Tasigna

Novartis

Kapsel, hård 50 mg

(De hårda kapslarna är röda/ljusgula. Varje hård kapsel är präglad i svart (”NVR/ABL”).)

Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare

Aktiv substans:

Nilotinib

ATC-kod:

L01EA03

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Tasigna® kapsel, hård 150 mg och 200 mg;
Tasigna kapsel, hård 50 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-11-24.

Indikationer

Tasigna är indicerat för behandling av:

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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

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

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

Dosering för vuxna patienter med Philadelphiakromosom positiv KML
Rekommenderad dos är:

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

Dosering för pediatriska patienter med Philadephiakromosompositiv KML

Dosering för pediatriska patienter är individualiserad och baseras på kroppsyta (mg/m^2). Den rekommenderade dosen av nilotinib är 230 mg/m^2 två gånger dagligen, avrundat till närmaste 50 mg dos (till en maximal singeldos på 400 mg) (se tabell 1). Olika styrkor av Tasigna hårda kapslar kan kombineras för att uppnå önskad dos.

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

Tabell 1 Doseringsschema för nilotinib 230 mg/m^2 två gånger dagligen för pediatriska patienter

Kroppsyta (BSA)	Dos i mg (två gånger dagligen)
Upp till 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

Vuxna patienter med Philadelphiakromosompositiv KML i kronisk fas som behandlats med nilotinib som förstahandsbehandling och har uppnått en varaktig djup molekylär respons (MR4,5)
Utsättning av behandling kan övervägas hos vuxna patienter med Philadelphia kromosom positiv (Ph+) KML i kronisk fas som behandlats med nilotinib 300 mg två gånger dagligen under minst 3 år och haft ett kvarstående, varaktigt djupt molekylärt svar i minst ett år precis innan behandlingen avslutas. Utsättning av behandlingen med nilotinib ska inledas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med KML (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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

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

Patienter som förlorar MMR måste återuppta behandlingen inom 4 veckor från det att det blev känt att förlust av remissionen inträffat. Behandlingen med nilotinib ska återinsättas med 300 mg två gånger dagligen eller med en reducerad dos om 400 mg en gång dagligen om patienten hade reducerat dosen innan behandlingen sattes ut. Nivåerna av BCR-ABL transkript ska kontrolleras månatligen till dess att MMR återetableras och därefter var 12:e vecka hos patienter som återupptar behandlingen med nilotinib (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Vuxna patienter med Philadelphiakromosompositiv KML i kronisk fas som uppnått ett varaktigt djupt molekylärt svar (MR4,5) med nilotinib efter tidigare behandling med imatinib
Utsättning av behandling kan övervägas hos vuxna patienter med Philadelphiakromosompositiv (Ph+) KML i kronisk fas som behandlats med nilotinib i minst 3 år om de haft ett kvarstående djupt molekylärt svar i minst ett år precis innan behandlingen sätts ut. Utsättning av behandlingen med nilotinib ska inledas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med KML (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).
För patienter som avbryter behandlingen med nilotinib måste nivåerna av BCR-ABL transkript och fullständigt blodstatus med differentialräkning kontrolleras månatligen under ett år och därefter var 6:e vecka under det andra året och var 12:e vecka därefter. Kontroller av nivåer av BCR-ABL-transkript måste utföras med ett kvantitativt diagnostiskt test validerat för att mäta molekylära svarsnivåer på den Internationella skalan (IS) med en känslighet på minst MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS).

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

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

Tabell 2 Dosjustering vid neutropeni och trombocytopeni

Vuxna patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas	ANC* <1,0 x 10^9/l och/eller trombocyter <50 x 10^9/l	

vid dosen 300 mg två gånger dagligen och KML i kronisk fas, med resistens eller intolerans mot imatinib, vid dosen 400 mg två gånger dagligen		1. Behandling med nilotinib måste avbrytas och blodvärdena övervakas. 2. Behandling måste återupptas inom 2 veckor med tidigare dosering vid ANC >1,0 x 10^9/l och/eller trombocyter >50 x 10^9/l. 3. Om de låga blodvärdena kvarstår, kan minskning av dosen till 400 mg en gång dagligen vara nödvändig.
Vuxna patienter med KML i accelererad fas, med resistens eller intolerans mot imatinib, vid dosen 400 mg två gånger dagligen	ANC* <0,5 x 10^9/l och/eller trombocyter <10 x 10^9/l	1. Behandling med nilotinib måste avbrytas och blodvärdena övervakas. 2. Behandling måste återupptas inom 2 veckor med tidigare dosering vid ANC >1,0 x 10^9/l och/eller trombocyter >20 x 10^9/l. 3. Om de låga blodvärdena kvarstår, kan minskning av dosen till 400 mg en gång dagligen vara nödvändig.
Pediatriska patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas vid dosen 230 mg/m^2 två gånger dagligen och KML i kronisk fas, med resistens eller intolerans mot imatinib, vid dosen 230 mg/m^2 två gånger dagligen	ANC* <1.0 x 10^9/l och/eller trombocyter <50 x 10^9/l	1. Behandling med nilotinib måste avbrytas och blodvärdena övervakas. 2. Behandling måste återupptas inom 2 veckor med tidigare dosering vid ANC >1.5 x 10^9/l och/eller trombocyter >75 x 10^9/l. 3. Om de låga blodvärdena kvarstår, kan minskning av dosen till 230 mg/m^2 en gång dagligen vara nödvändig. 4. Om händelsen kvarstår efter minskning av dosen, överväg att sätta ut behandlingen.

*ANC = absolut neutrofiltal

Om kliniskt signifikant, måttlig eller svår icke-hematologisk toxicitet utvecklas, bör behandlingen avbrytas och patienterna ska övervakas och behandlas i enlighet därmed. Om den tidigare dosen var 300 mg två gånger dagligen hos vuxna patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas eller 400 mg två gånger

dagligen hos vuxna patienter med KML i kronisk eller accelererad fas med resistens eller intolerans mot imatinib eller 230 mg/m^2 två gånger dagligen hos pediatriska patienter, kan doseringen återupptas med 400 mg en gång dagligen hos vuxna patienter och med 230 mg/m^2 en gång dagligen hos pediatriska patienter så snart som toxiciteten försvunnit. Om den tidigare dosen var 400 mg en gång dagligen hos vuxna patienter eller 230 mg/m^2 en gång dagligen hos pediatriska patienter ska behandlingen sättas ut. Om kliniskt lämpligt bör återupptrappning av dosen till startdosen 300 mg två gånger dagligen hos vuxna nydiagnostiserade patienter med KML i kronisk fas eller till 400 mg två gånger dagligen hos vuxna patienter med KML i kronisk eller accelererad fas, med resistens eller intolerans mot imatinib, eller till 230 mg/m^2 två gånger dagligen hos pediatriska patienter övervägas.

Förhöjda serumlipaser: Vid förhöjda serumlipasvärden grad 3-4 skall dosen hos vuxna patienter minskas till 400 mg en gång dagligen eller avbrytas. Hos pediatriska patienter måste behandlingen avbrytas tills händelsen återgår till grad ≤1. Därefter, om den tidigare dosen var 230 mg/m^2 två gånger dagligen, kan behandlingen återupptas med 230 mg/m^2 en gång dagligen. Om den tidigare dosen var 230 mg/m^2 en gång dagligen ska behandlingen sättas ut. Serumlipasnivåer skall kontrolleras månatligen eller när kliniskt indicerat (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion.
Eftersom nilotinib och dess metaboliter inte utsöndras via njurarna, förväntas inte någon nedgång i totalt kroppsclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt hjärtfunktion

I kliniska studier har patienter med okontrollerad eller signifikant hjärtsjukdom (t.ex. nyligen inträffad hjärtinfarkt, kronisk hjärtsvikt, instabil angina eller kliniskt signifikant bradykardi) uteslutits. Försiktighet skall iakttas vid behandling av patienter med relevanta hjärtsjukdomar (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Tasigna hos pediatriska patienter med Philadelphiakromosompositiv KML i kronisk fas från 2 till under 18 år har fastställts (se avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik). Det finns ingen erfarenhet hos pediatriska patienter under 2 år eller hos pediatriska patienter med Philadelphiakromosompositiv KML i accelererad fas eller blastkris. Det finns inga data från nydiagnostiserade pediatriska patienter yngre än 10 år och begränsade data hos imatinibresistenta eller intoleranta patienter under 6 år.

Administreringssätt

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

För patienter som inte kan svälja hårda kapslar kan innehållet i den hårda kapseln blandas med 1 tesked mosat äpple, och därefter tas omedelbart. Högst 1 tesked mosat äpple och inget annat än äpple får användas (se avsnitten Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Varningar och försiktighet

Benmärgshämning

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

QT-förlängning

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

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

I Fas II-studien på KML-patienter i den kroniska och accelererade fasen, som visat resistens och intolerans mot imatinib och som fick 400 mg nilotinib två gånger dagligen, var förlängningen i det genomsnittliga,

tidsberäknade QTcF-intervallet vid steady state 5 msek respektive 8 msek. Ett QTcF-värde om >500 msek sågs hos <1 % av dessa patienter. Inga episoder av ”torsade de pointes” observerades i kliniska prövningar .

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

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

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

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

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

Plötslig död

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

Vätskeretention och ödem

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

Kardiovaskulära händelser

Kardiovaskulära händelser har rapporterats i en randomiserad fas III-studie på nydiagnostiserade KML-patienter samt observerats i rapporter efter marknadsintroduktion. I denna kliniska studie med en behandlingstid på 60,5 månader (median), inkluderade grad 3-4 kardiovaskulära händelser perifer arteriell ocklusiv sjukdom (1,4 % och 1,1 % vid 300 mg respektive 400 mg nilotinib två gånger dagligen), ischemisk hjärtsjukdom (2,2 % och 6,1 % vid 300 mg respektive 400 mg nilotinib två gånger dagligen) och ischemiska

cerebrovaskulära händelser (1,1 % och 2,2 % vid 300 mg respektive 400 mg nilotinib två gånger dagligen). Patienter bör rådas att omedelbart söka läkarvård vid akuta tecken eller symtom på kardiovaskulära händelser. Kardiovaskulär status bör utvärderas och kardiovaskulära riskfaktorer bör övervakas och hanteras aktivt hos patienter enligt standardiserade riktlinjer vid behandling med nilotinib. Lämplig behandling bör ordineras för att hantera kardiovaskulära riskfaktorer (se avsnitt Dosering för instruktioner vid hantering av icke-hematologisk toxicitet).

Hepatit B-reaktivering

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

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med nilotinib påbörjas. Specialister på leversjukdomar och på behandling av hepatit B bör konsulteras innan behandling påbörjas hos patienter som testats positivt för hepatit B-serologi (inräknat dem med aktiv sjukdom) och vid patienter som testas positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver behandling med nilotinib ska följas noga avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt Biverkningar).

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

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

Övervakning av patienter som avbrutit behandling
Frekvent övervakning av nivåer av BCR-ABL-transkript hos patienter som är lämpade för att avsluta behandlingen måste utföras med ett kvantitativt diagnostiskt test validerat för att mäta molekylära svarsnivåer med en känslighet på minst MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS). Nivåer av BCR-ABL-transkript skall bedömas innan och under den behandlingsfria perioden (se avsnitt Dosering och Farmakodynamik).

Förlust av betydande molekylärt svar (MMR=BCR-ABL/ABL ≤0,1 % IS) hos KML patienter som fått nilotinib som första eller andra linjens behandling eller konstaterad förlust av MR4 (förlust av MR4 (=BCR-ABL/ABL ≤0,01 % IS) konstaterad vid två på varandra följande mätningar med minst fyra veckor emellan) hos KML patienter som fått nilotinib som andra linjens behandling, innebär återupptagande av behandlingen inom 4 veckor från det att det blev känt att förlusten av remissionen inträffat. Molekylär relaps kan förekomma under den behandlingsfria perioden och långtidsdata är ännu inte tillgängliga. Det är därför avgörande att frekvent övervakning av nivåerna av BCR-ABL-transkript och fullständig blodstatus med differentialräkning utförs för att upptäcka eventuell förlust av remission (se avsnitt Dosering). För patienter som inte uppnått MMR tre månader efter återinsatt behandling ska mutationstest av BCR-ABL kinasdomän utföras.

Laboratorietester och monitorering

Blodlipider
I en fas III-studie på nydiagnostiserade KML-patienter, visade 1,1 % av patienterna som behandlats med 400 mg nilotinib två gånger dagligen en grad 3-4 ökning av totalkolesterol; emellertid observerades ingen

grad 3-4 ökning i gruppen som fått 300 mg två gånger dagligen (se avsnitt Biverkningar). Det rekommenderas att lipidprofilen bestäms före behandlingsstart med nilotinib, utvärderas 3 och 6 månader efter start av behandling och åtminstone årligen under långvarig behandling (se avsnitt Dosering). Om en HMG-CoA reduktasinhibitor (ett lipidsänkande medel) behövs, se avsnitt Interaktioner, innan behandling påbörjas eftersom vissa HMG-CoA reduktasinhibitorer också metaboliseras av CYP3A4-systemet.

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

Interaktioner med andra läkemedel

Administrering av Tasigna tillsammans med medel som är kraftiga hämmare av CYP3A4 (inklusive men inte begränsat till ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, ritonavir) bör undvikas. Om behandling med något av dessa medel skulle bli nödvändigt, rekommenderas att nilotinib behandlingen om möjligt avbryts (se avsnitt Interaktioner). Om behandlingen inte kan avbrytas tillfälligt, skall patienten monitoreras noggrant vad avser förlängning av QT-intervallet (se avsnitten Dosering, Interaktioner och Farmakokinetik).

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

Påverkan från föda

Nilotinibs biotillgänglighet ökar vid intag tillsammans med måltid. Tasigna skall inte tas tillsammans med måltid (se avsnitten Dosering och Interaktioner), utan bör tas 2 timmar efter måltid. Måltid ska inte intas förrän tidigast minst en timme efter dosintag. Grapefruktjuice och annan föda som är känd för att hämma CYP3A4 skall undvikas. För patienter som inte kan svälja hårda kapslar kan innehållet i den hårda kapseln blandas med 1 tesked mosat äpple, och därefter tas omedelbart. Högst 1 tesked mosat äpple och inget annat än mosat äpple får användas (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

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

Serumlipas

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

Total gastrektomi

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

Tumörlyssyndrom

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

Laktos

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

Pediatrisk population

Laboratorieavvikelser från mild till måttlig övergående ökning av aminotransferaser och totalbilirubin har observerats i en högre frekvens hos barn än hos vuxna, vilket indikerar en högre risk för hepatotoxicitet hos den pediatriska populationen (se avsnitt Biverkningar). Leverfunktionen (nivåer av bilirubin och levertransaminaser) ska övervakas månatligen eller som kliniskt indicerat. Förhöjda värden av bilirubin och levertransaminaser ska hanteras genom tillfälligt uppehåll av behandlingen med nilotinib, dosreduktion och/eller att avbryta behandlingen med nilotinib (se avsnitt Dosering). Påverkan på tillväxten har dokumenterats hos patienter som behandlats med nilotinib i en studie i den pediatriska KML-populationen (se avsnitt Biverkningar). Noga övervakning av tillväxten hos pediatriska patienter rekommenderas under behandling med nilotinib.

Interaktioner

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

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

Substanser som kan öka serumkoncentrationerna av nilotinib

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

Exponering för nilotinib hos friska försökspersoner ökade 3-faldigt vid samtidig behandling med den kraftiga CYP3A4-hämmaren ketokonazol. Samtidig behandling med kraftiga CYP3A4-hämmare, inklusive

ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, klaritromycin och telitromycin bör därför undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Ökad exponering för nilotinib kan också förväntas med måttliga CYP3A4-hämmare. Alternativ samtidig behandling med läkemedel med ingen eller minimal CYP3A4-hämning bör övervägas.

Substanser som kan minska serumkoncentrationerna av nilotinib

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

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

Nilotinib har pH-beroende löslighet med lägre löslighet vid högre pH. Hos friska frivilliga som fått esomeprazol 40 mg en gång dagligen under 5 dagar var pH i magen påfallande förhöjt, men absorptionen av nilotinib var bara något minskad (27 % minskning av C_{max} och 34 % minskning av AUC_{0}-∞). Nilotinib kan användas tillsammans med esomeprazol eller andra protonpumpshämmare om det behövs.

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

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

Substanser som kan få förändrad systemisk koncentration på grund av nilotinib

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

En läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga med engångsdos 25 mg warfarin, ett känsligt CYP2C9 substrat, och 800 mg nilotinib resulterade inte i någon förändring av warfarins farmakokinetiska parametrar eller farmakodynamik mätt i protrombintid (PT) och international normalised ratio (INR). Steady-state data saknas. Studien tyder på att en klinisk betydelsefull läkemedelsinteraktion mellan nilotinib och warfarin är mindre sannolik vid en dos upp till 25 mg warfarin. På grund av avsaknad av steady-statedata rekommenderas kontroll av farmakodynamiska markörer för warfarin (INR eller PT) vid påbörjad behandling med nilotinib (åtminstone under de två första veckorna).

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

ej begränsat till alfentanil, cykclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, sirolimus och takrolimus) vid samtidig administrering med nilotinib.

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

Antiarytmiska läkemedel och andra substanser som kan förlänga QT-intervallet

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

Interaktioner med föda

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

Graviditet

Fertila kvinnor/Preventivmedel

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Säkerhetsprofilen för nilotinib är överensstämmande över alla indikationer.

De vanligaste biverkningarna (incidens ≥15 %) från de ovan beskrivna sammanslagna data var: utslag (26,4 %), övre luftvägsinfektion (inklusive faryngit, nasofaryngit, rinit) (24,8 %), huvudvärk (21,9 %), hyperbilirubinemi (inklusive ökning av bilirubinhalten i blodet) (18,6 %), artralgi (15,8 %), trötthet (15,4 %), illamående (16,8 %), klåda (16,7 %) och trombocytopeni (16,4 %).

Tabell över biverkningar

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

Tabell 3 Biverkningar

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Övre luftvägsinfektion (inklusive faryngit, nasofaryngit, rinit)
Vanliga:	Follikulit, bronkit, candida-infektion (inklusive oral candida-infektion), lunginflammation, gastroenterit, urinvägsinfektion
Mindre vanliga:	Herpesvirusinfektion, anal abscess, candida-infektion (kandidos), furunkel, sepsis, subkutan abscess, tinea pedis
Sällsynta	Hepatit B reaktivering
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	

Mindre vanliga:	Hudpapillom
Sällsynta:	Oral papillom, paraproteinemi
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, trombocytopeni
Vanliga:	Leukopeni, leukocytos, neutropeni, trombocytemi
Mindre vanliga:	Eosinofili, febril neutropeni, lymfopeni, pancytopeni
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	Överkänslighet
Endokrina systemet	
Mycket vanliga:	Tillväxthämning
Vanliga:	Hypotyreos
Mindre vanliga:	Hypertyreos
Sällsynta:	Sekundär hyperparatyreoidism, tyreoidit
Metabolism och nutrition	
Vanliga:	Elektrolytobalans (inklusive hypomagnesemi, hyperkalemi, hypokalemi, hyponatremi, hypokalcemi, hyperkalcemi, hyperfosfatemi), diabetes mellitus, hyperglykemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, minskad aptit, gikt, hyperurikemi, hypofosfatemi (inklusive minskade halter av fosfater i blodet)
Mindre vanliga:	Dehydrering, ökad aptit, dyslipidemi, hypoglykemi
Sällsynta:	Aptitstörning, tumörlyssyndrom
Psykiska störningar	
Vanliga:	Depression, insomnia, oro
Mindre vanliga	Amnesi, förvirringstillstånd, desorientering
Sällsynta	Dysfori
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Yrsel, hypoestesi, parestesi, migrän
Mindre vanliga:	Cerebrovaskulär händelse, intrakraniell/cerebral blödning, ischemisk stroke, transitorisk ischemisk attack, cerebral infarkt, medvetandeförlust (inklusive synkope), tremor, uppmärksamhetsstörning, hyperestesi, dysestesi, letargi, perifer neuropati, restless legs, ansiktsförlamning
Sällsynta	Stenos i arteria basilaris, hjärnödem, optikusneurit
Ögon	
Vanliga:	Konjunktivit, torra ögon (inkluderande xeroftalmi), ögonirritation, hyperemi (skleral, konjunktival, okulär), dimsyn
Mindre vanliga:	Synnedsättning, konjunktival blödning, reducerad synskärpa, ögonlocksödem, blefarit, fotopsi, allergisk konjunktivit, diplopi, ögonblödning, ögonsmärta, ögonpruritus, ögonsvullnad, sjukdom på ögonytan, periorbitalt ödem, fotofobi
Sällsynta:	Korioretinopati, papillödem

Öron och balansorgan	
Vanliga:	Vertigo, öronsmärta, tinnitus
Mindre vanliga:	Hörselnedsättning (övergående dövhet)
Hjärtat	
Vanliga:	Angina pectoris, arytmi (inklusive atrioventrikulärt block, hjärtfladder, ventrikulära extrasystole, takykardi, förmaksflimmer, bradykardi), palpitationer, förlängt EKG-QT, koronarartärsjukdom
Mindre vanliga:	Hjärtinfarkt, hjärtblåsljud, perikardiell utgjutning, hjärtsvikt, diastolisk dysfunktion, vänstersidigt grenblock, perikardit
Sällsynta:	Cyanos, minskad ejektionsfraktion
Ingen känd frekvens:	Ventrikulär dysfunktion
Blodkärl	
Vanliga:	Hypertoni, flushing, perifer ocklusiv artärsjukdom
Mindre vanliga:	Hypertensiv kris, claudicatio intermittens, perifer artärstenos, hematom, arteriell skleros, hypotoni, trombos
Sällsynta	Hemorragisk chock
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Hosta
Vanliga:	Dyspné, ansträngningsdyspné, epistaxis, smärta i (mun)svalget
Mindre vanliga:	Lungödem, pleurautgjutning, interstitiell lungsjukdom, pleurasmärta, pleurit, halsirritation, dysfoni, pulmonell hypertension, väsande andning
Sällsynta:	Smärta i svalg/strupe
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Illamående, smärta i övre delen av buken, förstoppning, diarré, kräkningar
Vanliga:	Pankreatit, magbesvär, utspänd buk, väderspänning, buksmärta, dyspepsi, gastrit, gastroesofageal reflux, hemorrojder, stomatit
Mindre vanliga:	Gastrointestinal blödning, melena, munsår, esofagal smärta, muntorrhet, känslighet i tänderna (hyperestesi), dysgeusi, enterokolit, magsår, gingivit, hiatusbråck, rektal blödning
Sällsynta:	Gastrointestinalt sår med perforation, hematemes, esofagus sår, ulcerös esofagit, retroperitoneal blödning, subileus
Lever och gallvägar	
Mycket vanliga:	Hyperbilirubinemi (inklusive ökning av bilirubinhalten i blodet)
Vanliga:	Onormal leverfunktion
Mindre vanliga:	Hepatotoxicitet, toxisk hepatit, gulsot, kolestas, hepatomegali

Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hudutslag, klåda, alopeci
Vanliga:	Nattliga svettningar, eksem, urtikaria, hyperhidros, kontusion, akne, dermatit (inklusive allergisk, exfolierande och akneiform), torr hud, erytem
Mindre vanliga:	Exfoliativt utslag, läkemedelsutslag, hudsmärta, ekkymos, ansiktssvullnad, blåsor, hudcystor, erythema nodosum, hyperkeratos, petekier, ljusöverkänslighet, psoriasis, hudmissfärgning, hudexfoliering, hudhyperpigmentering, hudhypertrofi, hudsår
Sällsynta:	Erythema multiforme, palmar plantar erytrodysestesi syndrom, sebaceus hyperplasi, hudatrofi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Myalgi, artralgi, ryggsmärta, smärta i extremiteter
Vanliga:	Muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal smärta, nacksmärta, muskelsvaghet, muskelspasmer, skelettsmärta
Mindre vanliga:	Muskuloskeletal stelhet, svullna leder, artrit, flanksmärta
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Pollakisuri, dysuri
Mindre vanliga:	Urinträngningar, nokturi, kromaturi, hematuri, njursvikt, urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Erektil dysfunktion, menorragi
Mindre vanliga:	Ont i brösten, gynekomasti, svullna bröstvårtor
Sällsynta:	Bröstinduration
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet, pyrexi
Vanliga:	Bröstsmärta (inkluderande icke kardiell bröstsmärta), smärta, bröstbesvär, sjukdomskänsla, asteni och perifert ödem, frossa, influensaliknande sjukdom
Mindre vanliga:	Ansiktsödem, gravitationsödem, känsla av kroppstemperaturförändringar (inkluderande värmekänsla, köldkänsla), lokaliserat ödem
Sällsynta:	Plötslig död
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Ökat alaninaminotransferas, ökat lipas
Vanliga:	Minskat hemoglobin, ökat blodamylas, ökat aspartata minotransferas, ökat alkaliskt fosfatas i blod, ökat gamma-glutamyltransferas, ökat blodkreatininfosfokinas, viktnedgång, viktökning, förhöjt kreatinin, ökat totalkolesterol
Mindre vanliga:	Ökat blodlaktathydrogenas, ökat blodurea, ökat okonjugerat bilirubin i blodet, ökat paratyreoideahormon i blodet, förhöjda triglycerider i

	blodet, minskning av globuliner, förhöjt lipoproteinkolesterol (inklusive låg densitet och hög densitet), ökat troponin
Sällsynta:	Minskat blodglukos, minskning av insulin i blodet, ökning av insulin i blodet, minskning av insulin C-pep tid

Notera: Alla biverkningar observerades inte i pediatriska studier.

Beskrivning av valda biverkningar

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

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

Pediatrisk population

Säkerheten för nilotinib hos pediatriska patienter (från 2 till <18 år) med Philadelphiakromosompositiv KML i kronisk fas (n=58) har undersökts i en huvudstudie under en period om 60 månader (se avsnitt Farmakodynamik). Hos pediatriska patienter har frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningarna som observerats generellt överensstämt med de som observerats hos vuxna, med undantag för hyperbilirubinemi/ökning av blodbilirubin (grad 3/4: 10,3 %) och transaminashöjning (ASAT grad 3/4: 1,7 %, ALAT grad 3/4: 12,1 %) som rapporterades vid en högre frekvens än hos vuxna patienter. Nivåer av bilirubin- och levertransaminaser ska övervakas under behandlingen (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

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

Överdosering

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

Vid överdosering bör patienten övervakas och lämplig understödjande behandling insättas.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Tabell 4 Nilotinibs kinasprofil (fosforylering IC_{50} nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Klinisk effekt

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

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

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

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

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

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

Tabell 5 Betydande molekylärt svar (MMR)

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

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

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

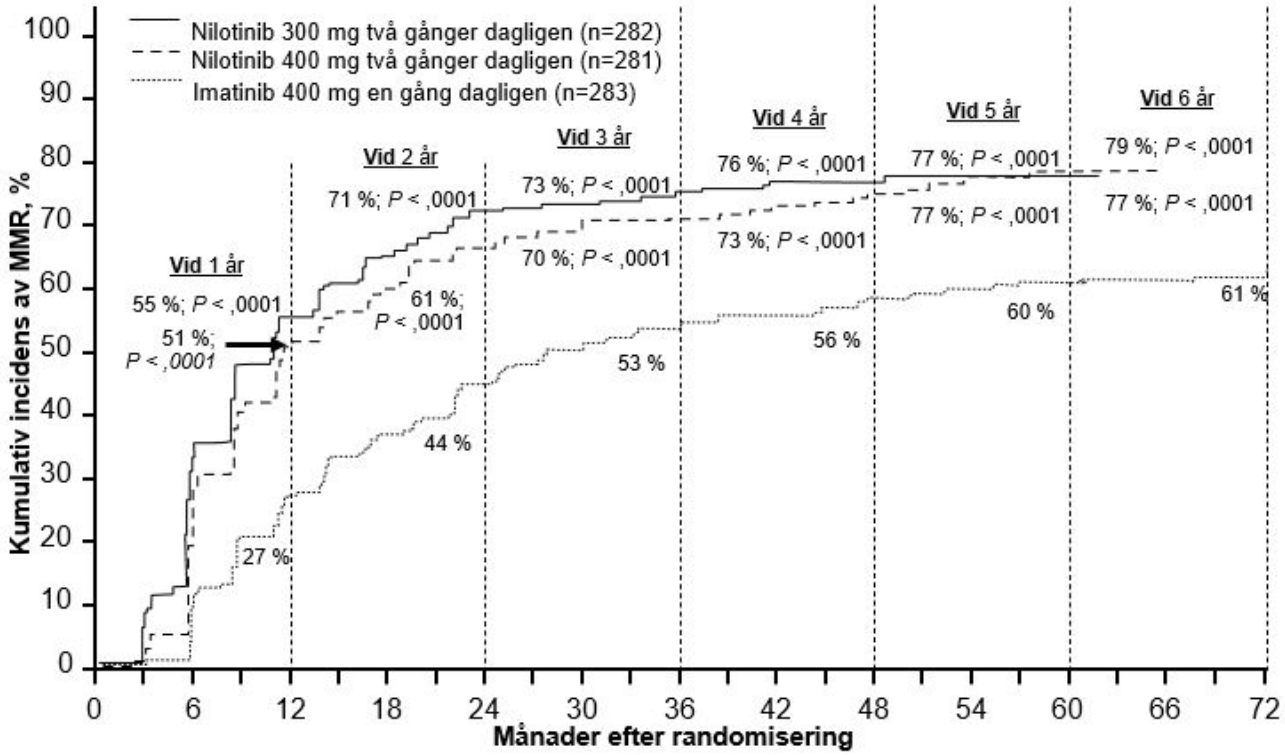
[3] Enbart patienter som uppnått MMR vid en specifik tidpunkt är inkluderade för den givna tidpunkten. Totalt var 305 (36,1 %) av alla patienter inte utvärderbara för MMR vid 48 månader (98 i nilotinib-gruppen på 300 mg två gånger dagligen, 88 i nilotinib-gruppen på 400 mg två gånger dagligen och 119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

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

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

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

Figur 1 Kumulativ incidens av MMR



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

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

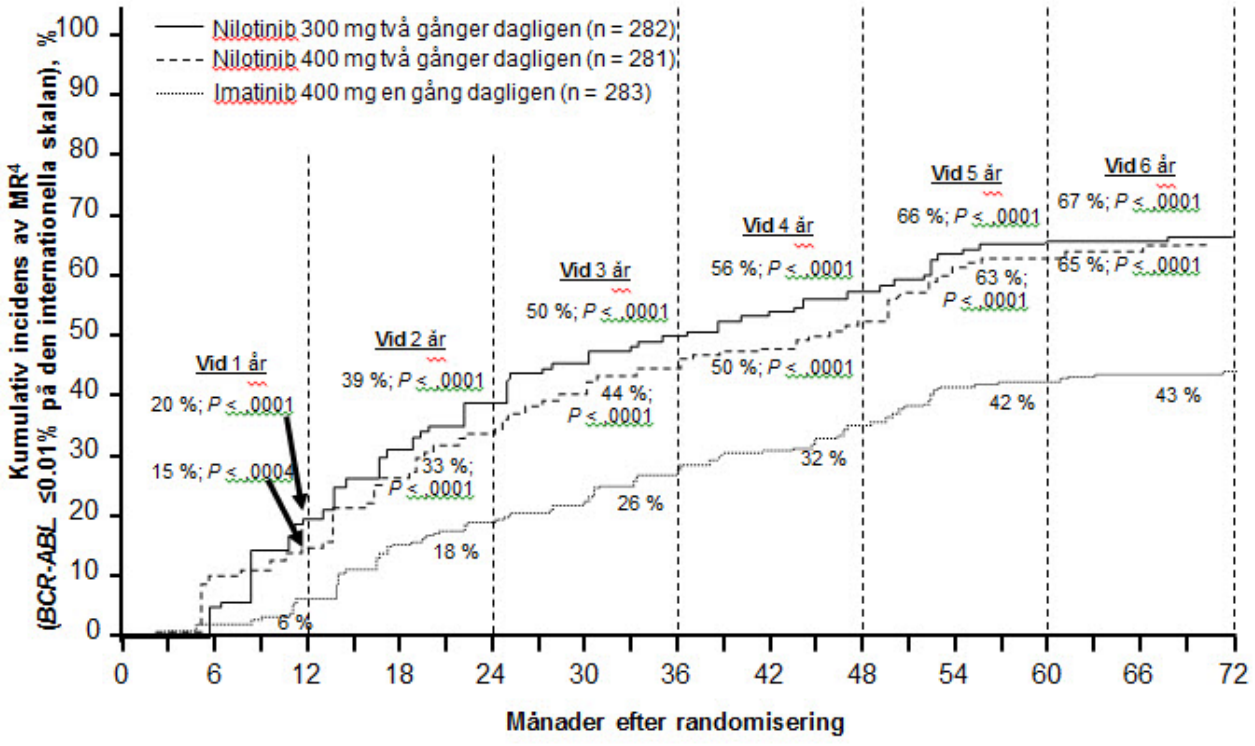
Baserat på Kaplan-Meier-analysen av tiden till första MMR var sannolikheten för att uppnå MMR vid olika tidpunkter högre för både nilotinib 300 mg och 400 mg två gånger dagligen, jämfört med imatinib 400 mg en gång dagligen (HR=2,17 och stratifierad logrankning p<0,0001 mellan nilotinib 300 mg två gånger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

Andelen patienter som uppnådde ett molekylärt svar om ≤0,01 % och ≤0,0032 % enligt IS vid olika tidpunkter presenteras i Tabell 6 och andelen patienter som uppnådde ett molekylärt svar om ≤0,01 % och ≤0,0032 % enligt IS vid olika tidpunkter presenteras i Figurerna 2 och 3. Molekylärt svar om ≤0,01 % och ≤0,0032 % enligt IS svarar mot en ≥4 logminskning respektive ≥4,5 logminskning av BCR-ABL-transkripter från en standardiserad baslinje.

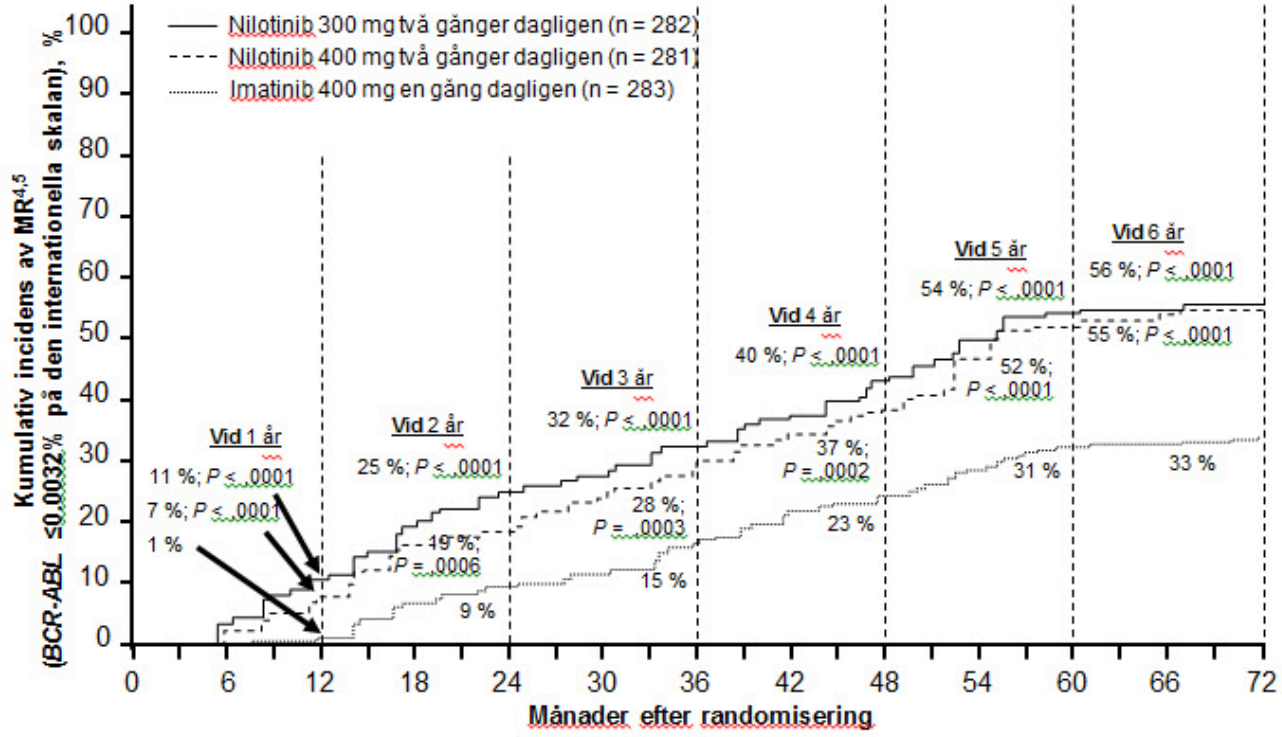
Tabell 6 Andelen patienter med molekylärt svar om ≤0,01 % (4 logminskning) och ≤0,0032 % (4,5 logminskning)

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

Figur 2 Kumulativ incidens av molekylärt svar om≤0.01 % (4-log reduktion)



Figur 3 Kumulativ incidens av molekylärt svar om ≤0,0032 % (4.5 log reduktion)



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

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

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

Tabell 7 Bästa CCyR

	Nilotinib 300 mg två gånger dagligen n=282	Nilotinib 400 mg två gånger dagligen n=281	Imatinib 400 mg en gång dagligen n=283
	(%)	(%)	(%)
Vid 12 månader			
Svar (95 % KI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Inget svar	19,9	22,1	35,0
CMH test-p-värde för svarsfrekvens (mot imatinib 400 mg en gång dagligen)	<0,0001	0,0005	
Vid 24 månader			

Svar (95 % KI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Inget svar	13,1	15,3	23,0
CMH test-p-värde för svarsfrekvens (mot imatinib 400 mg en gång dagligen)	0,0018	0,0160	

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

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

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

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

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

En öppen, okontrollerad, multicenterstudie i fas II har utförts för att utvärdera effekten av nilotinib hos vuxna patienter med KML med resistens eller intolerans mot imatinib med separata behandlingsarmar för

kronisk och accelererad sjukdomsfas. Effekten baserades på de 321 patienter i kronisk fas och 137 patienter i accelererad fas som tagits in i studien. Medianduration för behandlingen var 561 dagar för patienter i kronisk fas och 264 dagar för patienter i accelererad fas (se Tabell 8).
Tasigna gavs kontinuerligt (två gånger dagligen, 2 timmar efter måltid, samt utan måltid under minst en timme efter administreringen), såvida det inte fanns tecken på otillräckligt svar eller sjukdomsprogression. Dosen var 400 mg två gånger dagligen och dosupptrappning till 600 mg två gånger dagligen var tillåtet.

Tabell 8 Exponeringsduration för nilotinib

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

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

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

Tabell 9 Karakteristika för KMLs sjukdomshistoria

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

Det primära effektmåttet för patienterna i kronisk fas var betydande cytogenetiskt svar (MCyR), definierat som elimination (CCyR, fullständigt cytogenetiskt svar) eller signifikant reduktion till <35 % Ph+-metafaser (partiellt cytogenetiskt svar) av de Ph+-hematopoetiska cellerna. Fullständigt hematologiskt svar (CHR) hos

patienterna i kronisk fas bedömdes som ett sekundärt effektmått. Det primära effektmåttet hos patienterna i accelererad fas var bekräftat totalt hematologiskt svar (HR), definierat som antingen fullständigt hematologiskt svar, inga tecken på leukemi eller återgång till kronisk fas.

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

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

Svarsfrekvenserna för de två behandlingsarmarna framgår av Tabell 10.

Tabell 10 Svar hos KML-patienter

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

NEL = inga tecken på leukemi/märg-svar

[1] 114 patienter i kronisk fas hade CHR vid baslinjen och kunde därför inte bedömas vad gäller fullständigt hematologiskt svar.
*Information om imatinib resistens/intolerans status saknas för en patient.

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

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

Utsättande av behandling hos vuxna patienter med Ph+ KML i kronisk fas som har behandlats med nilotinib som förstahandsbehandling och uppnått ett varaktigt djupt molekylärt svar
I en öppen, enarmad studie inkluderades 215 vuxna patienter med Ph+ KML i kronisk fas som behandlats med nilotinib i första linjen under ≥2 år och som uppnått MR4,5 mätt med MolecularMD MRDx BCR-ABL test. Patienterna fick fortsätta behandlingen med nilotinib under ytterligare 52 veckor (nilotinib konsolideringsfas). Av de 215 patienterna gick 190 (88,4 %) in i TFR-fasen efter att de uppnått ett varaktigt djupt molekylärt svar under konsolideringsfasen, definierat av följande kriterier:

- de 4 sista kvartalsmätningarna (tagna var 12:e vecka) var minst MR4,0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01 % IS), och bibehölls under ett år
- den sista mätningen var MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS)
- inte mer än två mätningar med utfall mellan MR4,0 och MR4,5 (0,0032 % IS < BCR-ABL/ABL ≤0,01 % IS).

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

Tabell 11 Behandlingsfri remission efter nilotinib som första linjens behandling

Patienter som gick in i TFR fasen	190	
veckor efter start av TFR fasen	48 veckor	264 veckor
Patienter kvar i MMR eller bättre	98 (51,6 %, [95 % KI: 44,2; 58,9])	79[2] (41,6 %, 95 % KI: 34,5; 48,9)
Patienter som avbröt TFR fasen	93 [1]	109
på grund av förlust av MMR	88 (46,3 %)	94 (49,5 %)
av andra skäl	5	15
Patienter som återstartat behandling efter förlust av MMR	86	91
återfått MMR	85 (98,8 %)	90 (98,9 %)
återfått MR4,5	76 (88,4%)	84 (92,3 %)

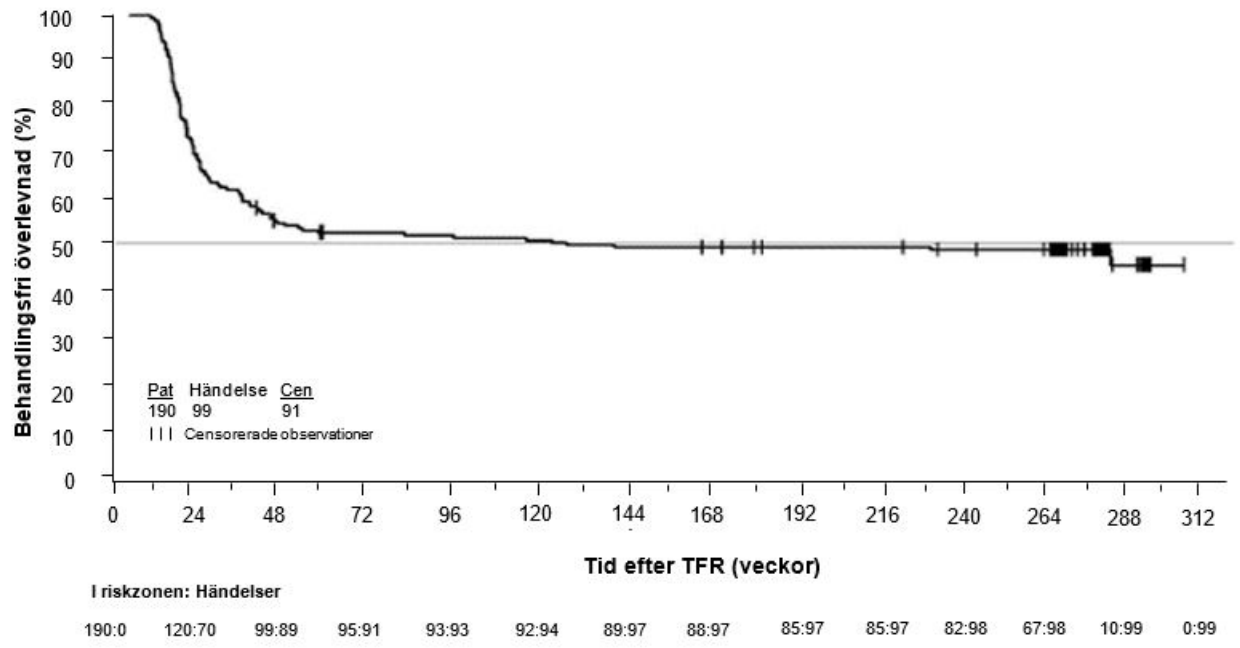
[1] En patient förlorade inte MMR vid vecka 48 men avbröt TFR fasen.

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

Tiden vid vilken 50 % av de patienter som återstartade behandling återfick MMR och MR4,5 var 7 respektive 12,9 veckor. Den kumulativa andelen som återfick MMR vid 24 veckor efter återinsatt behandling var 97,8 % (89/91 patienter) och andelen som återfick MR4,5 vid 48 veckor var 91,2 % (83/91 patienter).

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

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



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

I en öppen, enarmad studie inkluderades 163 vuxna patienter med Ph+ KML i kronisk fas som behandlats med tyrosinkinasinhibitorer (TKI) i ≥3 år (imatinib som första behandling i mer än 4 veckor, utan dokumenterad MR4,5 på imatinib vid tidpunkten för byte till nilotinib, sedan behandling med nilotinib i minst två år) och som uppnått MR4,5 under behandling med nilotinib mätt med MolecularMD MRDx BCR-ABL test. Patienterna fick fortsätta behandling med nilotinib under ytterligare 52 veckor (nilotinib konsolideringsfas). Av 163 patienter gick 126 in i den behandlingsfria fasen efter att de uppnått ett varaktigt djupt molekylärt svar under konsolideringsfasen, definierat av följande kriterie:

- De sista 4 kvartalsmätningarna under ett år (tagna var 12:e vecka) visade ingen konstaterad förlust av MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS).

Det primära effektmåttet var andelen patienter utan bekräftad förlust av MR4,0 eller MMR inom 48 veckor efter avslutad behandling.

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

Patienter som gick in i TFR fasen	126	
Veckor efter start av TFR fasen	48 veckor	264 veckor
Patienter kvar i MMR, ingen bekräftad förlust av MR4,0 och	73 (57,9 %, [95 % KI: 48,8; 66,7])	54 (42,9 % [54/126, 95 % KI: 34,1; 52,0])

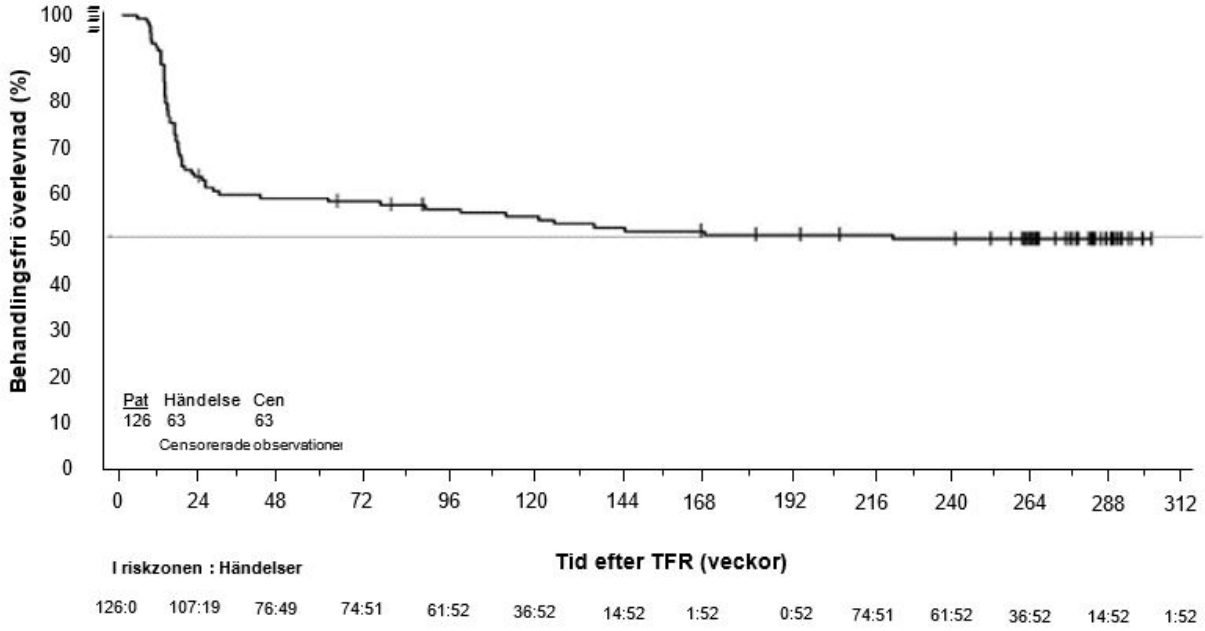
ingen återstart av behandling med nilotinib		
Patienter som avbröt TFR fasen	53	74 [1]
på grund av bekräftad förlust av MR4,0 eller förlust av MMR	53 (42,1 %)	61 (82,4 %)
av andra skäl	0	13
Patienter som återstartat behandling efter förlust av MMR eller bekräftad förlust av MR4,0	51	59
återfått MR4,0	48 (94,1 %)	56 (94,9 %)
återfått MR4,5	47 (92,2 %)	54 (91,5 %)

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

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

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

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



Pediatrisk population

I den pediatriska huvudstudien som genomfördes med nilotinib fick totalt 58 patienter från 2 till <18 år (25 patienter med nydiagnostiserad Ph+ KML i kronisk fas och 33 patienter med imatinib/dasatinib-resistent eller imatinib intolerant Ph+ KML i kronisk fas) behandling med nilotinib i dosen 230 mg/m^2 två gånger

dagligen, avrundat till närmsta 50 mg dos (till en maximal singeldos på 400 mg). Viktiga studiedata sammanfattas i tabell 13.

Tabell 13 Sammanfattning av data från den pediatriska huvudstudien med nilotinib

	Nydiagnosticerad Ph+ KML-Kronisk fas (n=25)	Resistent eller intolerant Ph+ KML-Kronisk fas (n=33)
Mediantid på behandling, antal månader, (intervall)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Faktisk dosintensitet i median (intervall) (mg/m^2/dag)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Relativ dosintensitet (%) jämfört med den planerade dosen om 230 mg/m^2 två gånger dagligen		
Median (intervall) Antal patienter med >90%	82,0 (32-102) 12 (48,0 %)	95,0 (43-107) 19 (57,6 %)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1 % IS) vid 12 cykler, (95 % KI)	60 %, (38,7; 78,9)	48,5 %, (30,8; 66,5)
MMR vid cykel 12, (95 % KI)	64,0 %, (42,5; 82,0)	57,6 %, (39,2; 74,5)
MMR vid cykel 66, (95 % KI)	76,0 %, (54,9; 90,6)	60,6 %, (42,1; 77,1)
Mediantid till MMR, antal månader (95 % KI)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Antal patienter (%) som uppnådde MR4,0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01 % IS) vid cykel 66	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)
Antal patienter (%) som uppnådde MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS) vid cykel 66	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Bekräftad förlust av MMR hos patienter som uppnådde MMR	3 av 19	Ingen av 20
Mutation som tillkommit under behandling	Ingen	Ingen
Sjukdomsprogression under behandling	1 patient matchade tillfälligt den tekniska definitionen för progression till AP/BC *	1 patient progredierade till AP/BC efter 10,1 månader på behandling
Total överlevnad		
Antal händelser Dödsfall under behandling Dödsfall under uppföljning för överlevnad	0 3 (12%) Ej uppskattningsbart	0 1 (3%) Ej uppskattningsbart

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

Farmakokinetik

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

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

Biotillgänglighet/bioekvivalens studier

En engångsdos om 400 mg nilotinib, med 2 hårda kapslar à 200 mg, där innehållet i varje hård kapsel blandades med 1 tesked mosat äpple, visade sig vara bioekvivalent med en engångsdos om 2 intakta hårda kapslar à 200 mg.

Pediatrisk population

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

Prekliniska uppgifter

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

Farmakologiska säkerhetsstudier

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

Toxicitetsstudier vid upprepad dosering

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

Genotoxicitetsstudier

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

Karcinogenicitetsstudier

I den 2-åriga karcinogenicitetsstudien på råtta var målorganet för icke-neoplastiska förändringar livmodern (dilatation, vaskulär utvidgning, endotelcellshyperplasi, inflammation och/eller epitelhyperplasi). Det fanns

inga tecken på karcinogenicitet vid administrering av nilotinib 5, 15 och 40 mg/kg/dag. Exponering (i form av AUC) vid den högsta dosnivån motsvarade ungefär 2 till 3 gånger daglig human steady state exponering (baserat på AUC) för nilotinib vid dosen 800 mg/dag.

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

Reproduktionstoxicitet och fertilitetsstudier

Nilotinib inducerade inte teratogenicitet, men visade embryo- och fostertoxicitet vid doser som också visade maternell toxicitet. Ökad förlust efter implantation observerades i såväl fertilitetsstudien, som inkluderade behandling av både hon- och handjur, som embryotoxicitetsstudien, som inkluderade behandling av hondjur. Embryodödlighet och fostereffekter (huvudsakligen minskad fostervikt, för tidig sammanväxning av ansiktsbenen (sammansmält maxilla/zygomaticus) viscerala och skeletala variationer) hos råtta samt ökad resorption av foster och skeletala variationer hos kanin har setts i embryotoxicitetsstudier. Vid en studie på pre- och postnatal utveckling hos råtta orsakade exponering för nilotinib till mödrarna minskad födelsevikt med tillhörande förändringar i fysiska utvecklingsparametrar samt även minskad parning och fertilitet hos avkomman. Exponeringen för nilotinib hos hondjur vid NOAEL (nivån för ingen observerad toxisk effekt) var i allmänhet mindre eller likvärdig den hos människa vid 800 mg/dag.

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

Juvenila djurstudier

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

Fototoxicitetsstudier

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Tasigna 50 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller 50 mg nilotinib (som hydrokloridmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt
En hård kapsel innehåller 39,03 mg laktosmonohydrat.

Tasigna 150 mg hårda kapslar
En hård kapsel innehåller 150 mg nilotinib (som hydrokloridmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt
En hård kapsel innehåller 117,08 mg laktosmonohydrat.

Tasigna 200 mg hårda kapslar
En hård kapsel innehåller 200 mg nilotinib (som hydrokloridmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt
En hård kapsel innehåller 156,11 mg laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnen
Tasigna 50 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll
Laktosmonohydrat
Krospovidon Typ A
Poloxamer 188
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Kapselskal
Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Trycksvärta
Shellack (E904)
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol
Ammoniumhydroxid

Tasigna 150 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll
Laktosmonohydrat
Krospovidon Typ A
Poloxamer 188
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Kapselskal
Gelatin
Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Trycksvärta
Shellack (E904)
Svart järnoxid (E172)
n-Butylalkohol
Propylenglykol
Vattenfri etanol
Isopropylalkohol
Ammoniumhydroxid

Tasigna 200 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll
Laktosmonohydrat
Krospovidon Typ A
Poloxamer 188
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Kapselskal
Gelatin
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

Trycksvärta
Shellack (E904)
Vattenfri etanol
Isopropylalkohol
Butylalkohol
Propylenglykol
Stark ammoniaklösning
Kaliumhydroxid
Röd järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Nilotinib

Miljörisk: Användning av nilotinib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Nilotinib bryts ned långsamt i miljön.
Bioackumulering: Nilotinib har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^9*(100-R))/(365*P*V*D*100)$ = $1.37*10^{-6}$ * A * (100 - R) = $1.37*10^{-6}$ * 43.2354 kg * 100 = 0.005923 µg/L = 5.9232 ng/L

Where:

A = 43.2354 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 * 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Harlan Laboratories Study C97316)*:*

ErC50 96 h (growth rate) > 4.7 µg/L

NOEC ≥ 4.7 µg/L, Maximum testing concentration due to the water solubility limit of the test item. Not toxic up to the limit of water solubility of the test item.

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilization) > 100.0 mg/L Nominal concentration; not toxic up to the limit of water solubility (92/69/EC (L383) C.2) (ARC Study No.: NOV255)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (survival and reproduction) ≥ 0.0127 mg/L. Maximum testing concentration due to the water solubility limit of the test item. Not toxic up to the limit of water solubility. (OECD 211) (RCC Study No. A94083)

Fish (Danio rerio, zebrafish)*:*

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) > 100.0 mg/L (96h, 92/69/EEC (L383) C1) (ARC Study No.: NOV256)

Chronic toxicity

NOEC 35 days (hatching rate, survival of larvae and juvenile fish, fish length and weight) ≥ 0.013 mg/L. Maximum testing concentration due to the water solubility limit of the test item. Not toxic up to the limit of water solubility. (OECD 210) (Harlan Laboratories Study No. C97327)

NOEC 7 days (egg development and hatching rate) = 0.0026 mg/L (OECD212 / OECD210) (RCC Study A94138)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition

EC_{50} 3 h > 300.0 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (87/302/EEC, Part C) (ARC Study No.: NOV257)

Sediment-dwelling organisms (*Chironomus riparius*, non-biting midge)

NOEC 27 days (emergence and development rate) ≥ 0.0174 mg/L (OECD 219) (RCC Study No. A94116)

PNEC derivation:

PNEC = 0.26 µg/L

The PNEC (µg/L) is based on the lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if chronic data for 3 trophic levels is available. The NOEC for the 7 day zebra fish study has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0059 µg/L / 0.26 µg/L = 0.022, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of nilotinib has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

22.3 % degradation in 28 days; not readily degradable (92/69/EC (L383) C.4-C). (ARC Study No.: NOV258)

Simulation studies:

DT50 (total system) = 84.0 – 100.0 days

DT50 (water phase) = 0.4 – 0.6 days (OECD 308) (Harlan Laboratories Study C97250)

The water and sediment phases were separated and the sediment was exhaustively extracted with acetonitrile/water (4:1; v/v). Soxhlet extraction using acetonitrile/water (4:1; v/v) was additionally performed on the extracted sediments from day 1 onwards. The sediment samples from the 100-day interval were submitted to acidic reflux extraction using acetonitrile/0.1 M HCl (1:1; v/v).

Nilotinib dissipated rapidly from the water phases of both aquatic systems due to adsorption to the sediment. Immediately after application, its concentration in the water phase represented on average 91.9% (river) and 92.4% (pond) of the applied radioactivity decreasing to 1.2% and 4.6% of applied after 7 days. From day 14 (river) and day 28 (pond) onwards, the amounts of applied radioactivity were below 2% in the water phases of both systems. The level of the parent substance in the sediments increased to maximum levels of 46.0% (river) and 40.6% (pond) of applied radioactivity on day 100; thereafter it declined to 25.5% (river) and 19.9% (pond) of applied radioactivity by the end of the study. The amount of nilotinib declined from initial levels of 91.9% (river) and 92.4% (pond) of the applied radioactivity to 25.5% and 19.9% by the end of the study (day 128).

Justification of chosen degradation phrase:

Nilotinib is not readily biodegradable. Based on the DT50 for the total system, the phrase 'Nilotinb is slowly degraded in the environment' is chosen.

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF):

Steady state Biological Concentration Factor (BCF_{ss}) = 65 - 75

Lipid content normalised BCF (BCF_{L}) = 107 - 127 (OECD 305; 28 days; Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)). (Harlan Laboratories Study C97261)

Partitioning coefficient:

Log Dow = 3.6 at pH 7, 30°C (92/69/EC (L383) A.8). (Study NOV253E)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since BCF < 500, nilotinib has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Main metabolic pathways identified in healthy subjects are oxidation and hydroxylation. Nilotinib is the main circulating component in the serum. None of the metabolites contribute significantly to the pharmacological activity of nilotinib. After a single dose of radiolabelled nilotinib in healthy subjects, greater than 90% of the dose was eliminated within 7 days mainly in feces. Parent drug accounted for 69% of the dose. (Novartis Core Data Sheet, Tasigna® 2016).

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- Harlan Laboratories Study C97316. Final report: 30. May 2011
- ARC Study No.: NOV255. Final report: 02. August 2005
- RCC study No. A94083. Final Report: 29 January 2007.
- ARC Study No.: NOV256. Final report: 02 August 2005.
- Harlan Laboratories Study C97327. Final Report: 07. June 2011.
- RCC study number: A94138. Final report: 01. February 2007
- ARC Study No.: NOV257. Final report: 06 June 2005.
- RCC study number: A94116. Final report: 07. February 2007
- ARC Study No.: NOV258. Final report: 06 June 2005
- Harlan Laboratories Study C97250. Final report: 26 May 2011.
- Harlan Laboratories Study C97261. Final report: 11. January 2011.
- Study NOV253E. Final report: 02. June 2005
- Tasigna®(nilotinib), Novartis Cores data sheet, Version 1.8. 05 December 2016

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Hård kapsel.

Tasigna 50 mg hårda kapslar
Vitt till gulaktigt pulver i hård gelatinkapsel med rött ogenomskinligt lock och ljusgul ogenomskinlig kropp, storlek 4 med svart radiell prägling ”NVR/ABL” på locket.

Tasigna 150 mg hårda kapslar
Vitt till gulaktigt pulver i röda, ogenomskinliga, hårda gelatinkapslar, storlek 1, med svart axial prägling ”NVR/BCR”.

Tasigna 200 mg hårda kapslar
Vitt till gulaktigt pulver i ljusgula, ogenomskinliga, hårda gelatinkapslar, storlek 0, med röd axial prägling ”NVR/TKI”.

Förpackningsinformation

TASIGNA®

Kapsel, hård 150 mg Vitt till gulaktigt pulver i röda, ogenomskinliga, hårda gelatinkapslar, storlek 1, med svart axial prägling NVR/BCR.

112 kapsel/kapslar blister, 22442:51, F

Kapsel, hård 200 mg Vitt till gulaktigt pulver i ljusgula, ogenomskinliga, hårda gelatinkapslar, storlek 0, med röd axial prägling NVR/TKI.

112 kapsel/kapslar blister, 35932:66, (F)

112 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

TASIGNA

Kapsel, hård 50 mg De hårda kapslarna är röda/ljusgula. Varje hård kapsel är präglad i svart (”NVR/ABL”).

120 kapsel/kapslar blister, 12045:42, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Kapsel, hård 150 mg

Kapsel, hård 200 mg