

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tasigna 150 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén harde capsule bevat 150 mg nilotinib (als hydrochloridemonohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Eén harde capsule bevat 117,08 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Wit tot geel poeder in rode ondoorzichtige harde gelatine capsules, maat 1 met zwarte axiale bedrukking "NVR/BCR".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tasigna is geïndiceerd voor de behandeling van:

- volwassen en pediatrie patiënten met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoompositieve chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase,
- pediatrie patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve CML in de chronische fase die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen, 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 volwassen patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve CML

De aanbevolen dosering is 300 mg tweemaal daags.

Voor een dosering van 400 mg eenmaal daags (zie dosisaanpassingen hieronder) zijn 200 mg harde capsules beschikbaar.

Dosering voor pediatrie patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve CML

De dosering bij pediatrie patiënten is gepersonaliseerd en gebaseerd op 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 dosis (tot een maximale enkelvoudige dosis van 400 mg) (zie Tabel 1). De verschillende sterktes van Tasigna harde capsules kunnen gecombineerd worden om de gewenste dosis

te bereiken.

Er is geen ervaring met het behandelen van pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar over nieuw gediagnostiseerde patiënten jonger dan 10 jaar en er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot imatinib-resistente of -intolerante pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar.

Tabel 1 Doseringsschema voor nilotinib, 230 mg/m² tweemaal daags voor pediatrische patiënten

Lichaamsoppervlakte	Dosering in mg (tweemaal daags)
Tot 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥1,64 m ²	400 mg

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

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

Bij geschikte patiënten die stoppen met de behandeling met nilotinib moeten de BCR-ABL transcriptwaarde en het complete bloedbeeld met differentiatie maandelijks gecontroleerd worden gedurende één jaar, vervolgens iedere 6 weken gedurende het tweede jaar en daarna iedere 12 weken. BCR-ABL bepalingen moeten uitgevoerd worden met een kwantitatieve diagnostische test die gevalideerd is om moleculaire responswaarden op de internationale schaal (IS) te meten met een gevoeligheid van ten minste MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS).

Bij patiënten die de MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS), maar niet de MMR (MMR=BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) verliezen gedurende de behandelingsvrije fase moet de BCR-ABL transcriptwaarde iedere 2 weken worden gecontroleerd tot de BCR-ABL waarde weer tussen de MR4 en MR4.5 uitkomt. Patiënten die een BCR-ABL waarde tussen MMR en MR4 hebben gedurende ten minste 4 opeenvolgende bepalingen, kunnen terugkeren naar het oorspronkelijke controleschema.

Patiënten die een MMR verliezen moeten opnieuw met een behandeling starten binnen 4 weken vanaf het moment dat verlies van remissie vastgesteld is. Een behandeling met nilotinib moet opnieuw gestart worden met 300 mg tweemaal daags of met een lagere dosering van 400 mg eenmaal daags als de patiënt een doseringsverlaging had voorafgaand aan het stoppen van de behandeling. Bij patiënten die opnieuw starten met een behandeling met nilotinib moet de BCR-ABL transcriptwaarde maandelijks worden gecontroleerd tot opnieuw een MMR wordt vastgesteld en daarna iedere 12 weken (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen of -wijzigingen

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

*ANC = absoluut aantal neutrofielen

Indien zich klinisch significante matige of ernstige niet-hematologische toxiciteit ontwikkelt, moet de toediening worden onderbroken en moet de patiënt opgevolgd en adequaat behandeld worden. Indien de voorafgaande dosis 300 mg tweemaal daags was bij volwassen patiënten, of 230 mg/m² bij pediatriese patiënten, kan deze worden hervat met 400 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten en 230 mg/m² eenmaal daags bij pediatriese patiënten zodra de toxiciteit is verdwenen. Indien de voorafgaande dosis 400 mg eenmaal daags was bij volwassen patiënten of 230 mg/m² eenmaal daags bij pediatriese patiënten, moet de behandeling gestopt worden. Indien klinisch van toepassing, moet het opnieuw verhogen van de dosis naar 300 mg tweemaal daags bij volwassen patiënten of naar of 230 mg/m² tweemaal daags bij pediatriese patiënten overwogen worden.

Verhoogd serumlipase: bij ernstige tot levensbedreigende (graad 3-4) serumlipasestijgingen moet de dosis bij volwassen patiënten worden verlaagd naar 400 mg eenmaal daags of moet de dosis worden onderbroken. Bij pediatriese patiënten moet de behandeling onderbroken worden totdat de bijwerking verminderd is tot graad ≤ 1 . Vervolgens, als de voorafgaande dosis 230 mg/m² tweemaal daags was, kan de behandeling hervat worden met 230 mg/m² eenmaal daags. Indien de voorafgaande dosis 230 mg/m² eenmaal daags was dient de behandeling gestopt te worden. Serumlipasespiegels moeten maandelijks worden bepaald of indien klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

Verhoogde bilirubine en levertransaminases: bij ernstige tot levensbedreigende (graad 3-4) stijgingen van bilirubine en levertransaminases bij volwassen patiënten moet de dosis worden verlaagd naar 400 mg eenmaal daags of moet de dosis worden onderbroken. Voor graad ≥ 2 bilirubineverhogingen of graad ≥ 3 levertransaminaseverhogingen bij pediatriese patiënten moet de behandeling onderbroken worden totdat de spiegels verlaagd zijn tot graad ≤ 1 . Daarna, indien de voorafgaande dosis 230 mg/m² tweemaal daags was, kan de behandeling 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, dient de behandeling gestopt te worden. Bilirubine en levertransaminases moeten maandelijks worden bepaald of indien klinisch geïndiceerd.

Speciale populaties

Ouderen

Ongeveer 12% van de personen in de klinische studie 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.

Nierfunctiestoornis

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Aangezien nilotinib en haar metaboliëten niet via de nieren worden uitgescheiden, is een afname in de totale lichaamsklaring niet te verwachten bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Leverfunctiestoornis

Leverfunctiestoornissen hebben een bescheiden effect op de farmacokinetiek van nilotinib. Dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Patiënten met leverfunctiestoornissen moeten echter met voorzichtigheid worden behandeld (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). Lipidenprofielen moeten bepaald worden voorafgaand aan de nilotinib therapie, 3 en 6 maanden na start van de behandeling, en ten minste jaarlijks tijdens chronische behandeling.

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

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tasigna zijn vastgesteld bij pediatrie patiënten van 2 tot 18 jaar oud met Philadelphia-chromosoompositieve CML in de chronische fase (zie rubrieken 4.8, 5.1, en 5.2). Er is geen ervaring bij pediatrie patiënten jonger dan 2 jaar, of bij pediatrie patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve CML in de geacelereerde fase of in blastaire crisis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over nieuw gediagnostiseerde patiënten jonger dan 10 jaar, en er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot imatinib-resistente of -intolerante pediatrie patiënten jonger dan 6 jaar.

Wijze van toediening

Tasigna 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. 2 uur vóór inname van de dosis en ten minste 1 uur nadat de dosis is ingenomen mag geen voedsel worden genuttigd.

Voor patiënten die niet in staat zijn om harde capsules door te slikken, kan de inhoud van elke harde capsule gedispergeerd worden in één theelepel appelmoes die onmiddellijk moet worden ingenomen. Er mag niet meer dan één theelepel appelmoes en geen ander voedsel dan appelmoes worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

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

Behandeling met nilotinib is geassocieerd met (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria graad 3-4) trombocytopenie, neutropenie en anemie. Een compleet bloedbeeld moet elke twee weken worden bepaald gedurende de eerste 2 maanden en vervolgens iedere maand of op klinische indicatie. Myelosuppressie was in het algemeen omkeerbaar en doorgaans goed behandelbaar door tijdelijk staken van Tasigna of door dosisverlaging (zie rubriek 4.2).

QT-intervalverlenging

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 pediatrie patiënten.

In het fase III-onderzoek 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 "steady state" 6 msec. Geen van de patiënten had een QTcF >480 msec. Er werden geen torsade de pointes waargenomen.

Bij een onderzoek met gezonde vrijwilligers met blootstellingen die vergelijkbaar waren met de blootstellingen zoals waargenomen bij patiënten, was de gemiddelde duur van QTcF intervalverandering ten opzichte van de uitgangswaarde 7 msec (CI ± 4 msec), gecorrigeerd voor het gemiddelde placebo effect. 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 torsade 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.

Tasigna moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een verlenging van het QTc-interval hebben of die een significant risico hebben op de ontwikkeling ervan, zoals degenen:

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

Zorgvuldige controle van effecten op het QTc interval is wenselijk en een ECG uitgangswaarde is aanbevolen voordat de behandeling met nilotinib wordt gestart en indien klinisch geïndiceerd.

Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie moeten worden gecorrigeerd voordat Tasigna wordt toegediend, en moeten periodiek worden gecontroleerd tijdens de therapie.

Plotselinge dood

Gevallen van plotselinge dood zijn soms (0,1 tot 1%) gemeld bij patiënten met imatinib-resistente of -intolerante CML in de chronische fase of acceleratiefase, met een medisch verleden 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 plotselinge dood gemeld in het fase III-onderzoek bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase.

Vochtretentie en oedeem

Ernstige vormen van geneesmiddel-gerelateerde vochtretentie, zoals pleurale effusie, pulmonair oedeem en pericardiale effusie, werden soms (0,1% tot 1%) gezien in een fase III-studie bij nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten. Vergelijkbare voorvallen werden gezien in postmarketing-meldingen. Een onverwachte snelle gewichtstoename moet zorgvuldig worden onderzocht. Als tijdens de behandeling met nilotinib tekenen van ernstige vochtretentie 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 gezien in postmarketing-meldingen. In deze klinische studie, met een mediane therapieduur van 60,5 maanden, omvatten de graad 3-4 cardiovasculaire bijwerkingen perifere arteriële occlusieve ziekte (1,4% en 1,1% bij respectievelijk tweemaal daags 300 mg en 400 mg nilotinib), ischemische hartziekte (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). 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 nilotinib therapie 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).

Hepatitis B-reactivering

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, dienen patiënten te worden getest op een HBV-infectie. Specialisten op het gebied van leveraandoeningen en de behandeling van hepatitis B dienen te worden geraadpleegd, voordat er wordt begonnen met 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 het stoppen van de behandeling

Bij geschikte patiënten bij wie expressie van de typische BCR-ABL transcripten e13a2/b2a2 of e14a2/b3a2 is vastgesteld, kan stoppen van de behandeling overwogen worden. 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 stoppen van de behandeling met nilotinib mogelijk te maken.

Controle van patiënten die met de behandeling zijn gestopt

Bij patiënten die in aanmerking komen voor het stoppen met 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 voorafgaand aan en tijdens het stoppen van de behandeling (zie rubrieken 4.2 en 5.1)

Verlies van “major” moleculaire respons (MMR=BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ IS) 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 tweemaal daags 300 mg dosisgroep 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) glucoseverhoging in het bloed gezien. Controle van het bloedglucoseprofiel voorafgaand aan behandeling met Tasigna 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 Tasigna 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, indien mogelijk, te onderbreken (zie rubriek 4.5). Indien tijdelijke onderbreking van de behandeling niet mogelijk is, is strenge controle van het individu 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 CYP3A4 inductie worden gekozen, bij patiënten die nilotinib krijgen (zie rubriek 4.5).

Effect van voedsel

Voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid van nilotinib. Tasigna 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. Voor patiënten die niet in staat zijn om harde capsules door te slikken, kan de inhoud van elke harde capsule gedispergeerd worden in één theelepel appelmoes die onmiddellijk moet worden ingenomen. Er mag niet meer dan één theelepel appelmoes en geen ander voedsel dan appelmoes worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

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 “steady-state” C_{max} van nilotinib nam toe met respectievelijk 29%, 18% en 22%. Bij de klinische onderzoeken werden patiënten met alaninetransaminase (ALAT) en/of aspartaattransaminase (ASAT) $>2,5$ (of >5 , indien gerelateerd aan ziekte) keer de bovengrens van de normaalwaarde en/of totale bilirubine $>1,5$ keer de bovengrens van de normaalwaarde, uitgesloten van deelname. Het metabolisme van nilotinib is voornamelijk heptisch. Patiënten met leverfunctiestoornissen zouden daarom een verhoogde blootstelling aan nilotinib kunnen hebben en moeten met voorzichtigheid worden behandeld (zie rubriek 4.2).

Serumlipase

Stijgingen in serumlipase zijn waargenomen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis. Wanneer lipasestijgingen samengaan met buikklachten, moet de nilotinib behandeling 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.

Tumorlyssyndroom

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

Lactose

Tasigna harde capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Pediatrie patiënten

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tasigna kan worden gegeven in combinatie met hematopoëtische groeifactoren zoals erythropoëtine of granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF), indien klinisch geïndiceerd. Het kan worden gegeven 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” efflux pomp, 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 CYP3A4 inductor, verlaagt de C_{max} van nilotinib met 64% en 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 verlaagd (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. Zodoende mag, indien het gelijktijdig gebruik van een H₂-receptorantagonist noodzakelijk wordt geacht, ongeveer 10 uur voor en ongeveer 2 uur na de dosis Tasigna een H₂-receptorantagonist 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. Zodoende mag, indien noodzakelijk, ongeveer 2 uur voor en ongeveer 2 uur na de dosis Tasigna een antacidum 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 geneesmiddeleninteractie studie met gezonde vrijwilligers gaf een eenmalige dosis van 25 mg warfarine, een gevoelig CYP2C9 substraat, en een eenmalige dosis van 800 mg nilotinib, geen veranderingen in de farmacokinetische parameters van warfarine of de farmacodynamiek van

warfarine welke is bepaald middels protrombinetijd (PT) en 'international normalised ratio' (INR). Er zijn geen steady state gegevens. Dit onderzoek suggereert dat een klinisch relevante geneesmiddeleninteractie tussen nilotinib en warfarine minder waarschijnlijk is tot een dosis van 25 mg warfarine. Aangezien steady state gegevens ontbreken, wordt de controle van farmacodynamische markers van warfarine (INR of PT) na de start van nilotinib therapie (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}) van oraal midazolam (een substraat van CYP3A4) met respectievelijk een factor 2,6 en een factor 2,0. Nilotinib is een matige CYP3A4-remmer. 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. Geschikte controle en dosisaanpassing van geneesmiddelen, die substraten zijn van CYP3A4 en die een nauwe therapeutische index hebben (inclusief, maar niet uitsluitend alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, 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 op statine-geïnduceerde myopathie, waaronder rhabdomyolyse, verhogen.

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

Nilotinib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die verlenging van het QT-interval hebben of kunnen ontwikkelen, zoals patiënten die worden behandeld met antiarrhythmica zoals amiodaron, disopyramide, procaïnamide, kinidine en sotalol of andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot QT-interval verlenging, 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.

Pediatrie patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie

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). Tasigna dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw 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, dan kan overwogen worden te stoppen met de behandeling op basis van de selectiecriteria voor het stoppen met de behandeling zoals beschreven in de rubrieken 4.2 en 4.4. Er is een beperkt aantal gegevens

over zwangerschappen bij patiënten terwijl er sprake is van een behandelingsvrije remissie (*treatment-free remission*, TFR). Als een zwangerschap gepland is tijdens de TFR-fase dan moet de patiënt geïnformeerd worden over de mogelijkheid te moeten herstarten met de behandeling met nilotinib gedurende de zwangerschap (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 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 Tasigna en gedurende twee weken na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Dierstudies lieten geen effect op de vruchtbaarheid zien bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

Tasigna heeft geen of verwaarloosbare invloed op het vermogen om te rijden en om machines te bedienen. Het is echter aanbevolen dat patiënten die duizeligheid, vermoeidheid, visuele stoornissen of andere bijwerkingen ervaren, 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

De hieronder beschreven gegevens weerspiegelen het gebruik van nilotinib bij een totaal van 279 volwassen patiënten uit een gerandomiseerd fase III-onderzoek bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met Ph+ CML in de chronische fase, die werden behandeld met 300 mg nilotinib tweemaal daags. Er wordt eveneens informatie gegeven over de veiligheid op basis van een onderzoek bij patiënten met CML behandeld met Tasigna als eerstelijns therapie en waarbij de behandeling met nilotinib gestaakt is.

De mediane blootstellingsduur was 60,5 maanden (tussen de 0,1 en 70,8 maanden).

De meest voorkomende ($\geq 10\%$) niet-hematologische bijwerkingen waren rash, pruritus, hoofdpijn, misselijkheid, vermoeidheid, alopecia, myalgie en pijn in de bovenbuik. De meeste van deze bijwerkingen waren mild tot matig van aard. Obstipatie, droge huid, asthenie, spierspasmen, diarree, artralgie, buikpijn, braken, en perifeer oedeem werden minder vaak waargenomen ($< 10\%$ en $\geq 5\%$), waren mild tot matig van aard, goed te behandelen en een verlaging van de dosis was over het algemeen niet nodig.

Behandelingsgerelateerde hematologische bijwerkingen omvatten myelosuppressie: trombocytopenie (18%), neutropenie (15%) en anemie (8%). Biochemische bijwerkingen omvatten verhoogd alanineaminotransferase (24%), hyperbilirubinemie (16%), verhoogd aspartaataminotransferase (12%), verhoogd lipase (11%), verhoogd bloedbilirubine (10%), hyperglykemie (4%), hypercholesterolemie (3%) en hypertriglyceridemie ($< 1\%$). Pleurale en pericardiale effusies, ongeacht het oorzakelijk verband, traden op bij respectievelijk 2% en $< 1\%$ van de patiënten die tweemaal daags 300 mg nilotinib kregen. Gastro-intestinale bloedingen, ongeacht het oorzakelijk verband, werden gemeld bij 3% van deze patiënten.

De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de gemiddelde duur van het QTcF interval bij "steady state" was 6 msec. Geen van de patiënten had een absolute QTcF > 500 msec tijdens het gebruik van het studiegeneesmiddel. QTcF verlenging ten opzichte van de uitgangswaarde van meer dan 60 msec werd waargenomen bij $< 1\%$ van de patiënten tijdens het gebruik van het

studiegenesmiddel. Er werden geen gevallen van plotselinge dood of episodes van torsades de pointes (voorbijgaand of langdurig) waargenomen. Er is op geen enkel moment tijdens de behandeling een afname ten opzichte van de uitgangswaarde van de gemiddelde linker ventrikel ejection fractie (LVEF) waargenomen. Geen van de patiënten had een LVEF van <45% tijdens de behandeling en evenmin een absolute afname van de LVEF van meer dan 15%.

Het staken van de behandeling omwille van bijwerkingen werd waargenomen bij 10% van de patiënten.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De bijwerkingen zijn gerangschikt in de kolom Frequentie volgens de volgende afspraak: 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De meest frequent gemelde bijwerkingen in klinische studies met Tasigna

Niet-hematologische bijwerkingen (laboratoriumafwijkingen uitgezonderd) die zijn gemeld bij ten minste 5% van de volwassen patiënten behandeld met 300 mg nilotinib tweemaal daags in het gerandomiseerde fase III-onderzoek, zijn weergegeven in Tabel 3.

Tabel 3 Niet-hematologische bijwerkingen ($\geq 5\%$ van alle patiënten)*

Systeem/orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking	Alle gradaties %	Graad 3-4 %
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn	16	2
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid	14	<1
	Zeer vaak	Pijn in de bovenbuik	10	1
	Vaak	Obstipatie	10	0
	Vaak	Diarree	9	<1
	Vaak	Buikpijn	6	0
	Vaak	Braken	6	0
	Vaak	Dyspepsie	5	0
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash	33	<1
	Zeer vaak	Pruritus	18	<1
	Zeer vaak	Alopecia	10	0
	Vaak	Droge huid	10	0
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Myalgie	10	<1
	Vaak	Spierspasmen	9	0
	Vaak	Artralgie	8	<1
	Vaak	Pijn in extremiteiten	5	<1
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	12	0
	Vaak	Asthenie	9	<1
	Vaak	Perifeer oedeem	5	<1

*Percentages zijn afgerond om ze in hele getallen weer te geven in deze tabel. Percentages zijn echter met een precisie van één decimaal gebruikt om termen te identificeren met een frequentie van ten minste 5% en om termen te classificeren naar frequentie categorieën.

Bijwerkingen die zijn gemeld bij volwassen patiënten in het fase III-onderzoek met Tasigna, met een frequentie van minder dan 5%, worden weergegeven in Tabel 4. Voor afwijkende laboratoriumwaarden worden zeer vaak voorkomende voorvallen ($\geq 1/10$) die niet in Tabel 3 zijn vermeld, ook gemeld. Deze bijwerkingen zijn op basis van klinische relevantie opgenomen en ingedeeld in volgorde van afnemende ernst binnen elke categorie volgens de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare

gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4 Bijwerkingen bij volwassen patiënten in het Tasigna Fase-III onderzoek (<5% van alle patiënten)

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak:	Folliculitis, infectie van de bovenste luchtwegen (inclusief faryngitis, nasofaryngitis, rinitis)
Niet bekend:	Herpesvirusinfectie, orale candidiasis, subcutaan abces, anaal abces, tinea pedis, hepatitis B-reactivering
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak:	Huidpapilloom
Niet bekend:	Oraal papilloom, paraproteïnemie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak:	Leukopenie, eosinofilie, lymfopenie
Soms:	Pancytopenie
Niet bekend:	Febriële neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend:	Overgevoeligheid
Endocriene aandoeningen	
Niet bekend:	Secundaire hyperparathyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Hypofosfatemie (inclusief verlaagd bloedfosfaat)
Soms:	Diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hyperglykemie, verminderde eetlust, hypocalciëmie, hypokaliëmie
Soms:	Hyperkaliëmie, dyslipidemie, jicht
Niet bekend:	Hyperurikemie, hypoglykemie, verstoorde eetlust
Psychische stoornissen	
Vaak:	Slapeloosheid, depressie, angst.
Niet bekend:	Amnesie, dysforie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid, hypo-esthesie, perifere neuropathie
Soms:	Ischemische beroerte, herseninfarct, migraine, paresthesie.
Niet bekend:	Cerebrovasculair accident, stenose van basilaire arterie, syncope, tremor, lethargie, dysesthesie, rusteloze benensyndroom, hyperesthesie
Oogaandoeningen	
Vaak:	Oog pruritus, conjunctivitis, droge ogen (inclusief xeroftalmie)
Soms:	Ooglidooedeem, fotopsie, conjunctivale bloeding, hyperemie (scleraal, conjunctivaal, oculair)
Niet bekend:	Periorbitaal oedeem, blefaritis, pijn aan het oog, chorioretinopathie, allergische conjunctivitis, oogoppervlak aandoening, wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Vertigo
Hartaandoeningen (gemeld bij de behandelingsarm met 300 mg tweemaal daags en/of 400 mg tweemaal daags in een fase III-onderzoek)	
Vaak:	Angina pectoris, aritmie (inclusief atrioventriculair blok, tachycardie, boezemfibrilleren, ventriculaire extrasystolen, bradycardie), verlengd QT-interval op electrocardiogram, palpitaties, myocardinfarct
Soms:	Hartfalen, cyanose
Niet bekend:	Verlaagde ejectiefractie, pericardiale effusie, pericarditis, diastolische disfunctie, linkerbundeltakblok

Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hypertensie, flushing
Soms:	Claudicatio intermittens, perifere arteriële occlusieve ziekte, arteriosclerose.
Niet bekend:	Hematomen, stenose van perifere arterie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Dyspneu, hoest
Soms:	Pleurale effusie
Niet bekend:	Inspanningsdyspneu, pleuritis, epistaxis, orofaryngeale pijn
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Opgezette buik, buikklachten, dysgeusie, flatulentie
Soms:	Pancreatitis, gastritis, verhoogde gevoeligheid van de tanden
Niet bekend:	Oesofagusulcus, maagzweer, oesofaguspijn, stomatitis, droge mond, enterocolitis, hemorroïden, hernia hiatus, rectale bloedingen, gingivitis
Lever- en galaandoeningen	
Zeer vaak:	Hyperbilirubinemie (inclusief verhoogd bloedbilirubine)
Vaak:	Leverfunctieafwijking
Soms:	Geelzucht
Niet bekend:	Toxische hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	Erythem, hyperhidrose, kneuzing, acne, dermatitis (inclusief allergisch, exfoliatief en acneïform), nachtelijk zweten, eczeem
Soms:	Geneesmiddelenruptie, pijn aan de huid
Niet bekend:	Erythema multiforme, urticaria, blaarvorming, huidcysten, talghyperplasie, zwelling in het gelaat, huidatrofie, huidhypertrofie, huidexfoliatie, hyperpigmentatie van de huid, huidverkleuring, hyperkeratose, psoriasis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak:	Botpijn, rugpijn, spierzwakte
Soms:	Musculoskeletale pijn, pijn in de flank
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend:	Dysurie, pollakisurie, chromaturie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	Erectiele disfunctie
Niet bekend:	Gynaecomastie, borstverharding, menorrhagie, tepelzwellings
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	Pyrexie, pijn op de borst (inclusief niet-cardiale pijn op de borst), last van de borstkas
Soms:	Pijn, koude rillingen, gevoel van een verandering in lichaamstemperatuur (inclusief het heet of koud hebben), malaise
Niet bekend:	Gelaatsoedeem, gelokaliseerd oedeem
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd lipase, verhoogd cholesterol-lipoproteïne (zowel lage dichtheid als hoge dichtheid), verhoogd totaal cholesterol, verhoogde bloedtriglyceriden.
Vaak:	Verlaagd hemoglobine, verhoogd bloedamylase, verhoogd bloedalkalinefosfatase, verhoogd gamma-glutamyltransferase, toegenomen gewicht, verhoogd bloedinsuline, verlaagde globulinen
Niet bekend:	Verhoogd bloedparathyreoïdhormoon, verlaagd bloedinsuline, verlaagd insuline C-peptide, afgenomen gewicht

Klinisch relevante of ernstige afwijkingen van hematologische of biochemische laboratoriumwaarden bij volwassen patiënten zijn weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5 Ernstige tot levensbedreigende (graad 3-4) laboratoriumafwijkingen*

	n=279 (%)
Hematologische parameters	
Myelosuppressie	
- Neutropenie	12
- Trombocytopenie	10
- Anemie	4
Biochemische parameters	
- Verhoogd creatinine	0
- Verhoogd lipase	9
- Verhoogd SGOT (ASAT)	1
- Verhoogd SGPT (ALAT)	4
- Hypofosfatemie	8
- Verhoogd bilirubine (totaal)	4
- Verhoogd glucose	7
- Verhoogd cholesterol (totaal)	0
- Verhoogde triglyceriden	0

*Percentages met een nauwkeurigheid van één decimaal zijn afgerond tot een geheel getal voor de weergave in deze tabel.

Stoppen van de behandeling bij volwassen patiënten met Ph+ CML in de chronische fase die een aanhoudende diepe moleculaire respons hebben bereikt

Na het stoppen van de behandeling met nilotinib in het kader van een poging behandelingsvrije remissie (*treatment-free remission*, TFR) te bereiken, kunnen patiënten vaker klachten aan het skeletspierstelsel ervaren dan voor het stoppen met de behandeling, bijv. myalgie, pijn in de extremiteiten, artralgie, botpijn, spinale pijn of skeletspierstelselpijn.

In een klinische fase-II studie bij nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten met Ph+ CML in de chronische fase (n=190), werden klachten aan het skeletspierstelsel binnen een jaar na het stoppen met Tasigna gemeld bij 24,7% van de patiënten, versus bij 16,3% van de patiënten in het voorafgaande jaar tijdens behandeling met nilotinib.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hepatitis B-reactivering

Hepatitis B-reactivering 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 een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Postmarketingervaring

De volgende bijwerkingen werden afgeleid uit postmarketingervaring met Tasigna via spontane meldingen, uit gevallen beschreven in de literatuur, uit expanded access programma's en uit klinisch onderzoek, anders dan de wereldwijde registratiestudies. Omdat deze reacties vrijwillig gemeld zijn uit een populatie van onbekende grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie ervan of om een oorzakelijk verband aan te tonen met de blootstelling aan nilotinib.

Frequentie zeer vaak: groeivertraging is vastgesteld bij pediatrische patiënten behandeld met nilotinib.

Frequentie zelden: gevallen van tumorlyssyndroom werden gemeld bij patiënten behandeld met nilotinib.

Frequentie niet bekend: gevallen van aangezichtsverlamming werden gemeld bij patiënten behandeld met nilotinib.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van nilotinib bij pediatrische patiënten (van 2 tot 18 jaar oud) met Philadelphia-chromosoompositieve CML in de chronische fase (n=69) is onderzocht in twee studies (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 afwijkende laboratoriumwaarden voor hyperbilirubinemie (graad 3/4: 13,0%) en verhoogde transaminases (ASAT graad 3/4: 1,4%, ALAT graad 3/4: 8,7%), 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

Bij een interimanalyse van een studie bij pediatrische CML-patiënten, met een mediane blootstelling van 33 maanden in beide behandelingsarmen (nieuw gediagnosticeerd en resistent of intolerant Ph+ CML-CP), werd groeivertraging (overschrijding van twee percentielen ten opzichte van de uitgangswaarde) vastgesteld bij 12,1% van de patiënten. Er wordt aanbevolen om de groei van pediatrische patiënten die met nilotinib worden behandeld nauwlettend te monitoren (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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Geïsoleerde gevallen van opzettelijke overdosering met nilotinib zijn gemeld, waarbij een ongespecificeerd aantal Tasigna harde capsules werd ingenomen in combinatie met alcohol en andere geneesmiddelen. De voorvallen omvatten neutropenie, braken en slaperigheid. Er werden geen ECG-veranderingen 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, proteïnekinaseremmer, ATC-code: L01XE08

Werkingsmechanisme

Nilotinib is een potente remmer van de ABL tyrosinekinase activiteit van het BCR-ABL oncoproteïne, zowel in cellijnen als in primaire Philadelphia-chromosoompositieve leukemiecellen. De stof bindt met hoge affiniteit aan de ATP-bindingsplaats op een zodanige manier dat het een potente remmer van wild-type BCR-ABL is en activiteit tegen 32/33 imatinib-resistente mutantvormen van BCR-ABL behoudt. Als gevolg van deze biochemische activiteit remt nilotinib op selectieve wijze de proliferatie en induceert apoptose in cellijnen en in primaire Philadelphia-chromosoompositieve 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 Efrine receptorkinases, die worden geremd bij concentraties binnen het bereik dat wordt bereikt na orale toediening van therapeutische doses die worden aanbevolen voor de behandeling van CML (zie Tabel 6).

Tabel 6 Kinaseprofiel van nilotinib (fosforylering IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische onderzoeken bij nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase

Een open-label, multicenter, gerandomiseerd fase III-onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid van nilotinib vergeleken met imatinib te bepalen bij 846 volwassen patiënten met cytogenetisch bevestigde, nieuw gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoompositieve 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 uitgangswaardekenmerken waren in evenwicht tussen de drie behandelingsarmen. De mediane leeftijd was 47 jaar in beide nilotinib-armen en 46 jaar in de imatinib-arm, 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 respectievelijk de nilotinib 300 mg tweemaal daags, 400 mg tweemaal daags en imatinib 400 mg eenmaal daags arm). 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 bij de nilotinib-behandelingsarmen en 64 maanden in de imatinib-arm. 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 vergeleken met 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 7.

Tabel 7 Percentage MMR

	Nilotinib 300 mg tweemaal daags n=282 (%)	Nilotinib 400 mg tweemaal daags n=281 (%)	Imatinib 400 mg eenmaal daags n=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 responscijfer (vs. 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).

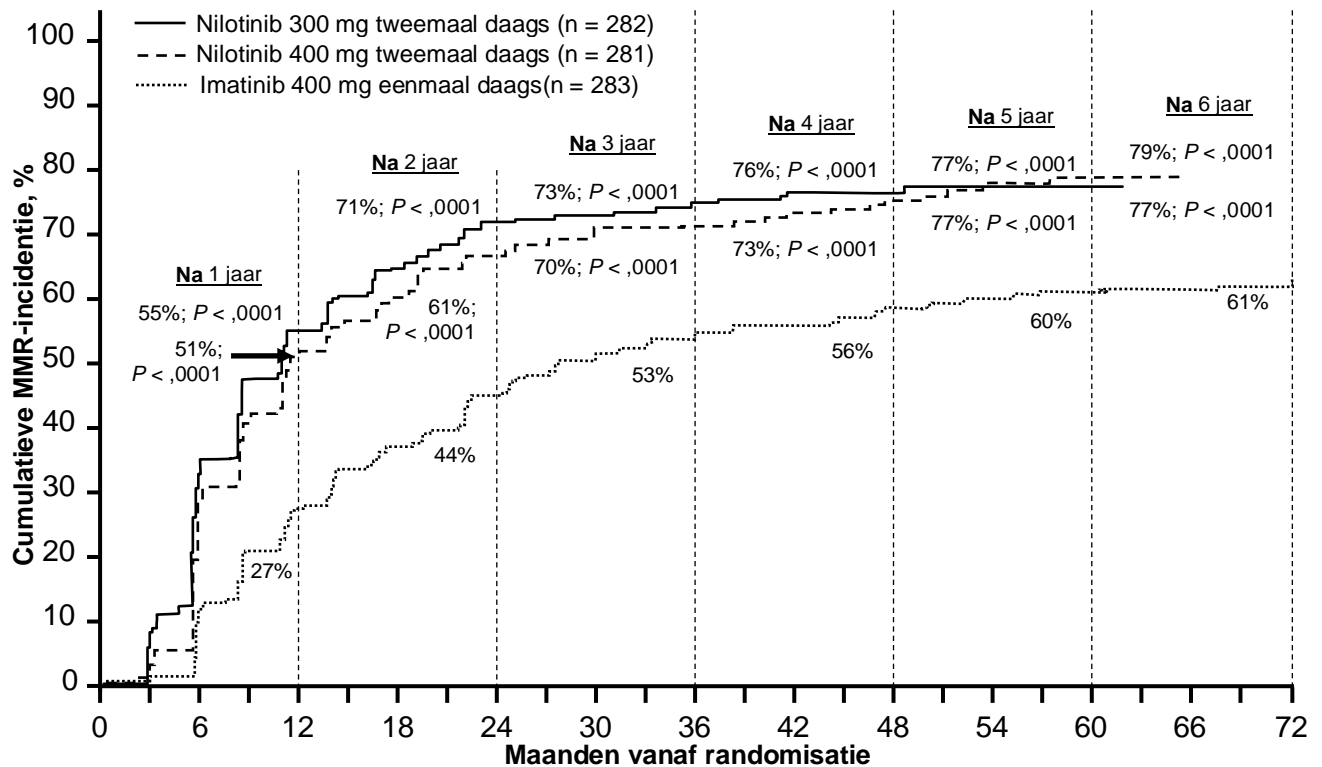
³ Alleen patiënten met een MMR op een bepaald tijdstip zijn meegenomen als responders voor dat tijdstip. Een totaal van 305 (36,1%) van alle patiënten waren niet evalueerbaar voor MMR na 48 maanden (98 in de groep op nilotinib 300 mg tweemaal daags, 88 in de groep op nilotinib 400 mg tweemaal daags en 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 nilotinib-groepen dan in de imatinib-groep.

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 hebben 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]).

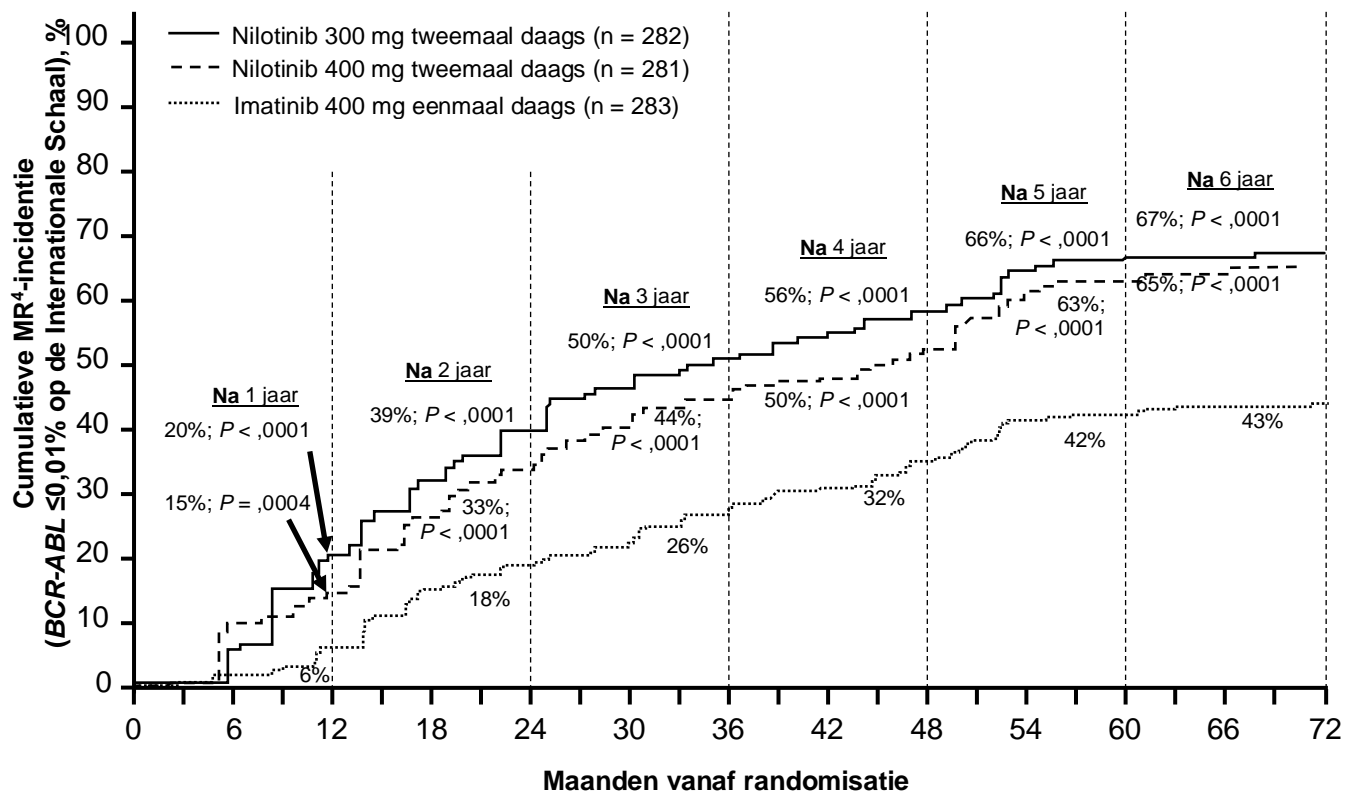
Gebaseerd op de Kaplan-Meier-analyse van de tijd tot de eerste MMR was de kans op het bereiken van een MMR op verschillende tijdstippen hoger voor zowel nilotinib 300 mg als 400 mg tweemaal daags vergeleken met imatinib 400 mg eenmaal daags (HR=2,17 en gestratificeerde log-rank p<0,0001 tussen nilotinib 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 deel 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 8 en het deel 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.

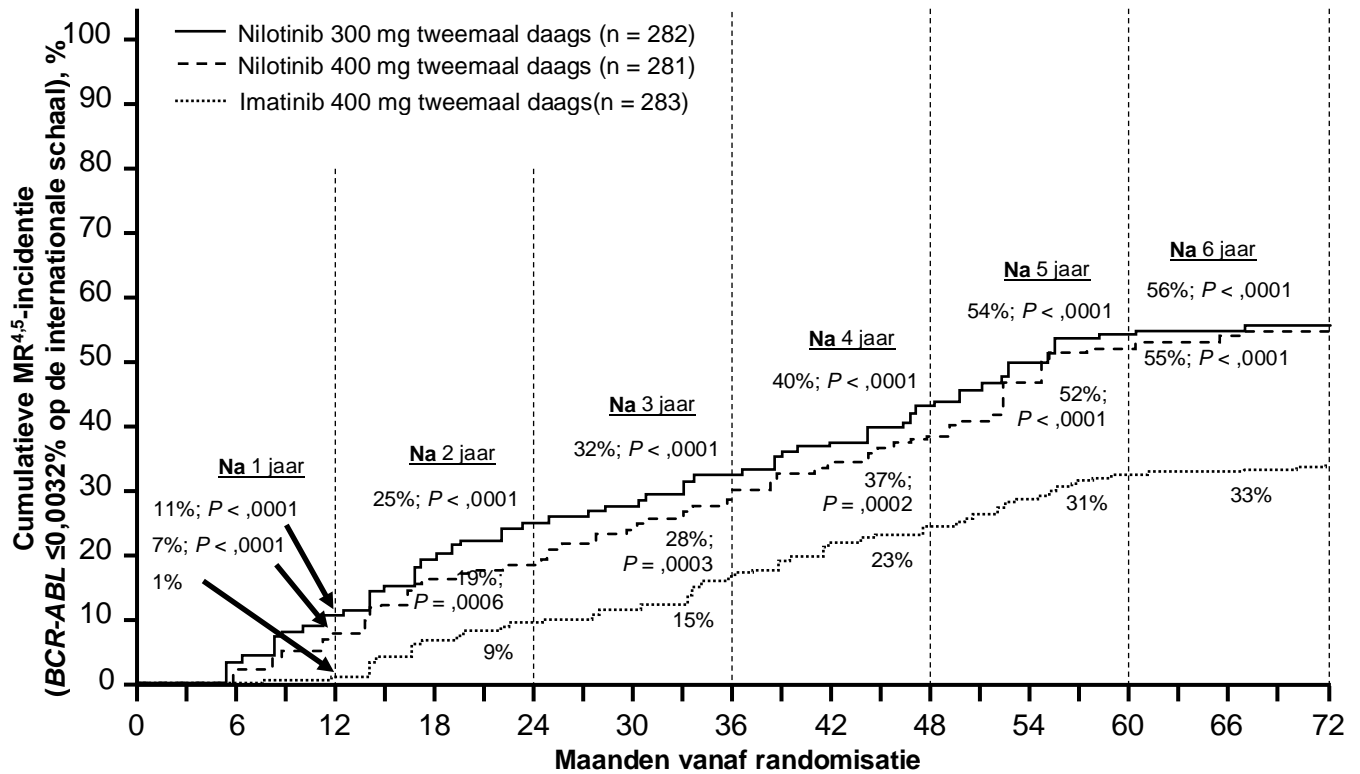
Tabel 8 Deel van de patiënten dat een moleculaire respons had van $\leq 0,01\%$ (4 log reductie) en $\leq 0,0032\%$ (4,5 log reductie)

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



Gebaseerd op 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 gebaseerd op 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 9.

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 9 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 responscijfer (versus imatinib 400 mg eenmaal 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 responscijfer (versus imatinib 400 mg eenmaal daags)	0,0018	0,0160	

Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen was het deel 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 behandeling werd gezien 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-jaars 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 “cut-off” datum (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 vrij zijn van progressie naar de acceleratiefase of blastaire crisis, inclusief klonale evolutie, na 72 maanden 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 follow-up 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 patiënten in leven na 72 maanden waren respectievelijk 91,6%, 95,8% en 91,4% (HR=0,8934 en gestratificeerde log-rank p=0,7085 tussen nilotinib 300 mg tweemaal daags en imatinib, HR=0,4632 en gestratificeerde log-rank 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-rank p=0,0302 tussen nilotinib 300 mg tweemaal daags en imatinib, HR=0,2433 en gestratificeerde log-rank p=0,0061 tussen nilotinib 400 mg tweemaal daags en imatinib).

Stoppen 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 “single-arm” open-label studie werden 215 volwassen patiënten geïncludeerd 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 additionele 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 driemaandelijkse beoordelingen (bepaling iedere 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% IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ IS).

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

Tabel 10 Behandelingsvrije remissie na eerstelijns nilotinibbehandeling

Patiënten in de TFR-fase	190	
	48 weken	264 weken
aantal weken na starten TFR-fase	48 weken	264 weken
aantal patiënten die MMR behielden of beter	98 (51,6%, [95% BI: 44,2-58.9])	79 ^[2] (41.6%, 95% BI: 34,5-48.9)
Patiënten gestopt met de TFR-fase	93 ^[1]	109
vanwege verlies van MMR	88 (46,3%)	94 (49,5%)
vanwege andere redenen	5	15
Patiënten bij wie de behandeling is herstart na verlies van MMR	86	91
bereikten opnieuw MMR	85 (98,8%)	90 (98,9%)
bereikten opnieuw MR4.5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

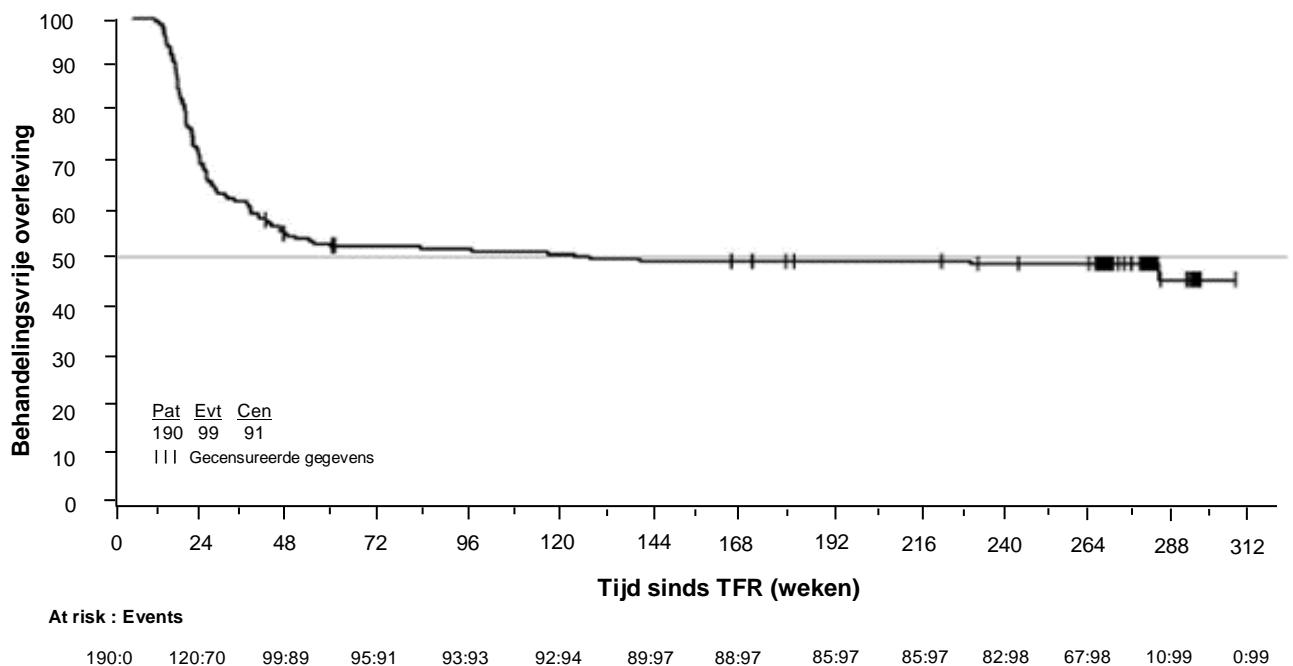
[1] Eén patiënt heeft MMR niet verloren na 48 weken maar stopte met de TFR-fase.

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

De tijd waarna 50% van alle behandelde patiënten hun 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 meetbaar [*not estimable*, NE]) (figuur 4), 91 van de 190 patiënten (47,9%) hadden geen “TFS-event”.

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



Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van nilotinib bij pediatrische patiënten met Ph+ CML in de chronische fase zijn onderzocht in twee studies. In totaal werden 69 pediatrische patiënten (van 2 tot 18 jaar oud), met ofwel nieuw gediagnosticeerd Ph+ CML in de chronische fase (n=25) ofwel imatinib/dasatinib-resistente of imatinib-intolerante Ph+ CML in de chronische fase (n=44) behandeld met nilotinib, met een dosis van 230 mg/m² tweemaal daags, afgerond naar de dichtstbijzijnde 50 mg dosis (tot een maximale enkelvoudige dosis van 400 mg).

In de gepoolde CML-patiëntenpopulatie bedroeg de mediane werkelijke dosisintensiteit 435,5 mg/m²/dag (bereik: 149 tot 517 mg/m² /dag), en de gemiddelde relatieve dosisintensiteit was 94,7% (bereik: 32 tot 112%). Veertig patiënten (58,0%) hadden een relatieve dosisintensiteit hoger dan 90%. De gemiddelde behandelingstijd met nilotinib was 13,80 maanden (bereik: 0,7 - 30,9 maanden).

Bij de resistente of intolerante CML-patiënten was de “major” moleculaire respons (MMR: BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) 40,9% (95% BI: 26,3, 56,8) bij de 12^e cyclus, waarbij 18 patiënten een MMR hadden. Bij de nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten was het MMR-percentage 60,0% (95% BI: 38,7-78,9) bij de 12^e cyclus, waarbij 15 patiënten een MMR behaalden. Bij resistente of intolerante CML-patiënten was de cumulatieve MMR-waarde 47,7% tijdens de 12^e cyclus. Bij pas gediagnosticeerde CML-patiënten was de cumulatieve MMR-waarde 64,0% tijdens de 12^e cyclus.

Van de 21 resistente of intolerante CML-patiënten die op enig moment tijdens de behandeling een MMR bereikten, was de mediane tijd tot de eerste MMR 2,76 maanden (95% BI: 0,03-5,55). Voor de 17 nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten die een MMR behaalden was de mediane tijd tot de eerste MMR 5,55 maanden (95% BI: 5,52-5,75).

Van de resistente of intolerante CML-patiënten was het percentage dat een BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS (MR4.0) bereikten op de “cut-off” datum 11,4%, terwijl 4,5% van de patiënten een BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS (MR4.5) bereikten. Van de nieuw gediagnosticeerde patiënten was het percentage patiënten die MR4.0 behaalde 32%, terwijl 28,0% een MR4.5 behaalde.

Geén van de 21 resistente of intolerante CML-patiënten die een MMR hadden, hadden aantoonbaar verlies van de MMR. Van de 17 nieuw gediagnostiseerde CML-patiënten die een MMR bereikten, werd bij één patiënt verlies van MMR bevestigd (de patiënt verloor CHR door een toename in basofielen, maar had geen progressie naar AP/BC).

Eén resistente of intolerante CML-patiënt had progressie naar AP/BC na ongeveer 10 maanden behandeling.

Er werden in geen van beide studies sterfgevallen gemeld tijdens behandeling of na stopzetting van de behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Piekconcentraties van nilotinib worden 3 uur na orale toediening bereikt. De nilotinib absorptie 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 nilotinib bevattende capsule ongeveer 50%. Wanneer Tasigna met voedsel werd gegeven aan gezonde vrijwilligers waren C_{max} en oppervlakte onder de serumconcentratie-tijdscurve (AUC) van nilotinib verhoogd met 112% respectievelijk 82%, in vergelijking met een nuchtere toestand. Bij toediening van Tasigna 30 minuten of 2 uur na voedselinname nam de biologische beschikbaarheid van nilotinib toe met 29% respectievelijk 15% (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

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. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 98% op basis van *in vitro* onderzoek.

Biotransformatie

De belangrijkste wegen van 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 mogelijk geringe bijdrage van CYP2C8.

Eliminatie

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

De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd, geschat uit meervoudige-doses-farmacokinetiek bij dagelijks doseren, was ongeveer 17 uur. De variabiliteit tussen patiënten in nilotinib farmacokinetiek was matig tot hoog.

Lineariteit/non-lineariteit

“Steady-state” nilotinib blootstelling 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 “steady-state” was 35% hoger dan met een 800 mg eenmaaldaagse dosering. De systemische blootstelling (AUC) aan

nilotinib bij “steady-state” was bij een dosisniveau van 400 mg tweemaal daags ongeveer 13,4% hoger dan bij een dosisniveau van 300 mg tweemaal daags. De gemiddelde nilotinib dal- en piekconcentraties gedurende 12 maanden waren ongeveer 15,7% en 14,8% hoger na 400 mg tweemaal daags dosering vergeleken 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 “steady-state” situatie werd hoofdzakelijk bereikt op dag 8. De toename in serumblootstelling aan nilotinib tussen de eerste dosis en “steady-state” was ongeveer tweevoudig voor dagelijkse dosering en 3,8-voudig voor tweemaal daags dosering.

Biologische beschikbaarheid/bio-equivalentiestudies

Er werd aangetoond dat de toediening van een eenmalige dosis van 400 mg nilotinib door de inhoud van 2 harde capsules van 200 mg te dispergeren in één theelepel appelmoes, bio-equivalent is aan een eenmalige toediening van 2 intacte harde capsules van 200 mg.

Pediatrische patiënten

Na toediening van nilotinib aan pediatrische patiënten met een dosis van 230 mg/m² tweemaal daags, afgerond tot de dichtstbijzijnde 50 mg dosis (tot een maximale enkelvoudige dosis van 400 mg), is vastgesteld dat de “steady-state”-blootstelling en -klaring van nilotinib vergelijkbaar waren (met een meetkundig gemiddelde ratio kleiner dan 2) met de blootstelling en klaring bij volwassen patiënten die tweemaal daags met 400 mg nilotinib behandeld werden. 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 in onderzoek met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductietoxiciteit, fototoxiciteit en carcinogeniteit (ratten en muizen).

Farmacologische studies betreffende de veiligheid

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

Onderzoek met betrekking tot toxiciteit bij herhaalde dosering

Onderzoek met betrekking tot toxiciteit bij herhaalde dosering bij honden tot maximaal 4 weken en bij cynomolgusapen tot maximaal 9 maanden, toonde aan dat de lever het primaire doelorgaan voor toxiciteit is van nilotinib. Tot de veranderingen behoorden verhoogd alanineaminotransferase en alkalinefosfatase activiteit en histopathologische bevindingen (met name sinusoidaal cel- of Kupffercelhyperplasie/hypertrofie, galweghyperplasie 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. Blootstellingen bij 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 reversibele 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 liet geen bewijs voor een mutageen potentieel van nilotinib zien.

Carcinogeniteitsonderzoeken

In het twee jaar durende carcinogeniteitsonderzoek bij ratten was de uterus het belangrijkste doelorgaan voor niet-neoplastische laesies (dilatatatie, vasculaire ectasie, hyperplasie van endotheelcellen, ontsteking en/of epitheelhyperplasie). Er was geen bewijs voor carcinogeniteit bij toediening van nilotinib bij een dosering van 5, 15 en 40 mg/kg/dag. Blootstellingen (uitgaande van de AUC) aan het hoogste doseringsniveau gaven ongeveer 2x tot 3x de humane dagelijkse “steady-state” blootstelling (gebaseerd op de AUC) aan nilotinib weer 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 gezien bij 300 mg/kg, hetgeen ongeveer overeenkomt met een blootstelling (gebaseerd op 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-implantatie verlies 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. Blootstelling aan nilotinib bij 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 doorgaand tot jongvolwassen (dag 70 postpartum) bij doseringen van 2, 6 en 20 mg/kg/dag. Naast de standaard onderzoeksparameters werden ontwikkelingsmijlpalen, CNS effecten, paren en vruchtbaarheid beoordeeld. Gebaseerd op een afname van het lichaamsgewicht bij beide geslachten en een vertraagde scheiding van de voorhuid bij mannetjes (wat in verband kan staan met de afname in gewicht) werd de “No-Observed-Adverse-Effect-Level” beoordeeld als 6 mg/kg/dag. De juveniele dieren waren niet

gevoeliger voor nilotinib ten opzichte van volwassen dieren. Daarnaast was het toxiciteitsprofiel bij juveniele ratten vergelijkbaar met wat was gezien 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

Capsule inhoud

Lactosemonohydraat
Crospovidon Type A
Poloxameer 188
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Capsulewand

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

Printinkt

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
n-Butylalcohol
Propyleenglycol
Gedehydrateerde ethanol
Isopropylalcohol
Ammoniumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Alu-blisterverpakkingen.

Tasigna is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- Eenheidsverpakkingen met 28 harde capsules (7 dagblisterverpakkingen, elk met 4 harde capsules) of 40 harde capsules (5 blisterverpakkingen, elk met 8 harde capsules).
- Multiverpakkingen met 112 (4 verpakkingen van 28) harde capsules, 120 (3 verpakkingen van 40) harde capsules of 392 (14 verpakkingen van 28) harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

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

EU/1/07/422/005-006
EU/1/07/422/009-010
EU/1/07/422/013

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2007
Datum van laatste verlenging: 20 september 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11 maart 2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>