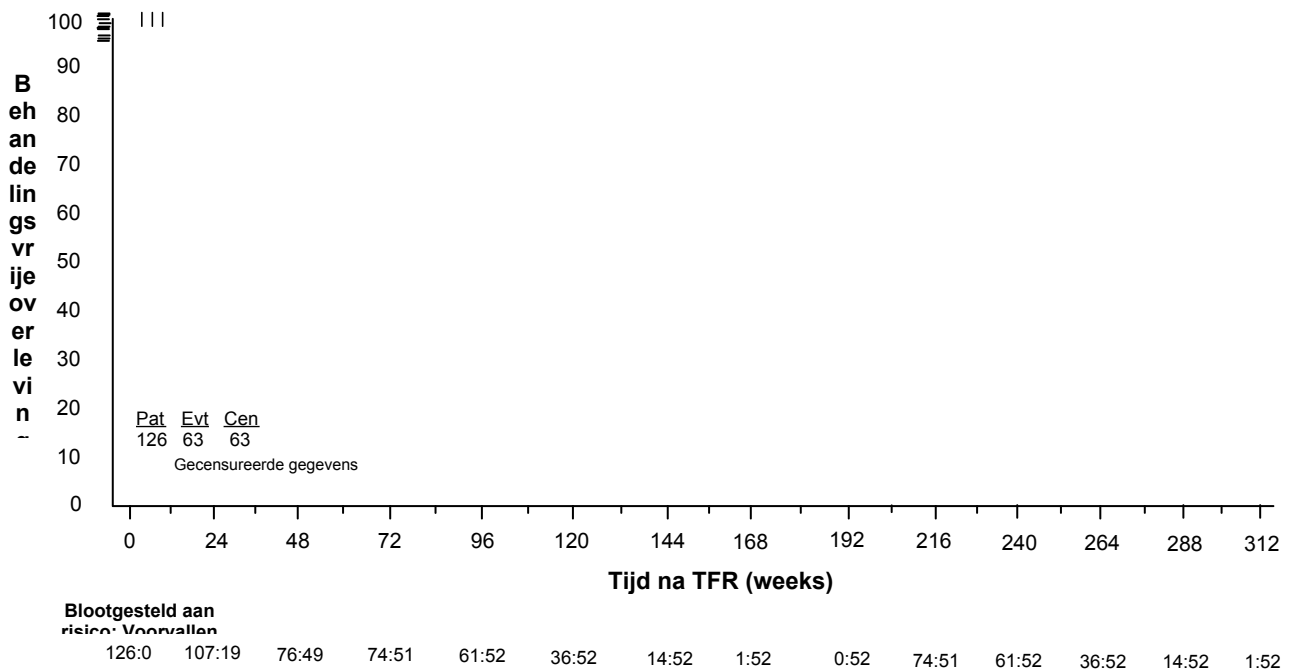
Patiënten begonnen met de TFR fase	126	
weken na begin van TFR fase	48 weken	264 weken
patiënten behielden MMR, geen bevestigd verlies van MR4,0, en geen hervatting van nilotinib	73 (57,9%, [95% BI: 48,8, 66,7])	54 (42,9% [54/126, 95% BI: 34,1, 52,0])
Patiënten stopten met de TFR Fase	53	74 [1]
vanwege bevestigd verlies van MR4,0 of verlies van MMR	53 (42,1%)	61 (82,4%)
om andere redenen	0	13
Patiënten hervatten de behandeling na verlies van MMR of bevestigd verlies van MR4.0	51	59
herwonnen MR4.0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
herwonnen MR4,5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] twee patiënten vertoonden MMR (PCR evaluatie) na 264 weken maar stopten later en hadden geen verdere PCR-evaluatie.

De mediane duur van de behandeling met nilotinib om opnieuw een MR4.0 dan wel MR4.5 te bereiken was respectievelijk 11,1 weken (95% BI: 8,1-12,1) en 13,1 weken (95% BI: 12,0-15,9), geschat volgens Kaplan-Meier. Het cumulatieve percentage van opnieuw bereikte MR4 en MR4.5 na 48 weken therapie was respectievelijk 94,9% (56/59 patiënten) en 91,5% (54/59 patiënten).

Het mediane TFS volgens Kaplan-Meier is 224 weken (95% BI: 39,9-NE) (figuur 5); 63 van de 126 patiënten (50,0%) hadden geen "TFS-voorval".

Figuur 5 Kaplan-Meier-schatting van de behandelingsvrije overleving na de start van de TFR (volledige analyseset)



Pediatrische patiënten

In de pediatrische hoofdstudie uitgevoerd met nilotinib, kreeg in totaal 58 patiënten van 2 tot <18 jaar (25 patiënten hadden nieuw gediagnostiseerde Ph+ CML in de chronische fase en 33 patiënten imatinib/dasatinibresistente of imatinibintolerante Ph+ CML in de chronische fase) een nilotinibbehandeling in een dosering van 230 mg/m² tweemaal daags, afgerond op de dichtstbijzijnde 50 mg (tot een maximale enkele dosis van 400 mg). De belangrijkste studiegegevens zijn weergegeven in Tabel 13.

Tabel 13 Samenvattende gegevens voor de pediatrische hoofdstudie uitgevoerd met nilotinib

	recente diagnose van Ph+ CML-CP (n=25)	resistente of intolerante Ph+ CML-CP (n=33)
Mediane behandelingsduur in maanden, (spreiding)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Mediane (spreiding) werkelijke dosisintensiteit (mg/m ² /dag)	377,0 (149 – 468)	436,9 (196 – 493)
Relatieve dosisintensiteit (%) vergeleken met de geplande dosis van 230 mg/m ² tweemaal daags		
Mediaan (spreiding)	82,0 (32-102)	95,0 (43-107)
Aantal patiënten met >90%	12 (48,0%)	19 (57,6%)

MMR (BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS na 12 cycli, (95% BI)	60%, (38,7, 78,9)	48,5%, (30,8, 66,5)
MMR in cyclus 12, (95% BI)	64,0%, (42,5, 82,0)	57,6%, (39,2, 74,5)
MMR in cyclus 66, (95% BI)	76,0%, (54,9, 90,6)	60,6%, (42,1, 77,1)
Mediane tijd tot MMR in maanden (95% BI)	5,56 (5,52, 10,84)	2,79 (0,03, 5,75)
Aantal patiënten (%) dat MR4.0 bereikte (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS) in cyclus 66	14 (56,0%)	9 (27,3%)
Aantal patiënten (%) dat MR4.5 bereikte (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ IS) in cyclus 66	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Bevestigd verlies van MMR bij patiënten die MMR bereikten	3 van de 19	Geen van de 20
Mutatie die aan het licht komt tijdens de behandeling	Geen	Geen
Ziekteprogressie tijdens de behandeling	1 patiënt voldeed tijdelijk aan de technische definitie voor progressie naar AP/BC *	1 patiënt progressie naar AP/BC na 10.1 maanden tijdens de behandeling
Totale overleving (OS)		
Aantal voorvallen	0	0
Overlijden tijdens de behandeling	3 (12%)	1 (3%)
Overlijden tijdens opvolging voor overleving	Niet schatbaar	Niet schatbaar

* één patiënt voldeed tijdelijk aan de technische definitie van progressie naar AP/BC (vanwege toegenomen aantal basofielen), één maand na de start met nilotinib (met een tijdelijke behandelingsonderbreking van 13 dagen in de eerste cyclus). De patiënt bleef in de studie, ging terug naar CP en was na 6 cycli nilotinibbehandeling in CHR en CCyR.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

De pPiepkoncentraties van nilotinib worden 3 uur na orale toediening bereikt. De absorptie van nilotinib na orale toediening was ongeveer 30%. De absolute biologische beschikbaarheid van nilotinib is niet vastgesteld. In vergelijking met een orale drank (pH van 1,2 tot 1,3) is de relatieve biologische beschikbaarheid van de nilotinibcapsule ongeveer 50%. Wanneer nilotinib met voedsel werd gegeven aan gezonde vrijwilligers namen de C_{max} en oppervlakte onder de serumconcentratie-tijdscurve (AUC) van nilotinib toe met 112% respectievelijk 82%, t.o.v. een nuchtere toestand. Bij toediening van nilotinib 30 minuten of 2 uur na voedselinname nam de biologische beschikbaarheid van nilotinib toe met 29% respectievelijk 15% (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 4.4).

De absorptie (relatieve biologische beschikbaarheid) van nilotinib zou verminderd kunnen zijn met ongeveer 48% en 22% bij patiënten met respectievelijk een totale gastrectomie en een partiële gastrectomie.

Distributie

De bloed/plasma-ratio van nilotinib is 0,71. Ongeveer 98% bindt aan plasma-eiwitten op basis van *in vitro* onderzoek.

Biotransformatie

De belangrijkste wegen van het metabolisme die zijn geïdentificeerd bij gezonde personen zijn oxidatie en hydroxylatie. Nilotinib is de belangrijkste component die in het serum aanwezig is. Geen van de metabolieten dragen in belangrijke mate bij aan de farmacologische werking van nilotinib. Nilotinib wordt primair gemetaboliseerd door CYP3A4, met een mogelijke geringe bijdrage van CYP2C8.

Eliminatie

Na een enkelvoudige dosis van radioactief gemerkt nilotinib bij gezonde personen werd meer dan 90% van de dosis geëlimineerd binnen 7 dagen, voornamelijk via de feces (94% van de dosis). Onveranderd nilotinib maakt 69% van de dosis uit.

De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd, geschat uit de farmacokinetiek na meerdere dagelijkse doses, was ongeveer 17 uur. De variabiliteit tussen patiënten voor de farmacokinetiek van nilotinib was matig tot hoog.

Lineariteit/niet-lineariteit

De blootstelling aan nilotinib bij evenwicht was dosisafhankelijk, met toenames, kleiner dan dosisproportioneel, in de systemische blootstelling bij doseringen hoger dan 400 mg eenmaaldaags. De dagelijkse systemische blootstelling aan nilotinib met 400 mg tweemaal daags bij evenwicht was 35% hoger dan met een eenmaaldaagse dosis van 800 mg. De systemische blootstelling (AUC) aan nilotinib bij evenwicht was bij een dosisniveau van 400 mg tweemaal daags ongeveer 13,4% hoger dan bij een dosisniveau van 300 mg tweemaal daags. De gemiddelde dal- en piekconcentraties van nilotinib gedurende 12 maanden waren ongeveer 15,7% en 14,8% hoger na 400 mg tweemaal daags dan met 300 mg tweemaal daags. Er was geen relevante toename in blootstelling aan nilotinib wanneer de dosis werd verhoogd van 400 mg tweemaal daags naar 600 mg tweemaal daags.

De evenwichtstoestand werd grotendeels bereikt op dag 8. De serumblootstelling aan nilotinib verdubbelde ongeveer tussen de eerste dosis en de evenwichtstoestand bij dagelijkse toediening en de toename bedroeg een factor 3,8 bij tweemaal daagse toediening.

Pediatrische patiënten

Na toediening van nilotinib aan pediatrische patiënten in een dosering van 230 mg/m² tweemaal daags, afgerond tot de dichtstbijzijnde 50 mg (tot een maximale enkelvoudige dosis van 400 mg), is vastgesteld dat de blootstelling en klaring bij evenwicht van nilotinib vergelijkbaar waren (met een meetkundig gemiddelde ratio kleiner dan 2) met de blootstelling en klaring bij volwassen patiënten die tweemaal daags behandeld werden met 400 mg nilotinib. De farmacokinetische blootstelling aan nilotinib na één enkele of meerdere doses bleek vergelijkbaar te zijn bij pediatriche patiënten van 2 tot <10 jaar en van ≥10 jaar en <18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Nilotinib is onderzocht met betrekking tot de veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening,

genotoxiciteit, reproductietoxiciteit, fototoxiciteit en carcinogeniteit (ratten en muizen).

Farmacologisch veiligheidsonderzoek

Nilotinib had geen effecten op het CZS of ademhalingsfuncties. *In vitro* onderzoek naar de cardiale veiligheid toonde een preklinisch signaal aan voor verlenging van het QT-interval, dat gebaseerd is op blokkade door nilotinib van hERG-kanalen en verlenging van de duur van het actiepotentiaal bij geïsoleerde konijnsherten. Er waren geen effecten waargenomen in ecg's bij honden of apen, die tot maximaal 39 weken werden behandeld of in een speciaal telemetrieonderzoek bij honden.

Onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening

Toxiciteitsonderzoek bij herhaalde toediening aan honden tot maximaal 4 weken en aan cynomolgusapen tot maximaal 9 maanden, toonde aan dat de lever het primaire doelorgaan is voor toxiciteit door nilotinib. Tot de veranderingen behoorden verhoogde waarden voor alanineaminotransferase en alkalinefosfatase en histopathologische bevindingen (met name hyperplasie/hypertrofie, galweghyperplasie van sinusoidale cellen of Kupffercellen en periportale fibrose). In het algemeen waren de veranderingen in de klinische chemie volledig reversibel na een vierweekse herstelperiode en de histologische veranderingen vertoonden gedeeltelijke reversibiliteit. De blootstellingen aan de laagste doses waarbij effecten op de lever werden waargenomen waren lager dan de blootstelling bij de mens bij een dosis van 800 mg/dag. Bij muizen of ratten, die tot een maximum van 26 weken werden behandeld, werden slechts geringe leververanderingen geconstateerd. Bij ratten, honden en apen werden voornamelijk omkeerbare verhogingen in cholesterolwaarden geconstateerd.

Genotoxiciteitsonderzoeken

Genotoxiciteitsonderzoeken bij bacteriële *in vitro* systemen en bij *in vitro* en *in vivo* systemen bij zoogdieren met en zonder metabole werking leverden geen bewijs op voor een mutageen potentieel van nilotinib.

Carcinogeniteitsonderzoeken

In het twee jaar durende carcinogeniteitsonderzoek bij ratten was de baarmoeder het belangrijkste doelorgaan voor niet-neoplastische laesies (dilatatie, vasculaire ectasie, hyperplasie van endotheelcellen, ontsteking en/of epitheelhyperplasie). Er was geen bewijs voor carcinogeniteit bij toediening van nilotinib in een dosering van 5, 15 en 40 mg/kg/dag. De blootstellingen (op basis van de AUC) aan het hoogste doseringsniveau gaven ongeveer 2x tot 3x de humane dagelijkse blootstelling aan nilotinib weer bij evenwicht (op basis van de AUC) bij een dosering van 800 mg/dag.

In het 26 weken durende Tg.rasH2 carcinogeniteitsonderzoek bij muizen, waarin nilotinib werd toegediend in doseringen van 30, 100 en 300 mg/kg/dag, werden huidpapillomen en -carcinomen waargenomen bij 300 mg/kg, hetgeen ongeveer overeenkomt met een blootstelling (op basis van de AUC) bij mensen die 30 tot 40 keer hoger is dan de blootstelling bij de maximaal goedgekeurde dosering van 800 mg/dag (toegediend als 400 mg tweemaal daags). De "No-Observed-Adverse-Effect-Level" voor deze neoplastische huidlaesies was 100 mg/kg/dag, hetgeen ongeveer overeenkomt met een blootstelling bij mensen die 10 tot 20 keer hoger is dan de blootstelling bij de maximaal geregistreerde dosering van 800 mg/dag (toegediend als 400 mg tweemaal daags). De belangrijkste doelorganen voor niet-neoplastische laesies waren de huid (epidermale hyperplasie), groeiende tanden (degeneratie/atrofie van het glazuurorgaan van de bovenste snijtanden en ontsteking van het tandvlees/dentogene epitheel van snijtanden), en de thymus (verhoogde incidentie en/of ernst van verlaagd lymfocytenaantal).

Reproductietoxiciteit- en fertiliteitsonderzoeken

Nilotinib induceerde geen teratogeniteit, maar vertoonde wel embryo- en foetotoxiciteit bij doses waarbij ook maternale toxiciteit werd waargenomen. Verhoogd post-implantatieverlies is waargenomen bij zowel fertiliteitsonderzoek dat behandeling van zowel mannetjes als vrouwtjes omvatte, als embryotoxiciteitsonderzoek dat behandeling van vrouwtjes omvatte. Embryoletaliteit en effecten op de foetus (voornamelijk afname in foetaal gewicht, premature vergroeiing van de aangezichtsbeenderen (aaneengegroeid kaakbeen/jukbeen), viscerale veranderingen en veranderingen in de skeletbeenderen) bij ratten en toegenomen resorptie van foetussen en veranderingen in de skeletbeenderen bij konijnen waren aanwezig in embryotoxiciteitsonderzoek. In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten, leidde blootstelling aan nilotinib bij de moeder tot een verlaagd lichaamsgewicht bij de pup samengaan met veranderingen in fysieke ontwikkelingsparameters en verlaagde parings- en vruchtbaarheidsindices bij de nakomelingen. De blootstelling aan nilotinib van vrouwtjes bij “No-Observed-Adverse-Effect-Levels” was in het algemeen minder of gelijk aan die bij de mens bij 800 mg/dag.

Er werden geen effecten op de zaadceltellingen/-beweeglijkheid in het sperma of op de fertiliteit waargenomen bij mannetjes- en vrouwtjesratten tot de hoogste onderzochte dosis, ongeveer 5 keer de aanbevolen dosis voor mensen.

Onderzoeken bij juveniele dieren

In een ontwikkelingsonderzoek bij juveniele ratten werd nilotinib via orale gavage toegediend aan juveniele ratten vanaf één week postpartum tot jongvolwassen leeftijd (dag 70 postpartum) bij doseringen van 2, 6 en 20 mg/kg/dag. Naast de standaard onderzoeksparameters werden ontwikkelingsrijpunten, CNS effecten, paren en vruchtbaarheid beoordeeld. Op basis van een afname van het lichaamsgewicht bij beide geslachten en een vertraagde scheiding van de voorhuid bij mannetjes (wat verband kan houden met de afname in gewicht) werd beschouwd dat het “No-Observed-Adverse-Effect-Level” 6 mg/kg/dag bedroeg. De juveniele dieren waren niet gevoeliger voor nilotinib dan volwassen dieren. Daarnaast was het toxiciteitsprofiel bij juveniele ratten vergelijkbaar met dat waargenomen bij volwassen ratten.

Fototoxiciteitsonderzoeken

Er werd aangetoond dat nilotinib licht absorbeert in het UV-B en UV-A bereik, wordt gedistribueerd in de huid en een fototoxisch potentieel vertoont *in vitro*, maar er zijn *in vivo* geen effecten waargenomen. Het risico dat nilotinib fotosensibilisatie veroorzaakt bij patiënten wordt daarom als zeer laag beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Nilotinib EG 50 mg harde capsules

Inhoud van de capsule
Lactose.monohydraat
Crospovidon type A (E1202)
Colloïdaal watervrij silica (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Omhuiling van de capsule

Hypromellose (E464)
Carrageenan (E407)
Kaliumchloride (E508)
Erythrosine (E127)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Gezuiverd water

Drukinkt, zwart
Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
Kaliumhydroxide (E525)
Zwart ijzeroxide (E172)

Nilotinib EG 150 mg harde capsules

Inhoud van de capsule
Lactose monohydraat
Crospovidon type A (E1202)
Colloïdaal watervrij silica (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Omhulling van de capsule
Hypromellose (E464)
Carrageenan (E407)
Kaliumchloride (E508)
Erythrosine (E127)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Gezuiverd water

Drukinkt, zwart
Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
Kaliumhydroxide (E525)
Zwart ijzeroxide (E172)

Nilotinib EG 200 mg harde capsules

Inhoud van de capsule
Lactosemonohydraat
Crospovidon Type A(E1202)
Colloïdaal watervrij silica (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Omhulling van de capsule
Hypromellose (E464)
Carrageenan (E407)
Kaliumchloride (E508)

Geel ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Gezuiverd water

Drukinkt, zwart
Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
Kaliumhydroxide (E525)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Enkel voor 50 mg sterkte verpakt in PVC/PE/PVdC/Alu blisterstrips: “Bewaren beneden 30°C.”
Voor 150 mg en 200 mg sterktes verpakt in PVC/PE/PVdC/Alu blisterstrips en 50, 150, 200 mg sterktes verpakt in OPA/Alu/PVC/Alu blisterstrips: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Nilotinib EG is beschikbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

Nilotinib EG 50 mg harde capsules

Eenheidsverpakking met een inhoud van 40 harde capsules en multipacks van 120 (3 verpakkingen van 40) harde capsules in PVC/PE/PVdC/Alu blisterstrips of OPA/Alu/PVC/Alu blisterstrips.

Eenheidsverpakking met een inhoud van 40 x 1 harde capsules en multipacks van 120 x 1 (3 verpakkingen van 40 x 1) harde capsule in PVC/PE/PVdC/Alu blisterstrips of OPA/Alu/PVC/Alu blisterstrips.

Nilotinib EG 150 mg harde capsules

Eenheidsverpakking met een inhoud van 28, 40 harde capsules en multipacks van 112 (4 pakken van 28), 120 (3 pakken van 40) en 392 (14 verpakkingen van 28) harde capsules in PVC/PE/PVdC/Alu of OPA/Alu/PVC/Alu blisterstrips.

Eenheidsverpakking met een inhoud van 28 x 1, 40 x 1 harde capsule en multipacks van 112 x 1 (4 pakken van 28 x 1), 120 x 1 (3 pakken van 40 x 1) en 392 x 1 (14 verpakkingen van 28 x 1) harde capsules in PVC/PE/PVdC/Alu of OPA/Alu/PVC/Alu blisterstrips.

Nilotinib EG 200 mg harde capsules

Eenheidsverpakking met een inhoud van 28, 40 harde capsules en multipacks van 112 (4 pakken van 28), 120 (3 pakken van 40) en 392 (14 verpakkingen van 28) harde capsules in PVC/PE/PVdC/Alu of OPA/Alu/PVC/Alu blisterstrips

Eenheidsverpakking met een inhoud van 28 x 1, 40 x 1 harde capsule en multipacks van 112 x 1 (4 pakken van 28 x 1), 120 x 1 (3 pakken van 40 x 1) en 392 x 1 (14 verpakkingen van 28 x 1) harde capsules in PVC/PE/PVdC/Alu OPA/Alu/PVC/Alu blisterstrips.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BExxxxxx
BExxxxxx
BExxxxxx

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: xx/xx/2024
Datum van laatste verlenging: xx/xx/20xx

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring: 09/2024.